



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Does it still hurt? Perioperative opioid analgesia in different patient populations

Hoogd, S. de

### Citation

Hoogd, S. de. (2021, October 28). *Does it still hurt?: Perioperative opioid analgesia in different patient populations*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3221331>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3221331>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).



# Chapter 11

---

Dutch Summary

## **Doet het nog steeds pijn? Perioperatieve pijnstilling met behulp van opiaten in verschillende patiëntenpopulaties.**

### **Achtergrond**

Pijn is een onplezierige sensorische en emotionele ervaring die gepaard gaat met feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging<sup>1</sup>. Zowel acute als chronische pijn is een multidimensionaal en complex probleem dat fysiologische en biopsychosociale aspecten kent. Wereldwijd krijgt het onderwerp pijn de laatste jaren meer aandacht. Onderzoek laat zien dat de incidentie van acute postoperatieve pijn in het algemeen daalt over de jaren, maar ondanks deze daling blijft de incidentie aan de hoge kant<sup>2</sup>. In de Verenigde Staten geeft meer dan 80% van de postoperatieve patiënten aan dat ze acute postoperatieve pijn ondervinden. De meerderheid van deze patiënten geeft een score aan deze pijn van 'matig' tot 'ernstig'<sup>3</sup>. Andere studies laten zien dat slechts 50% van de patiënten adequate pijn ervaart na de operatie<sup>4</sup>. Postoperatieve pijn kan chronisch worden wanneer het langer dan twee tot drie maanden bestaat na de operatie en het onafhankelijk is van het helende weefsel of ontstekingsprocessen<sup>5,6</sup>. Het wordt geschat dat 10 tot 50% van de patiënten die een operatie ondergaat chronische postoperatieve pijnklachten kan krijgen<sup>5,7,8</sup>.

Met deze aanzienlijke incidentiepercentages kan pijn nog steeds gezien worden als een groot maatschappelijk probleem. In Nederland zijn er landelijke initiatieven genomen om het probleem van postoperatieve pijn aan te pakken, onder andere omdat pijn is toegevoegd als kwaliteitsindicator voor de Nederlandse ziekenhuizen<sup>9</sup>. Pijn en inadequate pijnstilling zijn een zware last voor de patiënt, en dit heeft een grote impact op de kwaliteit van leven en bijvoorbeeld op het uitvoeren van dagelijkse activiteiten<sup>8,10</sup>. Het optimaliseren van pijnstilling en het optimaal inzetten van analgetica kan mogelijk leiden tot een verlaging van morbiditeit en mortaliteit en verhoogde kwaliteit van leven in postoperatieve patiënten. Opiaten behoren tot de meest gebruikte analgetica en zijn daarmee een hoeksteen van het postoperatieve pijnmanagement. Het perioperatief gebruik van opiaten is essentieel in het voorkomen en behandelen van acute en chronische pijn. Ondanks dat opiaten veelvuldig worden gebruikt zijn er nog steeds kennishiaten op het gebied van gebruik, optimale dosering en potentieel negatieve effecten. Dit geldt bijvoorbeeld in specifieke patiëntenpopulatie zoals volwassenen en kinderen na hartchirurgie of de morbide obese patiënten. Dit proefschrift beoogt een bijdrage te leveren aan de kennis over perioperatieve pijnmanagement in verschillende patiëntenpopulaties met de focus op opiaten.

### **Pijnstilling met opiaten in volwassen hartpatiënten**

In sectie II ligt de focus op volwassen patiënten die een cardiothoracale ingreep ondergaan. In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift wordt een literatuuroverzicht gepresenteerd van de studies die de associaties tussen het intraoperatief gebruik van remifentanil en acute postoperatieve pijn, hyperalgesie en chronische postoperatieve pijn hebben onderzocht. Bijna de helft van de geïncludeerde studies laten hogere acute postoperatieve pijnscores, hogere analgesie consumptie of beide zien na het gebruik van remifentanil. Het gebruik van andere anesthetica tijdens de operatie lijkt van invloed. Een voorbeeld hiervan zijn de dampvormige anesthetica waarbij de combinatie van sevofluraan met remifentanil hogere pijnscores laat zien in vergelijking tot de combinatie van remifentanil met intraveneuze anesthetica zoals propofol. Er zijn weinig publicaties beschikbaar op het gebied van chronisch postoperatieve pijn. De beschikbare studies waren niet opgezet met het primaire doel om het effect van remifentanil op de lange termijn te onderzoeken en verschilden in studieopzet waardoor een eenduidige conclusie op basis van deze studies niet getrokken kon worden. Op basis van deze heterogene studies met kleine patiëntenaantallen ontstaat de indruk dat intraoperatief gebruik van remifentanil het ontstaan van acute postoperatieve hyperalgesie kan beïnvloeden. De impact op chronische postoperatieve pijn is onduidelijk.

Om de invloed van remifentanil op acute en chronische postoperatieve pijn verder te onderzoeken is een gerandomiseerde, gecontroleerde studie opgezet. Dit studieprotocol is uiteengezet in **hoofdstuk 3** van dit proefschrift.

