



Toe noch zjeer !!

Guy Hans, MD, PhD
Multidisciplinair Pijncentrum (PCT)

guy.hans@uza.be

UNIVERSITAIR
ZIEKENHUIS
ANTWERPEN



kennis / ervaring / zorg



Geen belangenconflicten te
vermelden met betrekking tot de
inhoud van deze presentatie

Biologische functie van acute pijn

- Signaleert dreigende of actuele weefselbeschadiging
- Laat het individu toe om ***letsel(s) te voorkomen***
 - **Congenitale ongevoeligheid voor pijn**
 - Sterk verminderde levensduur
 - Niet-herkende letsels en gevolgen daarvan
- ***Preventie van schadelijke beweging(en)***
- Maar slechts zéér tijdelijk helend effect
 - ***Lange(re) duur resulteert in nadelige effecten***
 - vb. rugpijn

Biologische functie van acute pijn

- Initieert een complexe *neurohumorale* respons
 - **Behoud van homeostasis bij beschadiging**
 - **Echter...indien té uitgesproken...**
 - ... kan dit resulteren in morbiditeit of mortaliteit
- (acute) Pijn
 - **Maakt de patiënt alert op het zoeken van medische hulp**
 - **Help de arts bij de identificatie van exacte *locatie* en *oorzaak* van de acute pijn**
 - Echter ... vaak foutieve diagnoses...

Acute vs. Chronische pijn



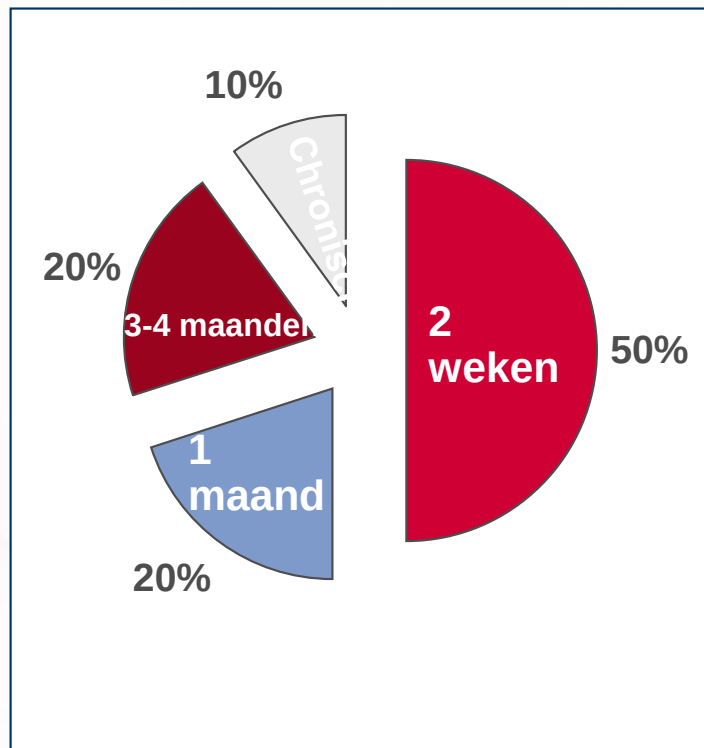
- Acute Pijn

- **Korte duur**
- **Protectieve functie**
 - Beschermt het lichaam tegen beschadiging
- **Aanwezigheid van een letsel**
 - Wonde
 - Brandwonde
 - Fractuur
 - Weefselbeschadiging
 - ...

- Chronische Pijn

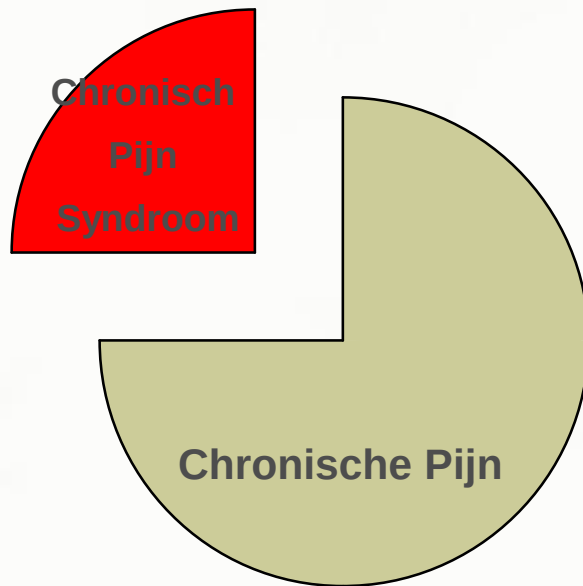
- **Lange duur**
 - > (3) 6 maanden
- **Geen protectieve functie**
 - Geen bescherming tegen beschadiging
- **Vaak kan geen anatomisch letsel meer aangetoond worden**
 - Tijdelijke dysfunctie ?

Het verloop van pijn: van acute naar chronische pijncondities



- **Gelukkig**, de meeste patiënten herstellen, zonder blijvende klachten, van een weefselbeschadiging
- 50% binnen 2 weken, 70% binnen 4 weken, 90% binnen 3 à 4 maanden
- **Spijtig genoeg**, na 3 tot 4 maanden wordt herstel heel onwaarschijnlijk
 - Resterende 10% van de patiënten

