

Centrale sensitatie en opioïd geïnduceerde hypergalgesie; pathogenese langs eenzelfde route?

en waarom deze man lacht tijdens de marathon (en niet alleen bij de finish...)



M. Geilen, physician assistant
Adelante Volwassenenrevalidatie, Hoensbroek, afd. chronische pijn

Dhr. J, 43 jr

- Verwijzer revalidatie VieCuri, Venlo: ‘beoordeling mogelijkheden functioneel herstel bij chronisch pijnsyndroom bij status na cardiothoracale chirurgie’
- Medische voorgeschiedenis:
 - 2018: anesthesiologie en psychiatrie MUMC; afbouw opiaten mislukt
 - **2017-2018: anesthesiologie Medicore Roermond en MUMC+**
 - Cymbalta, Amitriptyline, Qutenza, Ketanest iv. en Transcutane Electriche Neuro Stimulatie
 - ESES overwogen; geen indicatie bij ontstolling en ongunstige prognose
 - **Conclusie: neuropathische pijn thorax en opioïd geïnduceerde hyperalgesie**
 - 2015: revisie sternumwond AZU Antwerpen
 - 2014: cardiorevalidatie VieCuri, Venlo
 - **2014: acuut myocardinfarct (op 37-jr leeftijd); Aortic Valve Replacement + aortaprothese (Bentall-procedure)**
 - **2009 en 2013: CRPS type I Li onderarm / pols / hand**

Medicatie bij aanmelding

- **Oxycontin 60mg 3dd1,**
- **Oxycontin 20mg 3dd1,**
- **Fentanyl neusspray 200ug/dosis 10dd1**

omgerekend naar Morfine-equivalent ≈ 660 mg dd

- Olmesartan/Amlodipine 40/5mg 1dd1,
- Acenocoumarol 1 mg vlg. schema trombosedienst,
- Simvastatine 40mg 1dd1,
- Pantoprazol 40 mg 1dd1

Morfine		Fentanyl	Oxycodon		Hydromorfon		Tramadol	Buprenorfine	Tapentadol
oraal	s.c./i.v.	pleister	oraal	s.c./i.v.	oraal	s.c./i.v.	oraal	pleister	oraal
mg/24 uur	mg/24 uur	µg/uur	mg/24 uur	mg/24 uur	mg/24 uur	mg per 24 uur	mg/24 uur	µg/uur	Mg/24 uur
30	10	12	20	10	8	2	150	-	75-100
60	20	25	40	20	12	4	300	-	150
120	40	50	80	40	24	8	.. ²	52,5	300
180	60	75	120	60	36	12	-	-	450
240	80	100	160	80	48	16	-	105	
360	120	150	240	120	72	24	-	.. ³	
480	160	200	320	160	96	32	-	-	

- Bij het overgaan van het ene opioïd naar het andere (opioïdrotatie) vanwege bijwerkingen wordt geadviseerd om 75% van de equianalgetische dosis te geven
- Hogere doseringen dan 400 mg/dag worden niet geadviseerd
- Hogere doseringen dan 140 µg per uur worden niet geadviseerd

Versie 2016

Probleemlijst

- Chronische pijn m.n. thoracaal, neuropathisch, opioïd geïnduceerd met centrale sensitisatie
- Iatrogene afhankelijkheid van opiaten
- Beperkingen in mobiliteit, activiteiten en participatie in verschillende levensgebieden (werk, gezin, sociale contacten)
- Vermijding van aanraking, bewegingen en activiteiten bij angst voor pijntoename
- Verminderd libido
- Ervaren onbegrip in het medische circuit

Werkdiagnose:

Chronisch gegeneraliseerd pijnsyndroom WPN-4 met centrale sensitisatie; secundair aan neuropathische pijn Li. thorax bij st. na aortaklep- en boogprothese na acuut myocardinfarct in 2009 met opioïd geïnduceerde hyperalgesie

adelante

haal het beste uit jezelf

volwassenenrevalidatie

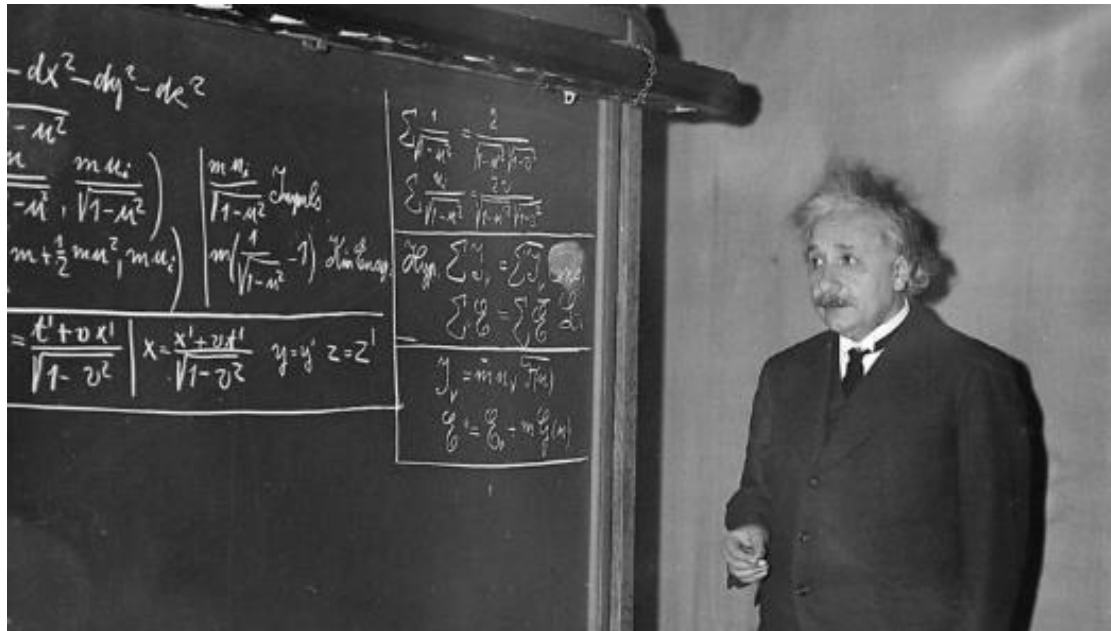
kinderrevalidatie

audiologie

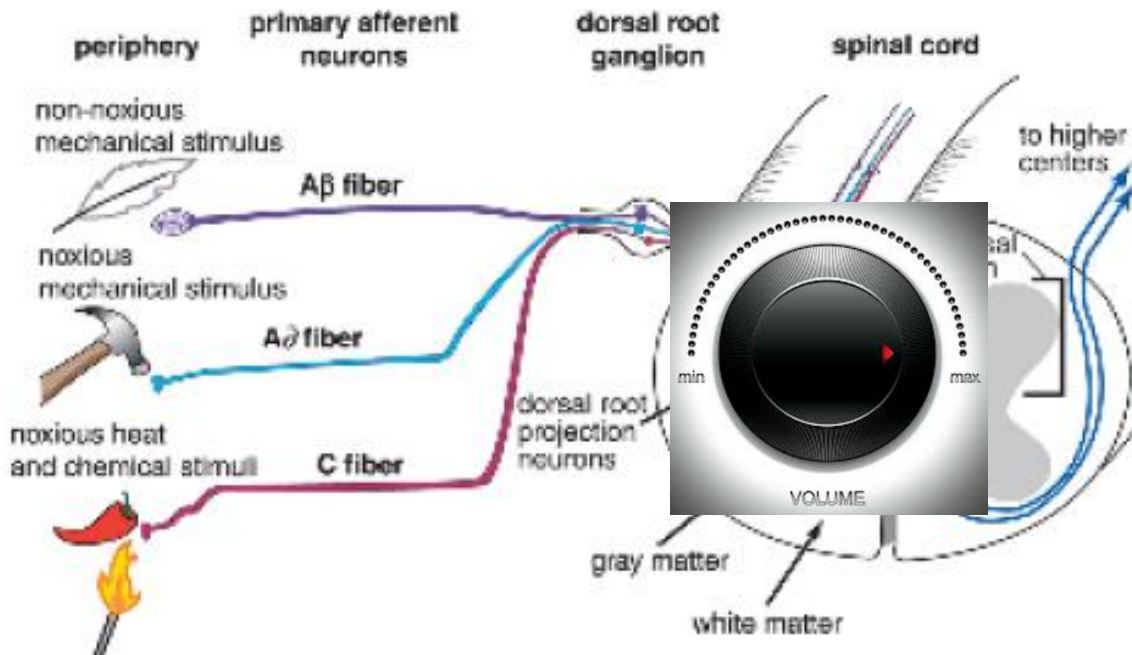
speciaal onderwijs

arbeidsreïntegratie

Wat weten we over pijn?