In **hoofdstuk 4** worden de resultaten gepresenteerd van deze gerandomiseerde en gecontroleerde studie naar de impact van remifentanil op acute en chronische postoperatieve pijn drie, zes en twaalf maanden na de operatie. In totaal werden er 126 patiënten geïncludeerd die een openhartoperatie ondergingen via sternotomie. Na twaalf maanden werd er geen significant verschil gevonden in incidentie van chronische thoracale pijn tussen de remifentanil- en fentanylgroepen (20% vs. 18%,  $p=0.817$ ). Na drie maanden daarentegen, rapporteerden significant meer patiënten in de remifentanilgroep chronische thoracale pijn na de operatie (51% vs. 33%;  $p=0.047$ ). Dit effect was meer uitgesproken bij jongere patiënten en bij patiënten die een hogere dosis remifentanil ontvingen. Daarnaast werd een significante verhoogde morfineconsumptie gezien in de remifentanilgroep in de eerste 24 en 48 uur na de operatie. Hieruit kan geconcludeerd worden dat het intraoperatief gebruik van remifentanil tijdens hartchirurgie geen impact heeft op de incidentie chronisch postoperatieve pijn één jaar na de operatie. Remifentanil verhoogt echter wel de behoefte aan analgetica direct na de operatie en verhoogt de kans op chronische pijn tot drie maanden na de operatie.

Om postoperatieve pijn na hartchirurgie op een meer objectievere manier te onderzoeken werden in deze gerandomiseerde studie ook detectie- en pijndrempels gemeten met behulp van koude en warme stimuli. Deze resultaten worden gerapporteerd in **hoofdstuk 5**. Warm en koude detectie- en pijndrempels werden preoperatief, drie dagen en twaalf maanden postoperatief gemeten. Verschillende variabelen zijn onderzocht op de voorspellende waarde ten aanzien van veranderende pijnsensitiviteit twaalf maanden na de operatie: het gebruik van remifentanyl, aanwezigheid van chronische postoperatieve pijn, leeftijd, opiaatconsumptie en preoperatieve kwaliteit van leven. Zowel warme als koude detectie- en pijndrempels waren niet significant verschillend tussen de remifentanyl en fentanyl groep drie dagen en twaalf maanden na de operatie. Er konden geen significante voorspellers voor veranderende pijngevoeligheid twaalf maanden na de operatie worden geïdentificeerd. Geconcludeerd werd dat één jaar na de operatie geen verschillen in pijngevoeligheid konden worden aangetoond met het meten van detectie- en pijndrempels.

In hetzelfde cohort van hartchirurgische patiënten werd ook onderzoek gedaan naar potentiële genetische componenten van pijn. **Hoofdstuk 6** beschrijft de potentiële invloed van *OPRM1* (mu-opioïde receptor) en *COMT* (catechol-O-methyltransferase enzym) polymorfisme in postoperatieve acute, chronische en experimentele thermale pijn. Er werd geen associatie gevonden tussen het *COMT* haplotype en andere pijnuitkomsten of *OPRM1* polymorfismen en de verschillende pijnmodaliteiten. Patiënten in de fentanylgroep met het *COMT* 'hoge pijnsensitiviteit' haplotype hadden postoperatief minder opiaten nodig in vergelijking met het 'gemiddelde pijnsensitiviteit' haplotype. Deze resultaten leiden tot de conclusie dat in dit cohort van cardiothoracale patiënten de invloed van genetische variatie op postoperatieve pijn uitkomsten minimaal is, waarbij mogelijk alleen het *COMT* haplotype een klein deel van de variabiliteit in acute postoperatieve pijn in cardiothoracale volwassen patiënten kan verklaren.

### **Morfine na hartoperaties bij kinderen**

In sectie III ligt de focus op het gebruik van morfine na hartoperaties bij kinderen. Morfine is de meest gebruikte pijnstillers rondom hartoperaties bij kinderen. Ondanks dat het veel gebruikt wordt is er slechts weinig bekend over de pijnstillende werking in relatie tot de plasmaconcentratie. In **hoofdstuk 7** worden de resultaten gerapporteerd van een farmacodynamische analyse van morfine toediening bij kinderen door gebruik te maken van herhaalde-eventmodellen. Hiervoor werden de data van een eerder gepubliceerde studie gebruikt<sup>11</sup>. In deze studie werden 35 kinderen (leeftijd 3 tot 35 maanden) geïnccludeerd die een hartoperatie ondergingen

met daaropvolgend een morfinedoediening in een oplaaddosering (100 µg/kg) gevolgd door een continu-infuus (40 µg/kg/hr). Events werden gedefinieerd als extra morfine bolus doses en/of verhogingen van infusiesnelheid van het continue infuus van morfine. Extra giften van morfine werden gegeven op basis van het gestandaardiseerde pijnprotocol en pijnscores zoals de COMFORT-B. In totaal werden er 130 events (mediaan 4 (IQR 1 tot 5) per patiënt) geïdentificeerd die met name in de eerste 24 uur plaatsvonden (107/130). De mediane morfineconcentratie tijdens een event was 29.5 ng/ml (range 7 tot 180 ng/ml). Het model liet een daling van een verminderende behoefte aan extra morfine zien over tijd. Daarnaast liet het model ook een stijging zien van de kans op extra morfine injecties bij hogere morfineconcentraties. Het betrouwbaarheidsinterval van deze stijging is groot, wat deze bevinding onzeker maakt. De morfineconcentraties in deze studie zijn veel hoger vergeleken met de eerder gesuggereerde therapeutische range van 10 tot 20 ng/ml. Hoewel de wetenschappelijke onderbouwing voor deze range mager is, is het onverwachts dat er nog steeds events plaatsvinden bij deze hoge concentraties morfine. Aangezien 24% van de extra morfine werd gegeven binnen een uur van de voorgaande dosering kan het ook betekenen dat morfine mogelijk niet het meest ideale opiaat is om te gebruiken als 'rescue' medicatie. Toekomstige studies zouden moeten focussen op een multimodale aanpak met het gebruik van andere opiaten of andere pijnstillers om doorbraakpijn bij kinderen na hartchirurgie optimaler te kunnen behandelen.