Van chronische pijnklacht naar chronisch pijnsyndroom

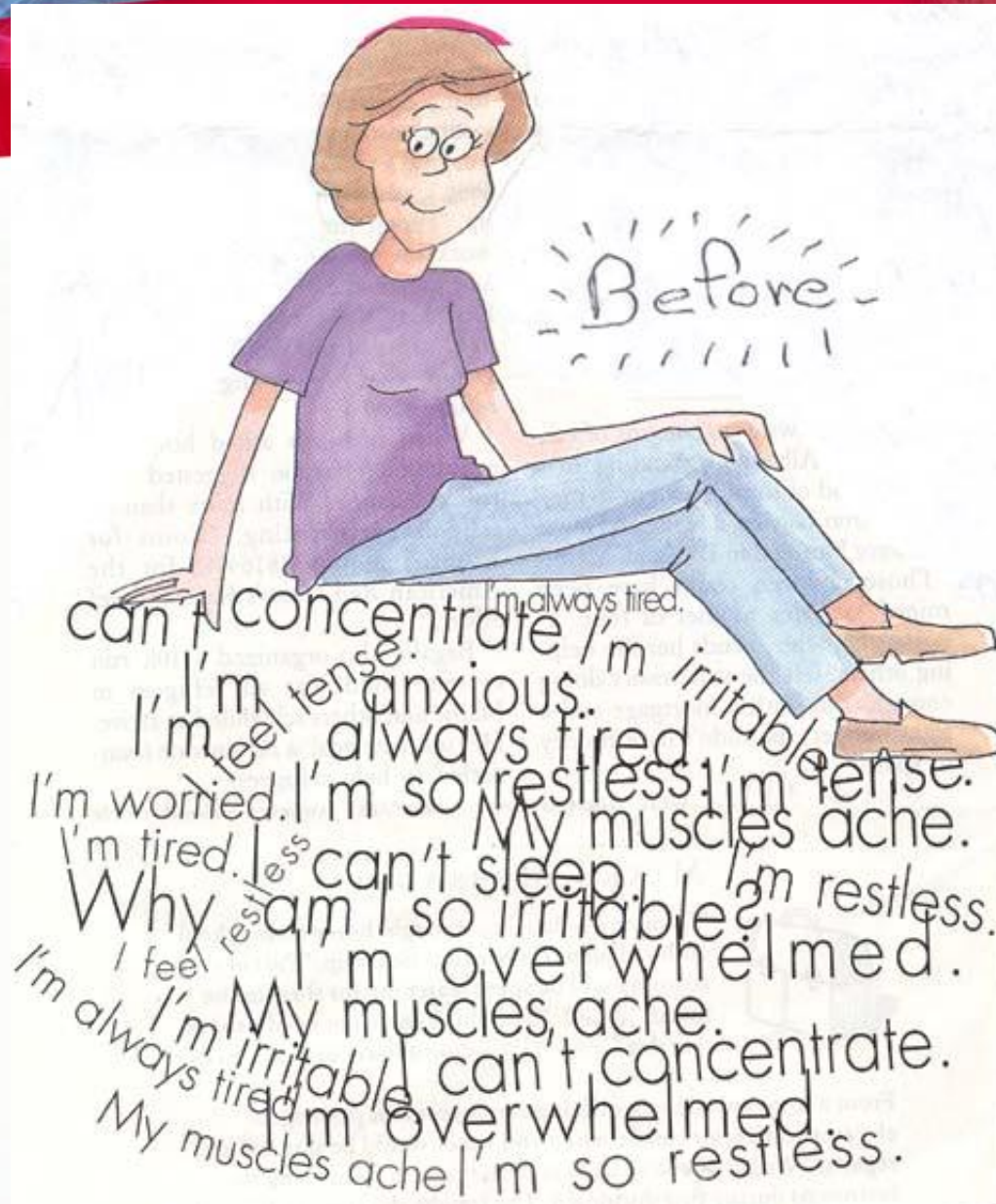


- 75% van de 10% (of meer in bepaalde gevallen) van de patiënten die een chronische pijnklachten ontwikkelen, kunnen desondanks nog een min of meer normaal leven leiden, alhoewel velen toch niet (nooit) kunnen terugkeren naar een volledig normaal socio-economische functioneren
- Ongeveer 25% van de patiënten met chronische pijn, ontwikkelen een chronisch pijnsyndroom

Vergelijking tussen chronische pijn (CP) en chronische pijnsyndromen (CPS)

<u>Pijn Componenten</u>	<u>CP</u>	<u>CPS</u>
Zenuwbeschadiging	sterk	variabel
Pijn	variabel	variabel
Lijden	variabel	intens
Pijngedrag	beperkt	sterk

CP=Chronische Pijn **CPS**= Chronisch Pijnsyndroom



Chronisch pijnsyndroom

SYMPTOMEN

- **Verminderd activiteitsniveau**
- Gestoorde nachtrust
- **Depressie**
- Zelfmoordgedachten
- Sociale isolatie
- Irritatie
- **Sterke gerichtheid op somatisch functioneren**
- Geheugen stoornissen
- Cognitieve stoornissen
- Afwijkend gedrag (ook bij kinderen)
- **Relatieproblemen**
- **Vertonen van “pijn gedrag”**
- Gevoel van hulpeloosheid
- Gebrek aan toekomstperspectief
- Misbruik (oa. alcohol)
- **Geneesmiddelenmisbruik**
- Schuldgevoel
- Angst
- **Negatief zelfbeeld**
- **Baanverlies**
- **Kinesiophobie**

“Chronische Pijn-patiënt”

- The story of “D’s”:
 - (Dramatisch) pijngedrag
 - Dysfunctie
 - Deconditionering
 - Disuse
 - Drug (geneesmiddelen) ge-(mis)-bruik
 - *Disability* (socio-economische handicap)