Pijngeleiding



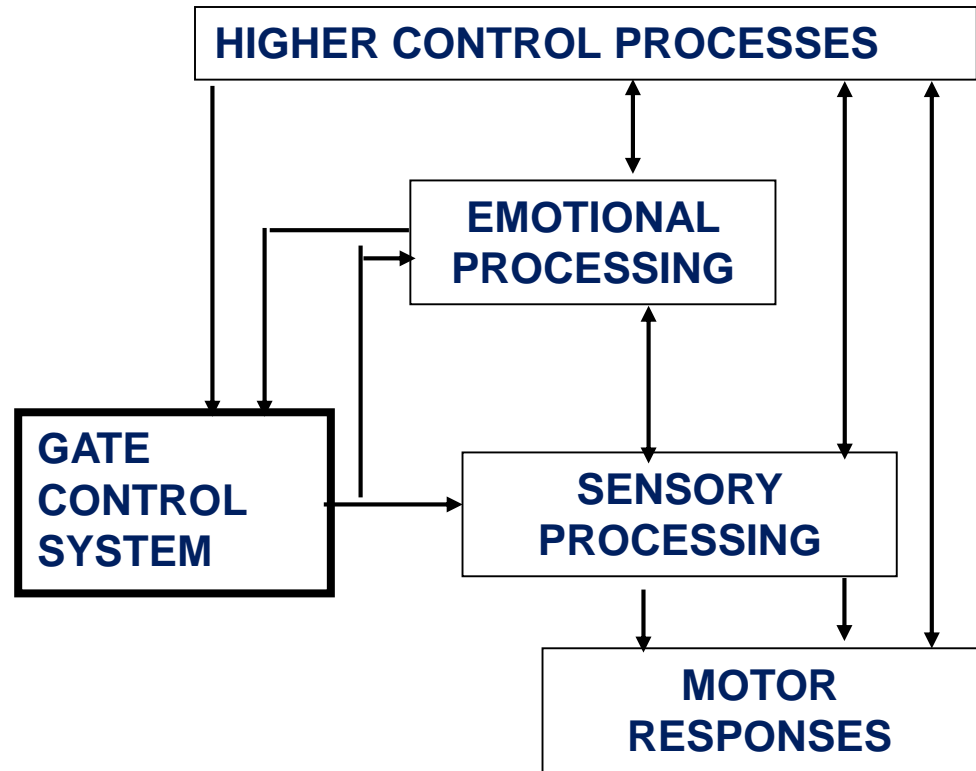
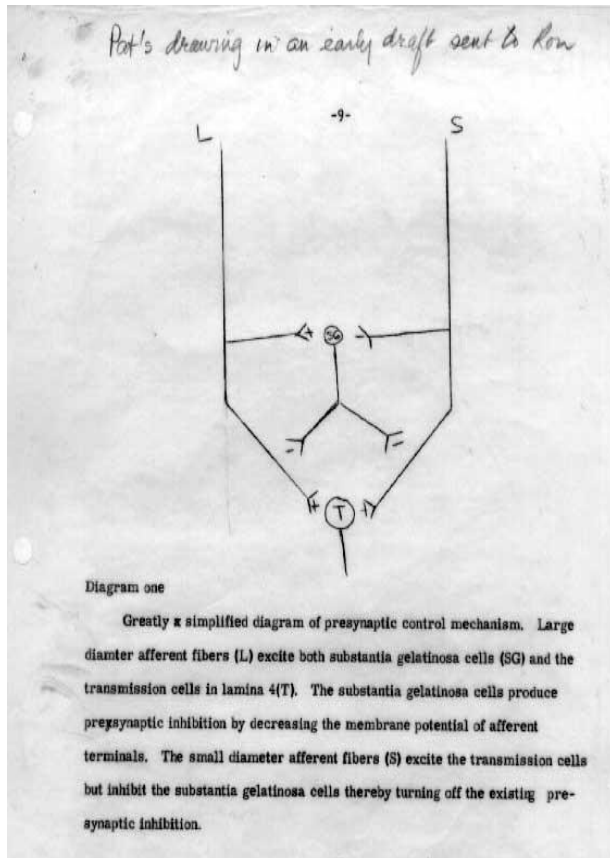
Pijngeleiding:

A- δ : snel, pijn is scherp, goed te localiseren, reflexreactie

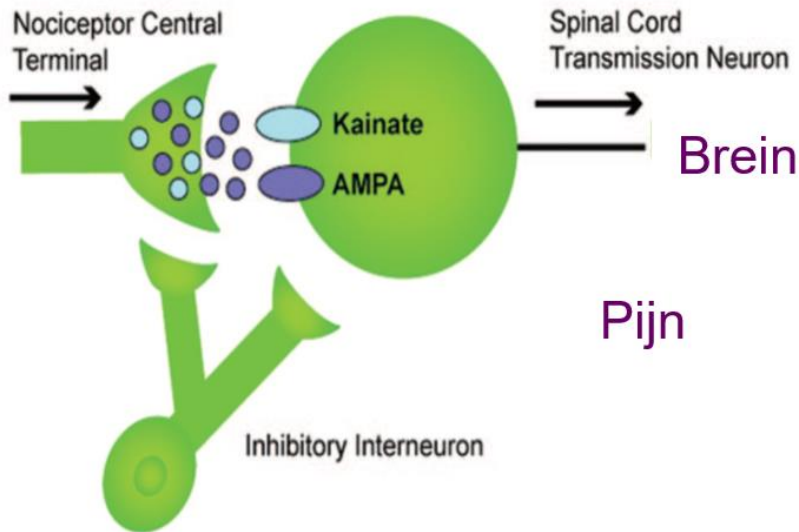
C: langzaam, zeurend, brandend, diffuus bescherming

Pijnmodulatie spinaal; geen recent nieuws...