### **Farmacokinetiek van opiaten in obese patiënten**

In sectie IV wordt er gefocust op de (morbide) obese patiënten als zijnde een speciale patiëntpopulatie. De obese populatie groeit de laatste jaren wereldwijd en dit zal resulteren in een groeiend aantal operaties bij obese patiënten. Daarom is het belangrijk dat postoperatieve pijn in deze patiëntenpopulatie op de best mogelijke manier behandeld kan worden.

Allereerst is er in **hoofdstuk 8** een literatuuroverzicht gepresenteerd over de invloed van obesitas op de farmacokinetiek en dynamiek van geneesmiddelen bij volwassenen. Het effect van de fysiologische veranderingen die optreden bij (morbide) obesitas op geneesmiddelabsorptie, -verdeling, -metabolisme en -klaring worden besproken op basis van de beschikbare farmacokinetische studies. Toekomstige studies zouden meer de verbinding moeten maken tussen de fysiologische veranderingen bij obese patiënten en farmacokinetiek en dynamiek in plaats van een enkele dimensie te onderzoeken. Daarnaast blijft implementatie van doseeradviezen in de praktijk een punt van aandacht.

Het doel van **hoofdstuk 9** was om de farmacokinetiek van morfine en de actieve metabolieten bij morbide obese patiënten in kaart te brengen door deze te vergelijken met de kinetiek in gezonde vrijwilligers. Data van 20 morbide obese patiënten (gemiddelde BMI 49.9 kg/m<sup>2</sup>, gemiddeld gewicht 151.3 kg) en 20 gezonde vrijwilligers (gemiddeld gewicht 70.6 kg) werden geïnccludeerd. Bij de morbide obese patiënten bleek de eliminatieklaring van morfine-3-glucuronide (M3G) en morfine-6-glucuronide (M6G) substantieel verlaagd te zijn in vergelijking met de gezonde vrijwilligers. Met betrekking op de glucuronidatie van de metabolieten werd een minimale verlaging van formatie van M6G en een vertraging van de formatie van M3G gevonden. Obesitas werd ook als covariaat geïdentificeerd voor het perifere verdelingsvolume van morfine. Er kan geconcludeerd worden dat het metabolisme van morfine zelf niet anders is dan morbide obese patiënten in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Dit betekent dat er geen op gewicht gebaseerde dosisaanpassingen gedaan hoeven te worden. Echter, de verlaagde eliminatieklaring van M3G en M6G is aanzienlijk en dit resulteert in een verhoogde blootstelling aan deze metabolieten. De klinische consequenties voor de patiënt zijn nog niet duidelijk en mogelijk alleen relevant bij langdurige morfinedoeding.

### **Perspectieven en conclusies**

Tot slot worden in **hoofdstuk 10** de verkregen resultaten van de verschillende studies in deze thesis in een breder perspectief geplaatst. Eerst wordt gereflecteerd op de uitkomsten van de studies rondom het gebruik van remifentanil tijdens hartoperaties. Vervolgens wordt besproken wat de studies bij kinderen en obese patiënten ons kunnen leren en tot slot volgt een reflectie op de verschillende uitkomstmaten die in deze thesis zijn gebruikt om het effect op pijn te kwantificeren.

Allereerst wordt het gebruik van remifentanil tijdens hartchirurgie in volwassenen nader bekeken. Remifentanil wordt van alle opiaten het meest geassocieerd met opiaat geïnduceerde hyperalgesie<sup>12</sup>. Een negatief effect van remifentanil op pijnbeleving na de operatie wordt met name gezien in de acute periode na de operatie. Dit wordt ook in het literatuuroverzicht in hoofdstuk 2 geconcludeerd, hoewel studies divers zijn en het aantal proefpersonen in de studies klein. Recent is er daarentegen een studie rondom abdominale chirurgie gepubliceerd met veel grotere patiënten aantallen in vergelijking tot eerdere studies<sup>13</sup>. Geconcludeerd werd dat pijnscore bij aankomst (NRS1) op de recovery afdeling en de maximale pijnscore (NRSmax) beide verhoogd waren in de remifentanilgroep (gemiddelde NRS1 1.52 vs. 1.28;  $p < 0.001$ ; gemiddelde NRSmax 2.47 vs. 2.17;  $p < 0.001$ ). De resultaten uit hoofdstuk 4 zijn daarmee in overeenstemming; er wordt een verhoogde vraag naar opiaten direct na de operatie gezien in de remifentanilgroep.



Kortom, remifentanil lijkt een significante negatieve impact te hebben op acute pijn maar de absolute verschillen in pijnscores of cumulatief postoperatieve opiatengebruik zijn klein en waarschijnlijk niet van significante klinische impact.