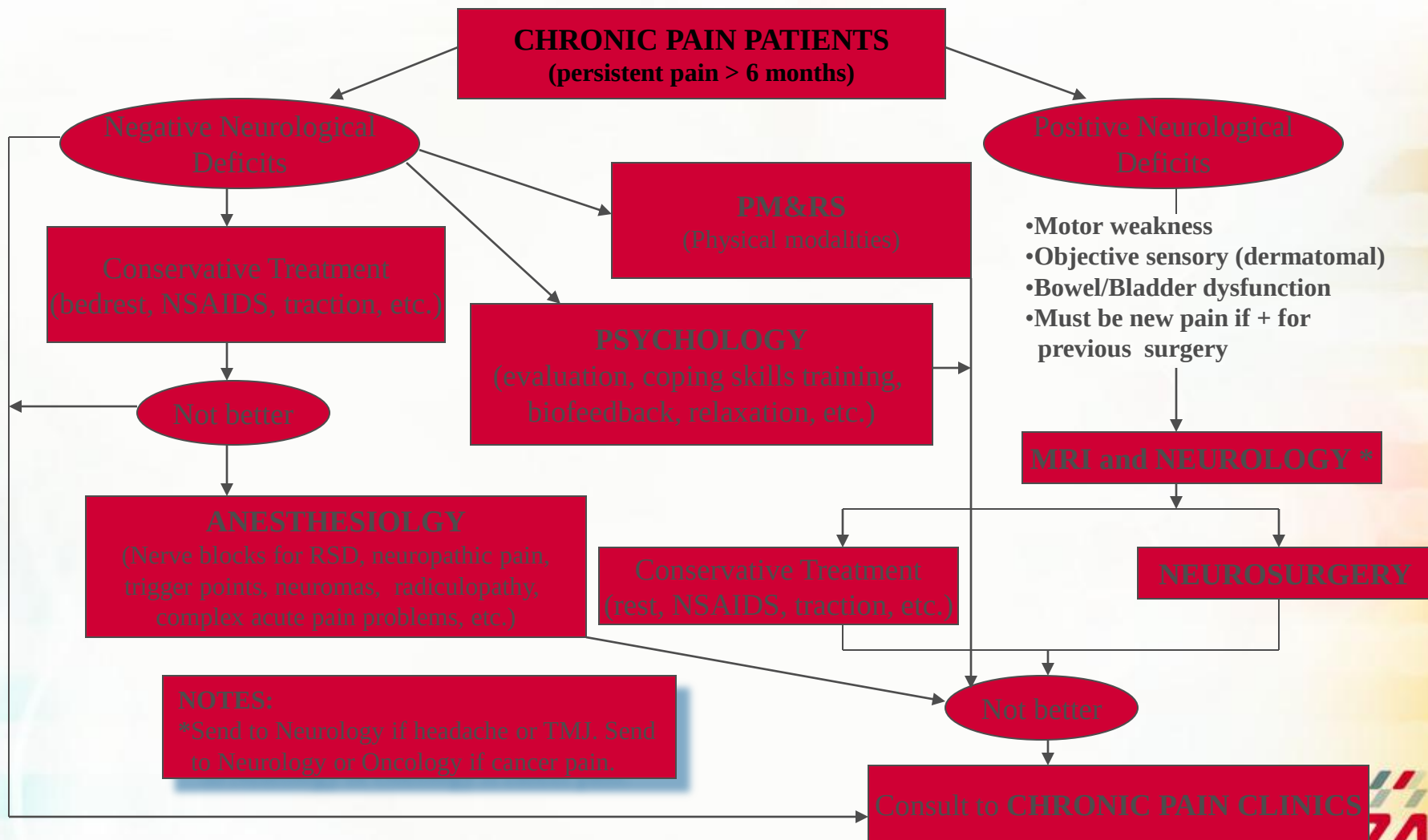


Hoe chronische pijnsyndromen zich ontwikkelen: chronische pijncyclus



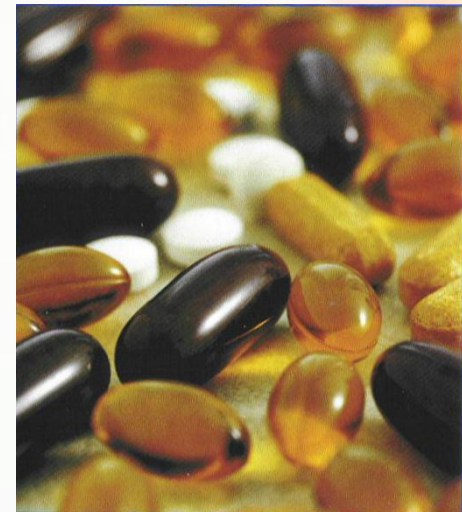
- Dit is de typische cyclus die patiënten met chronische pijnsyndromen doorlopen:
 - Zij vertonen allerlei gedragingen om het optreden/uitlokken van pijn te voorkomen
 - Dergelijk gedrag is echter gedurende korte tijd efficiënt
 - De pijn komt steeds sneller op en de patiënt zal dus steeds minder fysieke inspanningen uitvoeren
 - Over tijd, zal dit lager activiteitsniveau resulteren in spierzwakte, veralgemeende deconditionering en toegenomen pijnklachten

ALGORITHM voor chronische pijn



Algemene Doelstellingen

- “Vermindering” van pijnklachten
 - **Farmacologisch - invasief**
 - **Ondersteunend**
- Verbetering van functionaliteit
- Reductie co-morbiditeit
- Reïntegratie in socio-economisch milieu
- Stopzetting van ‘medical shopping’
- Implementatie van nieuwe behandelingschema's



Enkele essentiële vragen ...

- Welk type van pijn is aanwezig?
- Bestaat er een primaire oorzaak van de pijn?
- Welke bijkomende elementen dragen bij tot de pijnklachten?
- Zijn oorzakelijke behandelingen beschikbaar?
- Kunnen eventuele additionele factoren behandeld worden?
- Bestaan van overige medische of psychosociale condities die de keuze van de behandeling (kunnen) beïnvloeden?

Rode vlaggen ... !