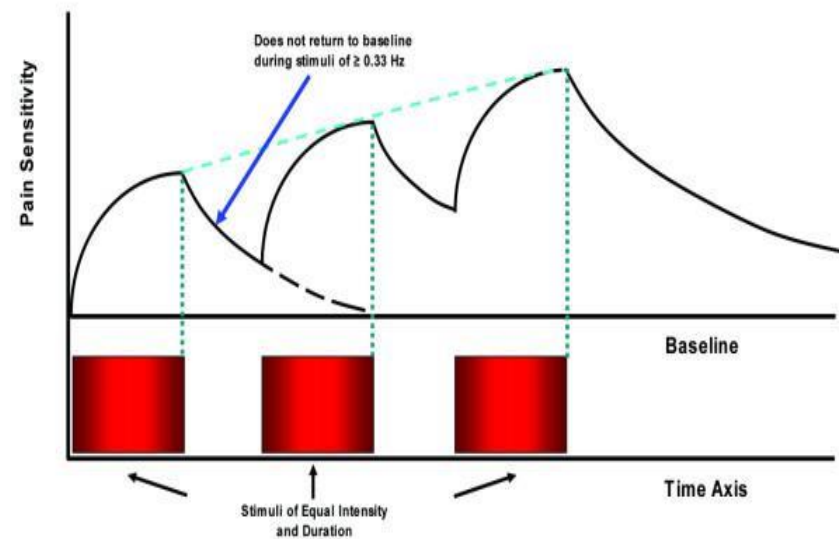
Melzack en Wall, 1965



Pijngeleiding, spinaal



Aanhoudende nociceptieve input > wind-up fenomeen

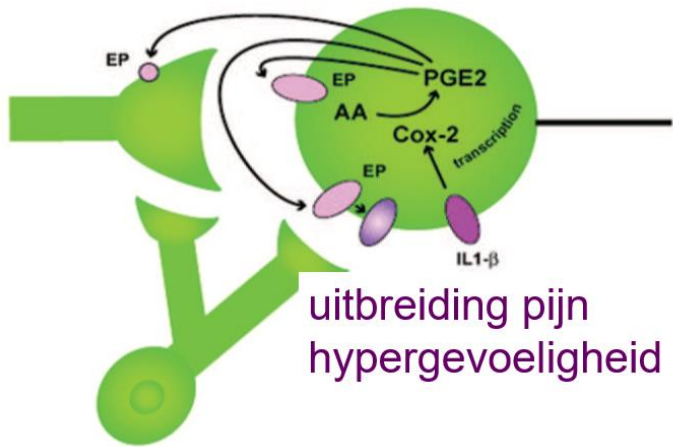


Arthritis Research & Therapy

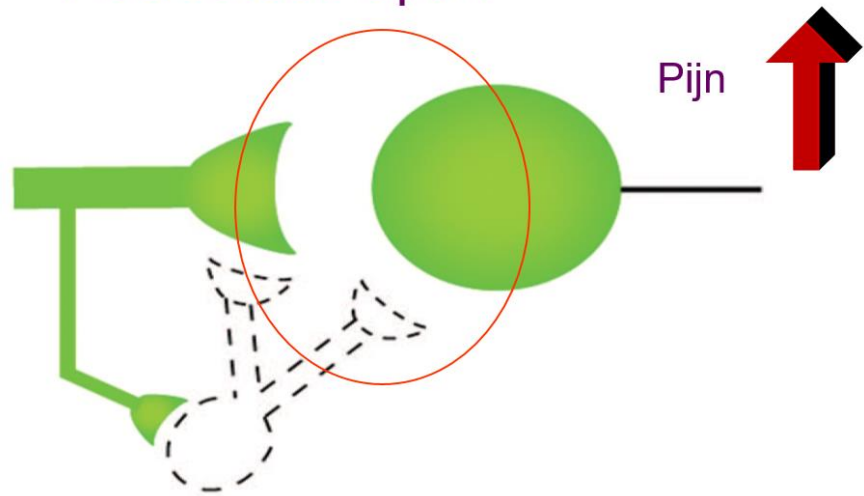
Centrale sensitisatie

Centrale sensitisatie is de verhoogde responsiviteit van de neuromatrix (spinaal + brein) voor pijn op input van uni- en polymodale receptoren

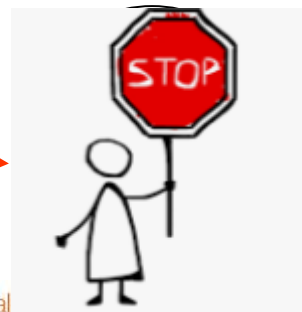
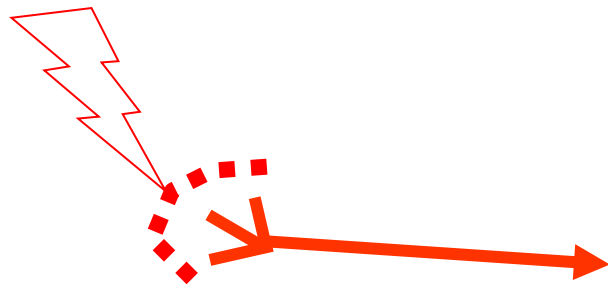
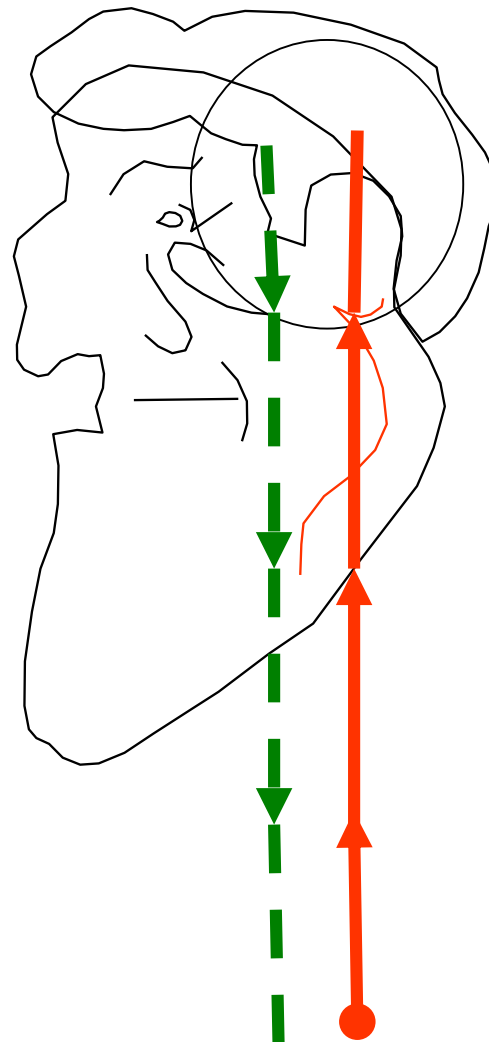
- Bij aanhoudende nociceptieve input worden **NMDA-receptoren** in achterhoorn ruggenmerg gevoeliger (spelen een rol bij synaptische plasticiteit en leer- en geheugenprocessen) > transmissie van pijn naar het brein wordt versterkt. Dit 'wind-up mechanisme' is een normale aanpassing
- Bij patiënten met chronische pijn is deze wind up versterkt (lange termijnpotentiëring) zowel spinaal als in het brein. Dit kan al na enkele uren optreden
- Verminderde beschikbaarheid van neurotransmitter GABA
- O.a. bij whiplash, fibromyalgie, artrose, lage rugpijn