Het aantal studies dat de invloed van remifentanil op chronisch postoperatieve pijn heeft onderzocht is beperkt. Een observationele follow-up studie in ons ziekenhuis laat zien dat remifentanil een risicofactor is voor het ontwikkelen op chronische pijn na twaalf maanden. Uit het onderzoek blijkt dat dit risico dosisafhankelijk lijkt<sup>14</sup>. In hoofdstuk 2 worden drie andere studies beschreven waarin de lange termijn effecten van remifentanil aan bod komen. Deze studies variëren aanzienlijk in opzet, omvang en de soort operatie die onderzocht werd. Naar aanleiding hiervan is een gerandomiseerde gecontroleerde studie opgezet (hoofdstuk 3) met als primair doel het effect van remifentanil versus fentanyl op de lange termijn te beoordelen. Recent zijn de secundaire eindpunten gepubliceerd van een studie met het primaire doel de impact van remifentanil en fentanyl op perioperatieve hyperglycemische respons te analyseren in hartchirurgie<sup>15</sup>. Hoewel deze studie een aantal overeenkomsten heeft met hoofdstuk 4 van deze thesis, zijn er ook belangrijke verschillen. Allereerst is de studie van Subramaniam et al. 2021 niet gepowerd op postoperatieve pijn maar op hyperglycemische respons. Ten tweede ontvingen de patiënten in de remifentanilgroep in deze studie geen additioneel fentanyl en kregen zij veel hogere doseringen remifentanil (mediaan cumulatieve dosis 11 mg; >80 µg/kg). In hoofdstuk 4 ontvingen patiënten in de remifentanilgroep een gemiddelde dosering van 2.1 mg (25 µg/kg) remifentanil en ook fentanyl (21 µg/kg). Ten aanzien van acute postoperatieve pijn laten beide studies een verhoogde opiatenconsumptie zien direct na de operatie. Op het gebied van chronische pijn na de operatie wordt in onze studie een significant verschil gevonden drie maanden na de operatie en geen verschil na zes en twaalf maanden. In de studie van Subramaniam et al. 2021 daarentegen werden geen verschillen gevonden drie, zes en twaalf maanden na de operatie. Een verklaring van dit verschil kan zijn dat de incidentie van chronische pijn (veel) hoger was op alle eindpunten in vergelijking tot onze studie. Ter illustratie, de studie van Subramaniam et al. 2021 vindt een incidentie van chronische postoperatieve pijn na drie maanden bij 61% van patiënten in de fentanylgroep versus 58% patiënten in de remifentanilgroep (p=0.79). In hoofdstuk 4 ligt de incidentie op 31% bij de fentanylgroep en 51% bij de remifentanilgroep (p=0.047). Samengevat; de gevonden resultaten van de impact van remifentanil op chronische pijn na hartchirurgie zijn divers. Toch laat hoofdstuk 4 zien dat er mogelijk wel nadelige effecten zijn tot aan drie maanden na de operatie. De vraag rijst dan of het voordeel om remifentanil te gebruiken tijdens hartchirurgie groter is dan de (kleine)

nadelen op acute en chronische pijn. Het voordeel van remifentanil zou met name een kortere extubatie tijd zijn, wat kan leiden tot sneller herstel en kortere ziekenhuisopname<sup>16</sup>. Daarnaast wordt ook gerapporteerd dat er een verhoogde hemodynamische stabiliteit gedurende operatie<sup>17</sup> en de verlaging van het gebruik van sedativa en hypnotica<sup>18</sup>. Deze voordelen worden echter niet gezien in studies waarin remifentanil niet-superieur wordt bevonden in fast-track hartchirurgie<sup>19,20</sup>. Een ander systematisch review concludeert dat remifentanil geen voordeel lijkt te hebben bij langdurige en grote interventies, maar wel bruikbaar kan zijn voor geselecteerde situaties<sup>21</sup>.

In het huidige onderzoek wordt geconcludeerd dat de klinische impact van remifentanil op postoperatieve pijn na hartchirurgie beperkt is wanneer het wordt gebruikt zoals in het in hoofdstuk 4 beschreven regime. Daarnaast werd duidelijk dat er voor patiënten met een hoge dosis remifentanil (>1875 µg) en onder de leeftijd van 65 jaar een hoger risico bestaat op postoperatieve pijn drie maanden na de operatie. Deze bevinding kan meegenomen worden in de overweging om in de toekomst al dan niet remifentanil te gebruiken bij hartchirurgie.

Het is duidelijk dat opiaten al jaren de hoeksteen zijn van de anesthesie tijdens cardiothoracale chirurgie. Wereldwijd is er een groeiende aandacht voor versneld herstel na operaties in het algemeen. Daarnaast bestaan er zorgen over het verhoogde opiatengebruik en -misbruik. Dat maakt dat in toenemende mate behoefte is aan opiaatvrije anesthesie tijdens hartchirurgie<sup>22</sup>. Multimodale analgesie met medicatie anders dan opiaten (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, N-methyl-D-aspartaat antagonisten, alfa-2 agonisten, lokale anesthetica, gabapentinoïden en anderen) in combinatie met bijvoorbeeld innovatieve regionale anesthesietechnieken zouden hiervoor mogelijk ingezet kunnen worden<sup>23</sup>. Een meta-analyse van 23 studies waarin patiënten opiaatvrije anesthesie ontvingen bij operaties anders dan hartchirurgie liet zien dat deze techniek mogelijk voordelen heeft voor de patiënt<sup>24</sup>. De studies die dit onderzochten waren echter te klein en te heterogeen om harde conclusies te trekken. Een recente studie laat zien dat dat opiaatvrije anesthesie ook negatieve consequenties voor de patiënt kan hebben<sup>25</sup>. De studie is vroegtijdig gestopt vanwege het meer voorkomen van postoperatieve hypoxemie, vertraagde extubatie, intraoperatieve bradycardie en verlengde observatietijd. Dit kwam met name door de verhoogde dosering van de alternatieven pijnstillers die werden gebruikt bij de afwezigheid van opiaten. Grant et al. 2020 heeft een studie gepubliceerd waarin 5 interventies zonder opiaten tijdens of voor hartchirurgie geassocieerd waren met minder intra-operatief gebruik van opiaten<sup>26</sup>. Dit resultaat had geen negatieve maar ook geen positieve invloed op de postoperatieve uitkomsten.