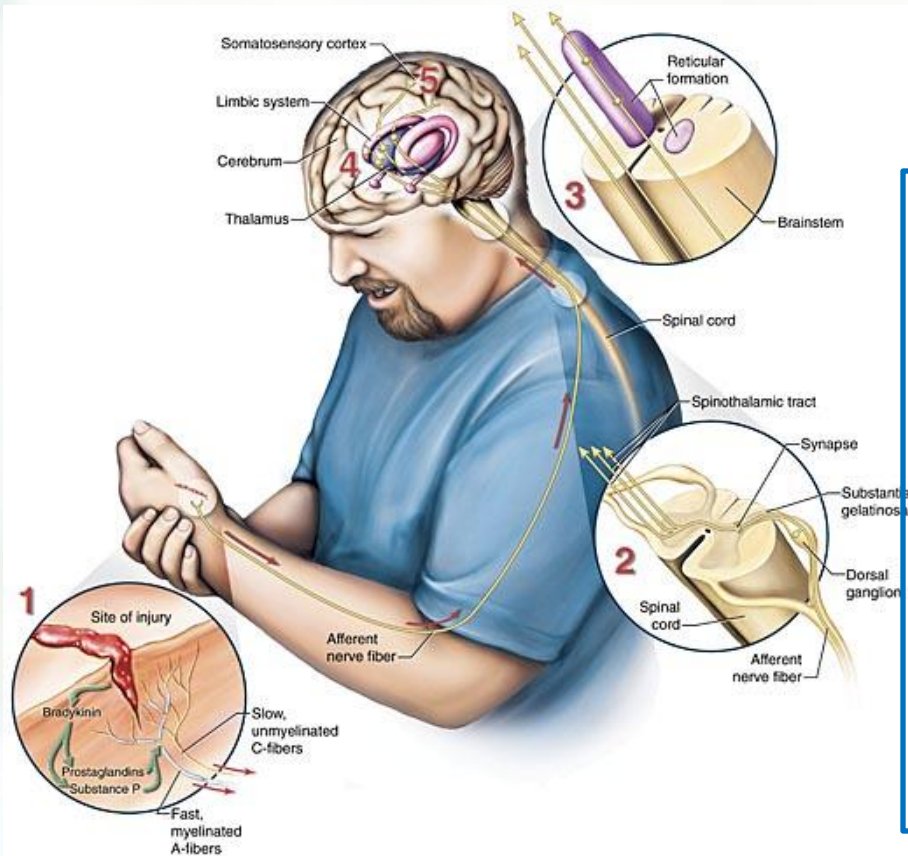


- Klinische indicatoren van mogelijke onderliggende ernstige medische condities, die een onmiddellijk medische aanpak vergen
 - Aanwezigheid van een tumoraal proces
 - Aanwezigheid van infectie
 - Aanwezigheid van fractuur
 - Ernstige neurologische onderliggende aandoening (neurologische uitval)

Gele vlaggen ... ! (2)

- Psychosociale indicatoren die duiden op een verhoogd risico op evolutie naar een langdurige ziekte, uitgesproken handicap en ernstige pijn
 - Staan in verband met de opvattingen/meningen van een patiënt, emoties, gedrag, familie en werk
 - Overtuiging dat pijn steeds “ernstig” is
 - Depressief gevoel
 - Sociale isolatie
 - Overtuiging dat passieve aanpak zal helpen ipv. zelf een actieve aanpak na te streven
 - Secundaire winst uit pijnklachten (vb. Verzekering)
 - Het gedrag van zorgverstrekkers kan hierop eveneens een invloed hebben !

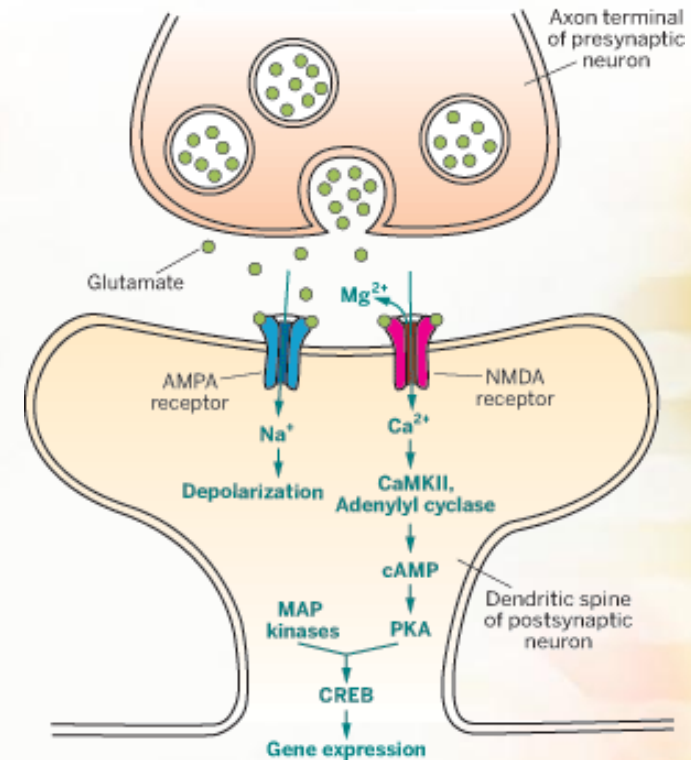
Fysiologische pijn



- **Transductie**
 - Activatie Nociceptoren
 - Nociceptieve stimuli
- **Transmissie**
 - Voortgeleiding impulsen
 - Dorsale hoorn
 - Hersenen
- **Modulatie**
 - ↓↓ of ↑↑↑ nociceptieve impulsen (dorsale hoorn)
- **Perceptie**

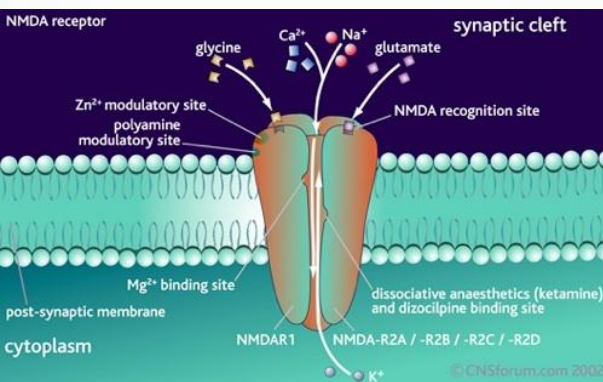
Pathologische mechanismen (chronische) pijn (1)