Poort staat 'open'



Minder remming vanuit centraal



volwassenenrevalidatie

kinderrevalidatie

audiologie

speciaal

revalidatie

Veranderingen in het gesensiteerde brein

Pijngewaarwording; hersenstam thalamus, somatosensorische cortex (S1)

Integratie, evaluatie, verwachting; insula, anterior cingulate cortex (ACC) prefrontale gebieden (PF)

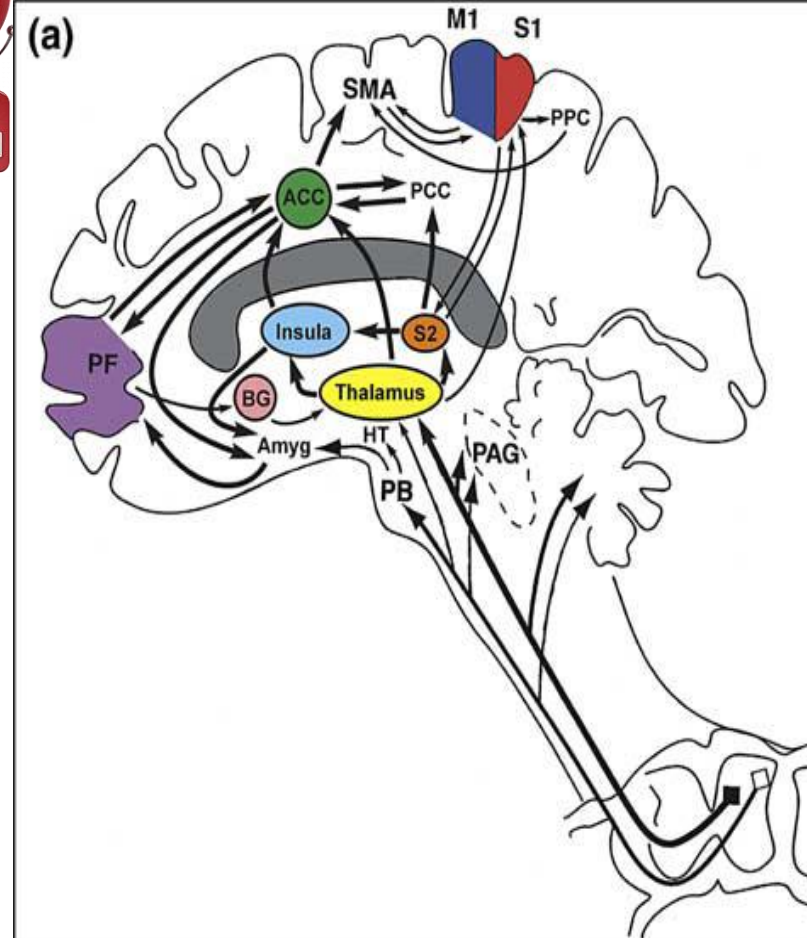
Emotionale component; verbinding met limbisch systeem, amygdala