Kortom, opiaatvrije anesthesie is een groeiend onderzoeksveld door het toegenomen misbruik en gebruik van opiaten en de focus op versneld herstel na (grote) operaties. De incidentie van postoperatieve pijn na hartchirurgie blijft hoog. Beschikbare data van opiaatvrije analgesie bij hartpatiënten zijn schaars en toekomstige studies moeten laten zien of dit ook daadwerkelijk voordelen voor de patiënt heeft.

In sectie III en IV van deze thesis krijgen speciale patiëntpopulaties de aandacht: kinderen na hartchirurgie en morbide obese patiënten. In hoofdstuk 7 wordt de farmacodynamiek van morfine bij kinderen na hartchirurgie uiteengezet om meer inzicht te krijgen in de pijnstillende werking van morfine in relatie tot plasmaconcentraties. De strenge regelgeving en ethische richtlijnen voor het uitvoeren van onderzoek bij kinderen maakt dat dit type onderzoek over in het algemeen uitdagend is. Daarnaast heeft pijn een emotionele waarde voor zowel ouders als kinderen, en mogelijk zelfs voor het behandelteam. Deze aspecten maken dat de traditionele strategie om pijn te behandelen bij kinderen over het algemeen conservatief is en het afbouwprincipe volgt. Dat wil zeggen dat gestart wordt met een hoge dosering en dit vervolgens wordt afgebouwd naar een lagere dosis of minder potente analgetica. Vanuit een farmacologisch oogpunt is het bekend dat een hogere dosis niet altijd meer effect betekent. Dit wordt ook duidelijk in hoofdstuk 7 waar gevonden wordt dat hogere morfineconcentraties geen effect heeft op de kans op het geven van extra morfineinjecties. Daarnaast was de concentratierange waarin morfine werd gegeven ten tijde van een 'rescue' event erg hoog. De huidige resultaten suggereren dat de concentratie-effect relatie van morfine in de acute postoperatieve situatie erg sterk is aangezien de patiënten met de hoogste concentratie niet het hoogste effect ervaren. Daarnaast lijkt morfine niet het ideale middel om deze momenten van pijn te behandelen aangezien een groot deel van de extra morfineinjecties dicht op een eerdere toediening zat. Deze resultaten kunnen een aanwijzing zijn dat het voor verpleegkundigen nog steeds moeilijk is om onderscheid te maken tussen sedatie en pijn. Er zijn toekomstige studies gaande<sup>27</sup> en nodig om het gebruik van analgetica en sedativa bij kinderen rondom hartchirurgie te kunnen optimaliseren.

Ondanks dat de (morbide) obese populatie wereldwijd elk jaar verder groeit, is de kennis rondom de farmacokinetiek van morfine bij deze populatie niet toereikend. In hoofdstuk 9 wordt de farmacokinetiek van morfine vergeleken van morbide obese patiënten met gezonde vrijwilligers. Hierbij wordt duidelijk dat morfine niet op gewicht gedoseerd hoeft te worden, maar dat de concentratie van de farmacologische metabolieten M3G en M6G kunnen gaan stapelen door verminderde eliminatieklaring bij morbide obese patiënten. In de literatuur wordt

meermaals aangegeven dat M3G verantwoordelijk zou zijn voor bijwerkingen en verergering van pijnklachten<sup>28</sup>, terwijl M6G een pijnstillende werking zou hebben<sup>29</sup>. Deze effecten zijn echter nooit bevestigd in klinische studies. M3G heeft een veel lagere affiniteit voor de opiaatreceptor vergeleken met morfine of M6G<sup>30</sup>. Daarentegen zijn de concentraties van M6G weer veel lager vergeleken met de M3G en morfineconcentraties. Beide metabolieten hebben een hydrofiel karakter waardoor er minder penetratie is door de bloed-hersenbarrière<sup>31</sup>. De klinische impact van verlaagde eliminatieklaring van de morfinemetabolieten in morbide obese patiënten lijkt dus klein en is mogelijk alleen van belang wanneer er sprake is van continue morfinetoediening over een langere periode. De oorzaak van een verminderde eliminatieklaring bij obese patiënten is waarschijnlijk de fysiologische veranderingen die optreden bij patiënten die (langdurig) obesitas zijn of non-alcoholische steatohepatitis hebben. Studies laten zien dat er veranderingen optreden op het gebied van 'multidrug resistance proteins' MRP2 en MRP3<sup>32,33</sup>. Deze geneesmiddeltransporters zijn verantwoordelijk voor de in- en efflux van moleculen van de hepatocyten naar het gal en vice versa. Er zijn aanwijzingen in dierstudies dat er meer geneesmiddelen kunnen worden beïnvloed door deze geneesmiddeltransporters<sup>34</sup>. Dit vraagt om nader onderzoek.

Tot slot wordt er in hoofdstuk 10 een reflectie gegeven op de verschillende uitkomstmaten die in deze thesis zijn gebruikt om het effect op pijn te beschrijven. De gouden standaard bij het meten van pijn is nog altijd het rapporteren van pijn door de patiënt zelf op een gevalideerde pijnschaal. Studies laten zien dat bij het rapporteren van pijn op een visuele of numerieke schaal is voorlichting aan de patiënt belangrijk gebleken<sup>35</sup>. Betere communicatie en educatie helpt de patiënt een betere pijnbestrijding te krijgen en dit dient aandacht te krijgen in de dagelijkse praktijk. Daarnaast is de timing van het afnemen van een pijnscore belangrijk. In de literatuur worden vaak wisselende momenten gekozen waardoor het vergelijken van verschillende studies moeilijk is. Het is bijvoorbeeld belangrijk om statische pijnscores (in rust) en dynamische pijnscores (bij bewegen) af te nemen aangezien een snelle mobilisatie na een operatieve ingreep een positief invloed heeft op de lange termijn uitkomsten<sup>36</sup>. Achteraf gezien hadden we in hoofdstuk 4 hier ook beter onderscheid in kunnen maken om nog duidelijkere uitkomsten te krijgen. Een ander aandachtspunt is de implementatie van een gestandaardiseerd pijnprotocol met daarin afspraken over herhaaldelijke pijnmetingen. Het is gebleken dat dit postoperatieve uitkomsten verbeterd<sup>37,38</sup>. Een nadeel hiervan is dat dit arbeidsintensief kan zijn voor de verpleging. Recent is er een concept studie gepubliceerd waarin postoperatieve patiënten via een smartphone applicatie pijnscores zelf konden registreren<sup>39</sup>. Dit werd zowel door patiënt als verpleging positief ontvangen en is veelbelovend voor de toekomst.