- AMPA receptoren
 - **Na⁺ en K⁺ kanalen**
 - Dorsale hoorn neuronen
 - **Activatie door glutamaat**
- NMDA receptoren
 - **Langdurige activatie AMPA**
 - Wijziging rustpotentiaal membraan
 - Verwijdering Mg²⁺ plug op NMDA-R
 - NMDA-R ontvankelijk voor activatie door glutamaat
 - **Centrale sensitizatie (wind-up)**
 - Gestoorde balans neurotransmitters, synthese gen proteïnen, veranderingen in receptor binding en activatiedrempel zenuwen, vorming nieuwe synapsen, apoptosis, ...



Pathologische pijn (2)

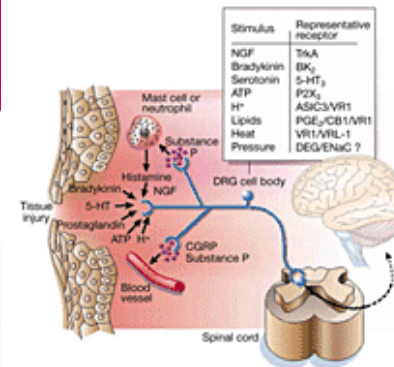
- Klinische gevolgen NMDA activatie
 - ↓ activatiedrempel zenuwstructuren
 - **Hyperalgesie**
 - Aβ-vezels betrokken bij pijngeleiding
 - **Allodynie**
 - ↓ activatiedrempel μ-opioid receptoren
 - ↓↓ **werkzaamheid endogene/exogene opioïden**
 - **Tolerantie aan opioïden**
 - ↑↑ nood aan antinociceptieve inhibitie
 - ↓ **gevoeligheid voor catecholamines**
 - Facilitatie transmissie pijnsignalen
 - **Uitbreiding sensitizatie naar nabijgelegen neuronen in ruggenmerg**
 - **Niet-dermatosomale verspreiding**



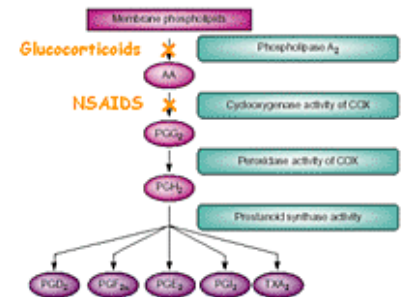
Pathologische pijn (3)

Peripheral Nociceptor Sensitization and Neurogenic Inflammation

◆ Nociceptors can be Activated or Sensitized



- **Calor** - vasodilation --> *heat*
 - **Rubor** - vasodilation --> *redness*
 - **Tumor** - plasma extravasation --> *swelling*
 - **Dolor** - activation of peripheral and adjacent nociceptors
- SENSITIZATION --> pain**



- Direct activation of nociceptor
- Sensitization of nociceptor
- Chemicals produced only during tissue injury

- Neurogene inflammatie
 - **Perifere sensitizatie**
 - ↑↑ productie prostanoiden ter hoogte van weefselbeschadiging
 - ↑↑↑↑ inductie COX-2
 - Activatie macrofagen (binnen ruggenmerg)
 - » Vrijzetting cytokines en chemokines
 - » Interactie op neuronen en gliale cellen
 - » **Allodynie + Hyperalgesie**
- Slecht gecontroleerde en/of langdurige pijn
 - Inhiberende functie thv. antinociceptief systeem