Centrale sensitisatie (neuroplastische pijn):

- Afname remmende invloed bij verminderde beschikbaarheid neurotransmitters o.a. endogene opioïden, dopamine, glutamaat, GABA
- Nieuwe, snellere, verbindingen (b.v. tussen PF en amygdala)



beoordeling dreigwaarde



adelante

haal het beste uit jezelf

volwassenenrevalidatie

kinderrevalidatie

audiologie

speciaal onderwijs

arbeidsreïntegratie

Klinische verschijnselen

- Pijnervaring is disproportioneel aan aard en mate van evt. weefselschade/pathologie
- Diffuse pijnverdeling, allodynie en hyperalgesie
- Overgevoeligheid voor andere sensorische prikkels buiten musculoskeletaal systeem
- Bijkomend:
 - Psychologische factoren zoals catastroferen, angst-vermijdingsgedrag
 - Slaapstoornissen en vermoeidheid
 - Cognitieve disfuncties (geheugen, concentratie)
- Central Sensitization Inventory (CSI)
Meet uiteenlopende kenmerken van centrale sensitatie (0-100, cutoff score 40)

Behandeling neuroplastische pijn (centrale sensitisatie)

- ‘Top-down’ benadering:
 - Educatie, activiteitenmanagement, CGT, behandeling slaapproblemen, stress management
 - Medicatie
 - ✓ NMDA receptor blokkers; ketamine, dextromethorphan
 - ✓ SSRI’s (citalopram) en SNRI’s (duloxetine)
- Combinatie met ‘bottom-up’ benadering (bestrijden lokale nociceptie) waar mogelijk

Terug naar de patiënt ...





Opioïd geïnduceerde hyperalgesie (OIH)

- Geen bewijs voor effectiviteit van langdurig gebruik van opiaten (>16 wkn) bij chron. a-spec. lage rugpijn (Chou 2015)
- OIH = toenemende gegeneraliseerde gevoeligheid voor pijn, veroorzaakt en versterkt door opioïden
- Exacte mechanisme onbekend;
 - Bij hoge doseringen of snelle dosisverhoging van opiaten worden receptoren pijn remmende banen ongevoeliger
 - **Hyperactivatie NMDA-receptor**
- Tegen te gaan door opioïden te combineren met een NSAID, een NMDA-antagonist (Methadon / Ketamine) of een alfa 2-antagonist (Clonidine)



Beleid na proefbehandeling

- Overwegingen:
 - Hulpvraag patiënt is gericht verbeteren functioneren met pijn en kan hierbij doelen benoemen op niveau van activiteiten en participatie
 - Bereidheid tot tijdcontingente opbouw van functioneren (met pijn) lijkt aanwezig
- (Relatieve) contra-indicaties voor revalidatie:
 - Gewenning en afhankelijkheid Oxycontin/Fentanyl is fors > geen ervaring met hanteren ontwenningverschijnselen?
 - Eerdere poging om poliklinisch af te bouwen (MUMC) niet gelukt
 - Opioid geïnduceerde hyperalgesie > omzetting naar Methadon lijkt aangewezen; geen ervaring hiermee
- Beleid: doorverwijzing Novadic Kentron, Eindhoven. Na afbouw en omzetting terugverwijzing voor revalidatiebehandeling



Behandeling Novadic, Eindhoven

- Eerst afbouw Fentanyl neusspray, daarna omzetting van de Oxycontin (dd 240 mg) naar Methadon 15 mg 3dd1
- Methadon is, in tegenstelling tot alle andere opiaten, behalve een opioïd ook een NMDA-receptorblokker
- Vuistregel voor omzetting Morfine naar Methadon (landelijke richtlijn pijn, versie 2.0. Integraal kankercentrum Nederland. 2010)
 - tot 90 mg Morfine/24 uur; 4 : 1
 - tussen 90 - 300 mg Morfine/24 uur 6 : 1
 - > 300 mg Morfine/24 uur 8 : 1
- **Effect op pijnvermindering bij Dhr. J: NRS-score van 8 naar 2**
- Na 4 maanden terug verwezen naar Adelante

adelante

haal het beste uit jezelf

volwassenenrevalidatie

kinderrevalidatie

audiologie

speciaal onderwijs

arbeidsreïntegratie



Behandelfase

- Meer invulling geven aan rol als vader en partner > actiever zijn buitenshuis met gezin, sport hervatten