Een andere veel gebruikte uitkomstmaat is de postoperatieve consumptie van pijnstillers, welke wij ook in hoofdstuk 4 hebben gerapporteerd. De consumptie van pijnstillers is van belang omdat het niet alleen een ineffektieve pijnbehandeling weerspiegelt maar ook van belang kan zijn in het kader van meer bijwerkingen van de extra doseringen pijnstillers. Indien deze uitkomstmaat wordt gebruikt in een klinische studie, is het van belang dat er een duidelijk gestandaardiseerd protocol is geïmplementeerd op de verpleegafdelingen zodat er kan worden afgeleid wat een verhoogde consumptie van pijnstillers na de operatie daadwerkelijk weerspiegelt. Zonder een dergelijk protocol is dit eindpunt moeilijk te interpreteren.

In hoofdstuk 5 wordt pijn geobjectiveerd met kwantitatieve sensorische testen (QST), wat een verzamelnaam is voor verschillende procedures waarin de perceptuele reactie op sensorische stimuli (warm, koud, druk) kwantificeerbaar gemaakt kan worden<sup>40</sup>. QST wordt gebruikt in wetenschappelijk onderzoek, maar ook in de praktijk bij het stellen van diagnoses of het evalueren van een pijnbehandeling<sup>41</sup>. In hoofdstuk 5 zien wij geen effect van de remifentanil of fentanyl op de gemeten pijndrempels. Daarnaast worden er geen voorspellende factoren gevonden voor een afwijkende pijn gevoeligheid. Ondanks het gebruik in experimentele en klinische studies blijft het gebruik van QST in de dagelijkse praktijk in relatie tot (het voorspellen van) postoperatieve pijn beperkt. Dit komt met name omdat er geen grote studies zijn waarin grote voordelen worden gevonden voor het meten van pijn of detectie drempels voor acute postoperatieve pijn<sup>42</sup> alsmede chronisch postoperatieve pijn<sup>43</sup>. De meest belovende resultaten worden gevonden in studies waarin gekeken wordt naar het dynamische pijn processen in het lichaam waar pijn modulatie plaatsvindt<sup>43</sup>. Dit kan bijvoorbeeld door het meten van diffuse noxische inhibitorische controle (DNIC). DNIC vindt plaats wanneer de reactie op een pijnlijke stimulus is geremd door een andere pijnlijke stimulus ('pijn remt pijn' paradigma)<sup>41,44</sup>. Patiënten met een verminderde preoperatieve DNIC score lijken meer risico te hebben op het ontwikkelen van chronische postoperatieve pijn<sup>45,46</sup>. Toch zijn er geen studies met grotere patiënten aantallen die deze bevindingen kunnen repliceren. Andere redenen dat QST niet veel gebruikt wordt in de klinische praktijk is dat het arbeidsintensief is, dure apparatuur nodig is en getraind personeel nodig is om de test af te nemen en de data te interpreteren<sup>40</sup>. QST protocollen moeten korter en makkelijker worden om af te nemen en om te interpreteren om bruikbaar te worden in de kliniek in de toekomst.

Chronische pijn is een belangrijke uitkomstmaat met een negatieve impact op kwaliteit van leven maar een hoge incidentie afhankelijk van soort operatie en de definitie van chronische pijn<sup>47</sup>. In tegenstelling tot acute pijn, welke vaak wordt gemeten met een één dimensionale schaal zoals de NRS, zijn er meerdere

instrumenten om chronische pijn te meten die multidimensionaal zijn<sup>48</sup>. Er is een grote variabiliteit in de gerapporteerde uitkomstmaten voor chronische pijn in klinische studies en dit maakt het moeilijk om de incidentie van chronische pijn in relatie tot kwaliteit van leven en therapeutische interventie te evalueren. Internationaal worden aanbevelingen gemaakt om uitkomstmaten in studies te homogeniseren maar tot nu toe blijft het aantal studies wat zich hier aan conformeert laag<sup>49</sup>. In onze ogen is het meten van kwaliteit van leven voor, en langere tijd na de operatie van belang om impact te meten voor de patiënt. Daarnaast is de lengte van follow-up ook belangrijk om de impact van chronische postoperatieve pijn te kunnen inschatten.