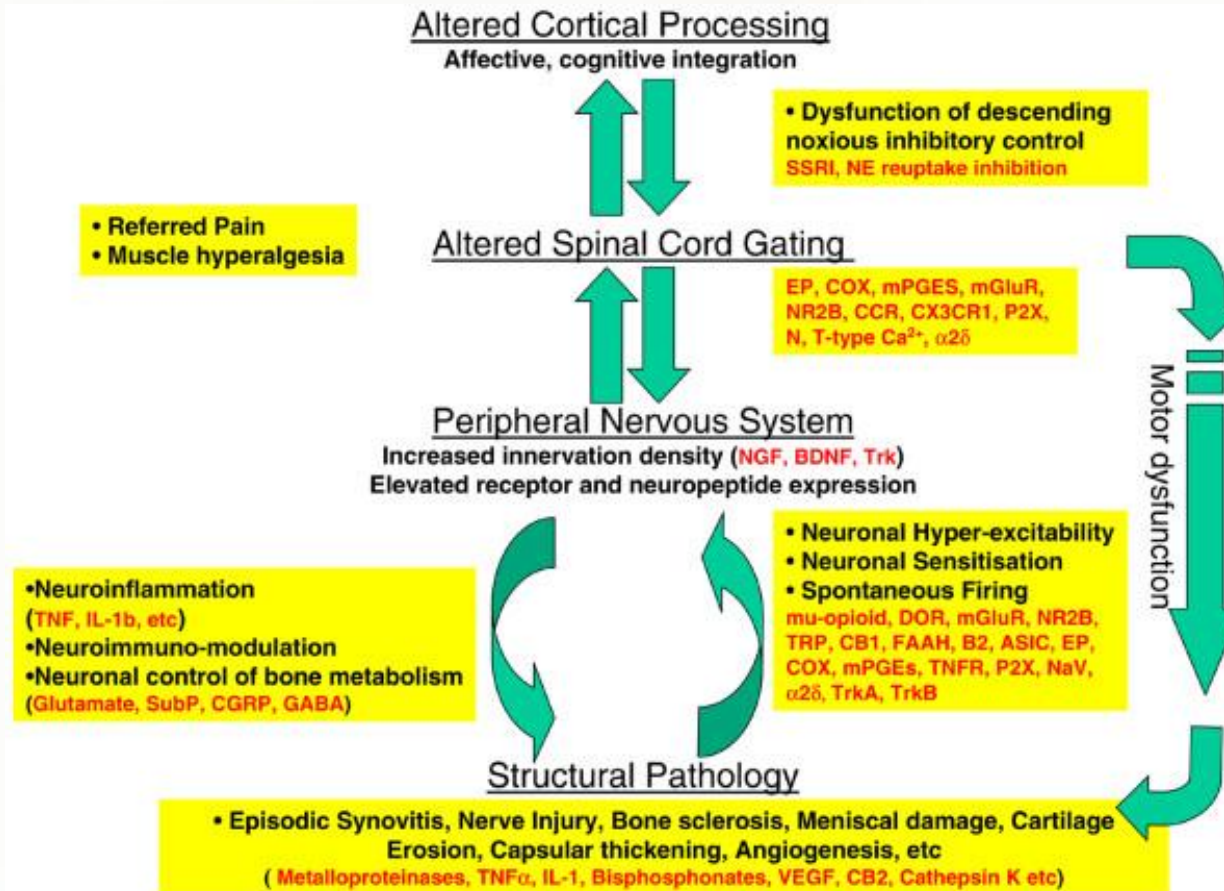
Risicofactoren op chronificatie

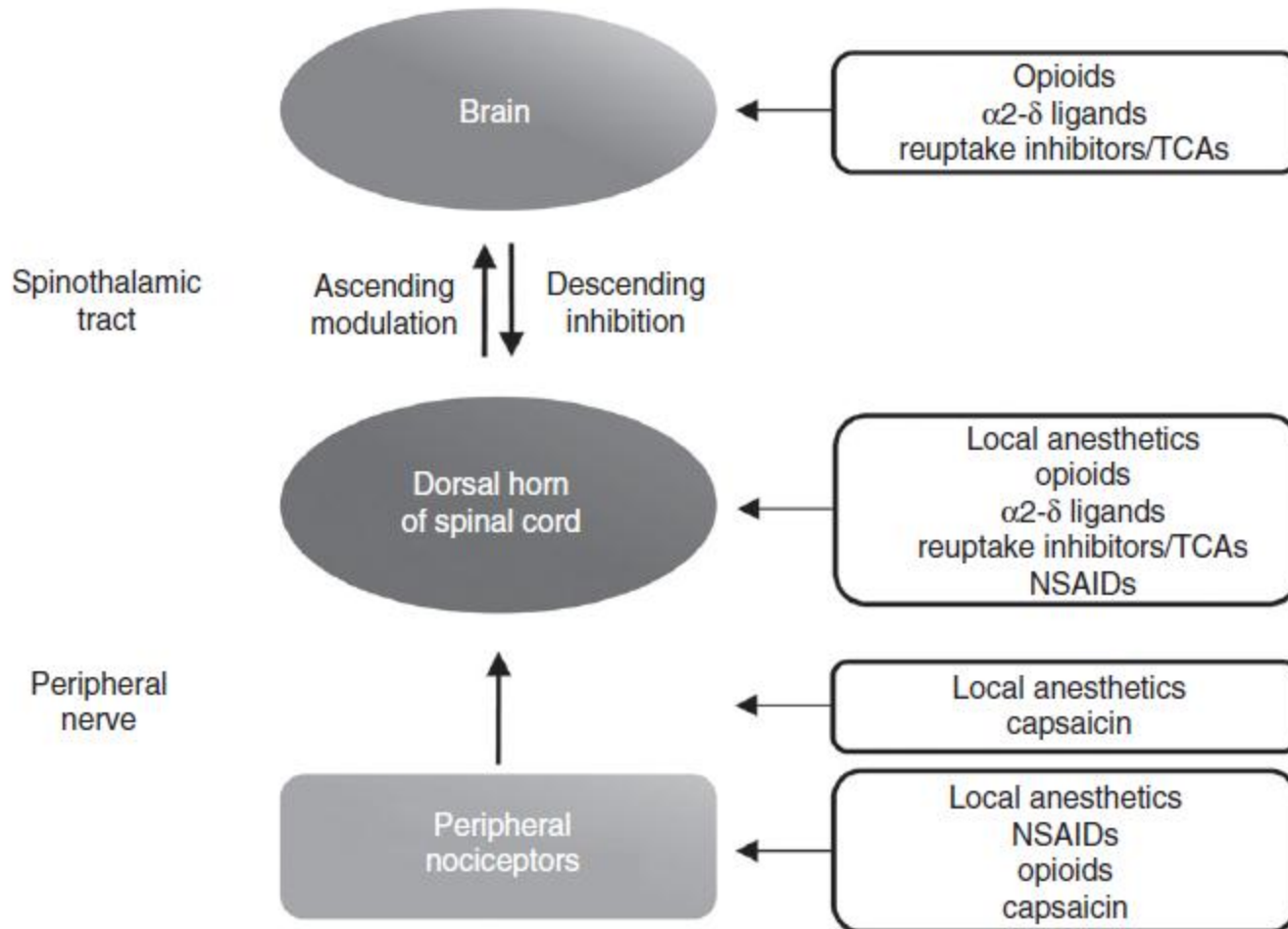
- Voorafbestaande pijn
 - “pijn-geheugen” ± reeds aanwezige wind-up
- Type van ingreep/behandeling
 - Hoog- en laag-risico ingrepen
- Intensiteit van post-procedurele pijn...?
- Duur van de pijn...?
- Genetische elementen...?
- Geslacht ...?
- Abusus ... ?
- Bestaande tolerantie aan analgetica
 - Wegens langdurig gebruik