Graded Activity en vervolgens fysieke training d.m.v. Kracht Revalidatie Systeem (KRS) en sport

- Angst (voor pijn toename) niet meer leidend laten zijn bij (contact)sport en intimiteit

Desensibilisatie, exposure

- Heroriëntatie op arbeid; zicht hebben op fysieke en mentale belastbaarheid in relatie tot werk

Arbeid-belastbaarheidsonderzoek



Resultaten

- Allodynie thorax sterk verminderd; ‘mag weer aangeraakt worden’, angst is niet meer leidend en sterk verminderd
- Doelstellingen gehaald w.b. rolvulling partner, vader
- Arbeid: fysiek en psychisch arbeids- belastbaarheidsonderzoek is verricht. Start met re-integratie



Take home message

- Pathogenese van centrale sensitivatie en opioïd geïnduceerde hyperalgesie komen overeen wat betreft verminderde werking van de afdalende pijn-remmende banen
- Het vooruitzicht van een pijn revalidatieprogramma faciliteert de bereidheid tot afbouw opioïden?
- Onderschat niet de invloed van overtuigingen (dreigwaarde) en lachen op pijn...

Terug naar Kipchoge

- In welke tijd liep hij de marathon in 2019 in wenen?
- Vanwaar dat lachen?
- Waarom liepen zijn hazen in deze opstelling (de omgekeerde 'V') en waar werd deze ontwikkeld?



adelante

haal het beste uit jezelf

volwassenenrevalidatie

kinderrevalidatie

audiologie

speciaal onderwijs

arbeidsreïntegratie

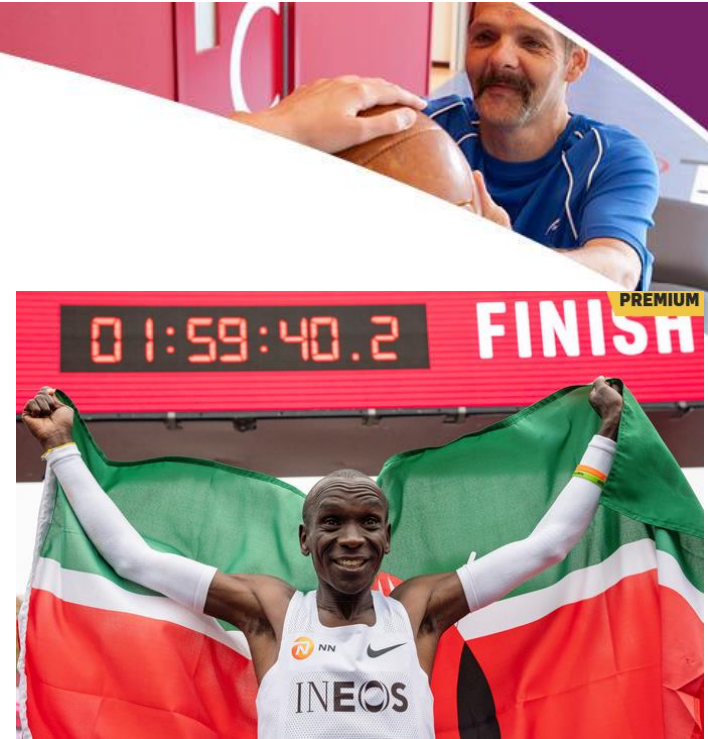
Besluit

‘Het is een overtuigende lach, ja. Je kunt pijn niet voor de gek houden. Je moet de pijn verslaan... Smile!’

E. Kipchoge

De pijn kan jou wel voor de gek houden. Pijn is niet 1 : 1 gerelateerd aan schade en kan daarmee een onbetrouwbaar signaal zijn...

Pijnrevalidatie



Bedankt voor jullie aandacht,
vragen?