Samenvattend, hebben we in dit proefschrift getracht meer inzicht te krijgen in het perioperatieve gebruik van opiaten in verschillende patiëntenpopulaties. Hiertoe hebben we een prospectieve gerandomiseerde studie uitgevoerd in volwassenen die hartchirurgie ondergaan om de invloed van remifentanil op acute en chronische postoperatieve pijn te onderzoeken. Uit dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat het intraoperatief gebruik van remifentanil tijdens hartchirurgie geen impact heeft op de incidentie chronisch postoperatieve pijn één jaar na de operatie. Desondanks, remifentanil verhoogt de behoefte aan analgetica direct na de operatie en chronische pijn tot drie maanden na de operatie. Patiënten met een jonge leeftijd welke een hoge dosering remifentanil krijgen lijken het meeste risico op het ontwikkelen van chronische pijn te hebben. De pijngevoeligheid, gemeten met behulp van detectie en pijndrempels, wordt niet beïnvloed door het gebruik van remifentanil. Daarnaast zijn er geen voorspellers geïdentificeerd voor een veranderde pijngevoeligheid na de operatie. Er zijn ook geen relevante aanwijzingen gevonden dat genetische factoren in dit cohort van patiënten een bijdrage leverden aan de variabiliteit in pijn.

In kinderen die hartchirurgie ondergaan laten we zien dat de kans op extra morfine niet daalt met hogere morfineconcentraties. Dit impliceert een matige concentratie-effect relatie van morfine bij kinderen direct na hartchirurgie. In de toekomst moet er misschien afgestapt worden van het principe dat er hoog gestart wordt met analgetica en vervolgens langzaam moet worden afgebouwd. Toekomstige studies moeten aantonen of dit mogelijk is en of multimodale analgesie een bijdrage kan leveren om het pijnbeleid bij kinderen na hartchirurgie te verbeteren.

In morbide obese patiënten hebben we laten zien dat er geen reden is om morfine te doseren op basis van lichaamsgewicht omdat de farmacokinetiek niet is gewijzigd ten opzichte van gezonde vrijwilligers. De plasmaconcentratie

van de morfine glucuronides zijn verhoogd in de morbide obese patiënten door een verlaagde eliminatieklaring. Dit betekent dat deze glucuronides kunnen accumuleren bij verlengde toediening maar de klinische impact is waarschijnlijk laag. Het zou interessant zijn om de fysiologische veranderingen die deze verlaagde eliminatieklaring hoogstwaarschijnlijk veroorzaken nader te onderzoeken om de invloed op andere geneesmiddelen te kunnen beoordelen.

Concluderend, pijn is een complexe puzzel waarin biologische, psychologische, gedrags- en sociaal-culturele factoren een rol spelen. De hoge interindividuele variatie binnen deze factoren resulteren in het feit dat postoperatieve pijn nog steeds een belangrijke complicatie is na een operatie. Terwijl het doel eigenlijk is om postoperatieve pijn tot een minimum te beperken. Daarom is het antwoord op de vraag; "doet het nog steeds pijn?" Ja, helaas wel. Door in te zoomen op het perioperatieve gebruik van opiaten bij drie patiëntenpopulaties heeft dit proefschrift een aantal stukjes kunnen toevoegen aan deze complexe puzzel.

## Literatuur

1. Merskey, H. & Bogduk, N. Part III: Pain Terms: A Current List with Definitions and Notes on Usage. in *Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy* 209–214 (1994).
2. Buvanendran, A. *et al.* The Incidence and Severity of Postoperative Pain following Inpatient Surgery. *Pain Med.* 16, 2277–83 (2015).
3. Gan, T. J., Habib, A. S., Miller, T. E., White, W. & Apfelbaum, J. L. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: Results from a US national survey. *Curr. Med. Res. Opin.* 30, 149–160 (2014).
4. Apfelbaum, J. L., Chen, C., Mehta, S. S. & Gan, and T. J. Postoperative Pain Experience: Results from a National Survey Suggest Postoperative Pain Continues to Be Undermanaged. *Anesth. Analg.* 97, 534–540 (2003).
5. Kehlet, H., Jensen, T. S. & Woolf, C. J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 367, 1618–1625 (2006).
6. Chapman, C. R. & Vierck, C. J. The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *J. Pain* 18, 359.e1–359.e38 (2017).
7. Johansen, A., Romundstad, L., Nielsen, C. S., Schirmer, H. & Stubhaug, A. Persistent postsurgical pain in a general population: Prevalence and predictors in the Tromsø study. *Pain* 153, 1390–1396 (2012).
8. Macrae, W. A. Chronic post-surgical pain: 10 Years on. *Br. J. Anaesth.* 101, 77–86 (2008).
9. Sommer, M. *et al.* The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur. J. Anaesthesiol.* 25, 267–74 (2008).
10. Mongardon, N. *et al.* Assessment of chronic pain after thoracotomy: a 1-year prevalence study. *Clin. J. Pain* 27, 677–81 (2011).
11. Valkenburg, A. J. *et al.* Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Morphine After Cardiac Surgery in Children With and Without Down Syndrome. *Pediatr. Crit. Care Med.* 17, 930–938 (2016).
12. Fletcher, D. & Martinez, V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 112, 991–1004 (2014).
13. Niedermayer, S., Heyn, J., Guenther, F., Küchenhoff, H. & Luchting, B. Remifentanyl for abdominal surgery is associated with unexpectedly unfavorable outcomes. *Pain* 161, 266–273 (2020).
14. van Gulik, L. *et al.* Remifentanyl during cardiac surgery is associated with chronic thoracic pain 1 yr after sternotomy. *Br. J. Anaesth.* 109, 616–22 (2012).
15. Subramaniam, K., Ibarra, A., Ruppert, K., Mallikarjun, K. & Orebaugh, S. Intraoperative Remifentanyl Infusion and Postoperative Pain Outcomes After Cardiac Surgery—Results from Secondary Analysis of a Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 35, 458–466 (2021).
16. Greco, M. *et al.* Remifentanyl in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 26, 110–6 (2012).
17. Möllhoff, T. *et al.* Comparative efficacy and safety of remifentanyl and fentanyl in ‘fast track’ coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind study. *Br. J. Anaesth.* 87, 718–26 (2001).