... Preventie van chronificatie

- Project *Antwerp Personalized Pain Initiative (APPI)*
 - Individuele aanpak
 - Uitgebreide pijn-gerelateerde evaluatie
 - Vóór heerkundige procedure
 - Individuele analgetische behandeling post-op
 - Op basis van:
 - » Pijn-voorgeschiedenis
 - » Medische voorgeschiedenis
 - » Farmacologische behandelingen (analgetica !)
 - » Type heerkundige ingreep (laag- of hoog-risico)
 - Elke patiënt krijgt een **individuele totaal-score**
 - » Op basis van individuele score krijgt patiënt een “analgetische kit” mee naar huis (keuze uit 7 kits)
 - » 3 tot 5 dagen
 - » Mogelijkheid tot telefonisch contact (6/7)

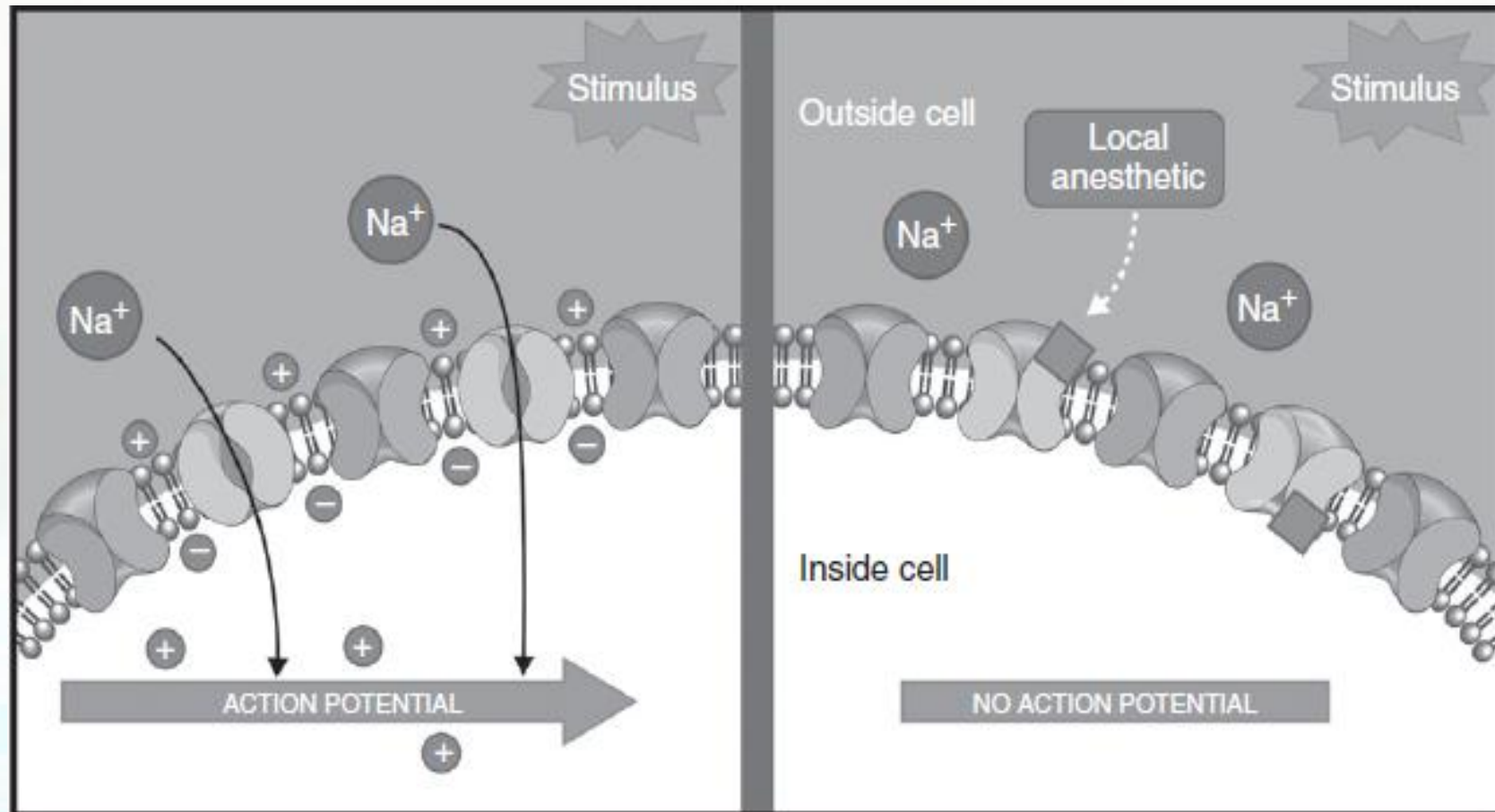
Therapeutische aanpak





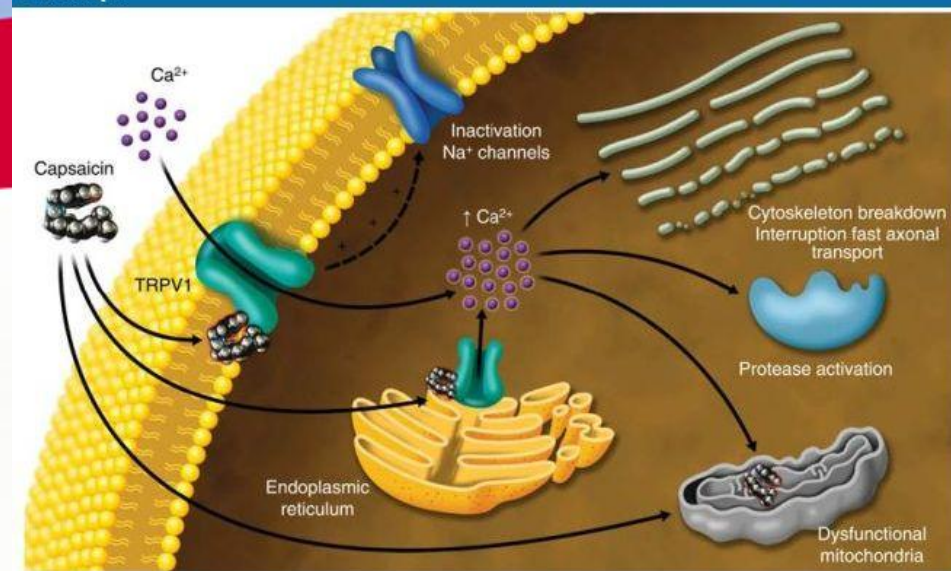
Perifeer Zenuwstelsel (1)