18. Patel, S. S. & Spencer, C. M. Remifentanyl. *Drugs* 52, 417–27; discussion 428 (1996).
19. Engoren, M., Luther, G. & Fenn-Buderer, N. A comparison of fentanyl, sufentanyl, and remifentanyl for fast-track cardiac anesthesia. *Anesth. Analg.* 93, 859–64 (2001).
20. Khanykin, B., Siddiqi, R., Jensen, P. F., Bigler, D. R. & Atroshchenko, G. V. Comparison of remifentanyl and low-dose fentanyl for fast-track cardiac anesthesia: a prospective randomized study. *Heart Surg. Forum* 16, E324-8 (2013).
21. Komatsu, R. *et al.* Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia* 62, 1266–80 (2007).
22. Choudhury, A., Magoon, R., Sahoo, S. & Sehgal, L. Opioid Free Cardiac Surgery: Opportunities and Obstacles. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 34, 567–568 (2020).
23. Gabriel, R. A. *et al.* State of the art opioid-sparing strategies for post-operative pain in adult surgical patients. *Expert Opin. Pharmacother.* 20, 949–961 (2019).
24. Frauenknecht, J., Kirkham, K. R., Jacot-Guillarmod, A. & Albrecht, E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 74, 651–662 (2019).
25. Beloeil, H. *et al.* Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanyl for Major or Intermediate Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 134, 541–551 (2021).
26. Grant, M. C. *et al.* Opioid-Sparing Cardiac Anesthesia: Secondary Analysis of an Enhanced Recovery Program for Cardiac Surgery. *Anesth. Analg.* 131, 1852–1861 (2020).
27. Zeilmaker-Roest, G. A. *et al.* Intravenous morphine versus intravenous paracetamol after cardiac surgery in neonates and infants: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19, 318 (2018).
28. Lewis, S. S. *et al.* Evidence that intrathecal morphine-3-glucuronide may cause pain enhancement via toll-like receptor 4/MD-2 and interleukin-1beta. *Neuroscience* 165, 569–83 (2010).
29. Klimas, R. & Mikus, G. Morphine-6-glucuronide is responsible for the analgesic effect after morphine administration: a quantitative review of morphine, morphine-6-glucuronide, and morphine-3-glucuronide. *Br. J. Anaesth.* 113, 935–44 (2014).
30. Chen, Z. R., Irvine, R. J., Somogyi, A. A. & Bochner, F. Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites. *Life Sci.* 48, 2165–71 (1991).
31. Bickel, U., Schumacher, O. P., Kang, Y. S. & Voigt, K. Poor permeability of morphine 3-glucuronide and morphine 6-glucuronide through the blood-brain barrier in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 278, 107–13 (1996).
32. Ferslew, B. C. *et al.* Altered morphine glucuronide and bile acid disposition in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 97, 419–427 (2015).
33. Fisher, C. D. *et al.* Hepatic cytochrome P450 enzyme alterations in humans with progressive stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab. Dispos.* 37, 2087–2094 (2009).
34. Kruh, G. D., Belinsky, M. G., Gallo, J. M. & Lee, K. Physiological and pharmacological functions of Mrp2, Mrp3 and Mrp4 as determined from recent studies on gene-disrupted mice. *Cancer Metastasis Rev.* 26, 5–14 (2007).
35. Müller-Schwefe, G. *et al.* Make a CHANGE: optimising communication and pain management decisions. *Curr. Med. Res. Opin.* 27, 481–8 (2011).

36. Gilron, I., Carr, D. B., Desjardins, P. J. & Kehlet, H. Current methods and challenges for acute pain clinical trials. *Pain reports* 4, e647
37. van Gulik, L. *et al.* Improved analgesia after the realisation of a pain management programme in ICU patients after cardiac surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 27, 900–5 (2010).
38. Cui, C., Wang, L.-X., Li, Q., Zaslansky, R. & Li, L. Implementing a pain management nursing protocol for orthopaedic surgical patients: Results from a PAIN OUT project. *J. Clin. Nurs.* 27, 1684–1691 (2018).
39. Thiel, B. *et al.* Patient reported postoperative pain with a smartphone application: A proof of concept. *PLoS One* 15, e0232082 (2020).
40. Cruz-Almeida, Y. & Fillingim, R. B. Can quantitative sensory testing move us closer to mechanism-based pain management? *Pain Med.* 15, 61–72 (2014).
41. Arendt-Nielsen, L. & Yarnitsky, D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J. Pain* 10, 556–572 (2009).
42. Marcuzzi, A., Dean, C. M., Wrigley, P. J., Chakiath, R. J. & Hush, J. M. Prognostic value of quantitative sensory testing in low back pain: a systematic review of the literature. *J. Pain Res.* 9, 599–607 (2016).
43. van Helmond, N. *et al.* Is Preoperative Quantitative Sensory Testing Related to Persistent Postsurgical Pain? A Systematic Literature Review. *Anesth. Analg.* 131, 1146–1155 (2020).
44. Yarnitsky, D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 23, 611–615 (2010).
45. Yarnitsky, D. *et al.* Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 138, 22–28 (2008).
46. Wilder-Smith, O. H., Schreyer, T., Scheffer, G. J. & Arendt-Nielsen, L. Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: a pilot study. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 24, 119–28 (2010).
47. Fletcher, D. *et al.* Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 32, 725–734 (2015).
48. Brevik, H. *et al.* Assessment of pain. *Br. J. Anaesth.* 101, 17–24 (2008).
49. Turk, D. C. *et al.* Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 106, 337–345 (2003).