- Locale anesthetica
 - Blokkade Na^+ -kanalen in neuronale membranen



Perifeer Zenuwstelsel (2)

Medscape



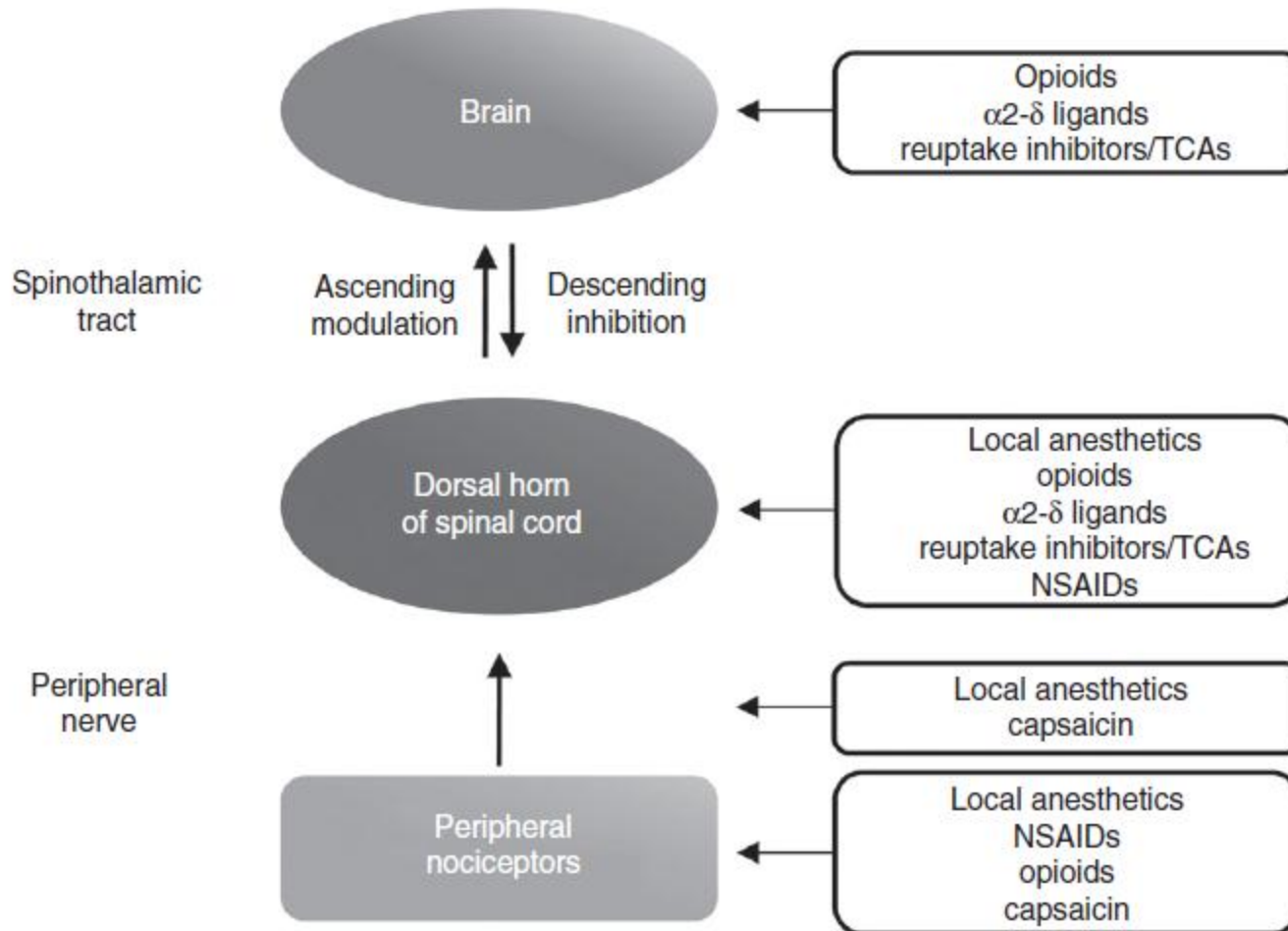
- Capsaicine (Qutenza®)
 - Perifere neuropathie
 - Applicatie 30 – 60 min
 - 3 maanden analgesie
 - Quid lange-termijn ?
 - Neurodegeneratieve veranderingen (perifeer + centraal)
 - ↓ efficaciteit synaptische transmissie dorsale hoorn
- NSAID
 - Inhibitie van cyclooxygenase enzyme
 - ↓↓ vrijzetting inflammatoire mediators (PG)
 - Neveneffecten !!
 - Topical applicatie ... ?

TCA's ?

Electro-Therapie

- TENS
 - **Pijn-reducerende stromen**
 - Milli-ampère
 - **‘Poort’ theorie + vrijzetting van Endorphines**
- μ -ampère stroom (MET)
 - ↓ **intensiteit**
 - ↑↑ **puls-lengte**
 - ⇔ in vergelijking met TENS
 - Langduriger effect (> dagen)
 - **Weefselherstel**
 - ATP-productie, transport van aminozuren
 - Acute, chronische, post-heelkundige/trauma
- TSE (Transcutaneous Spinal Electro-analgesia)
 - **Veralgemeende pijnsyndromen (widespread pain)**





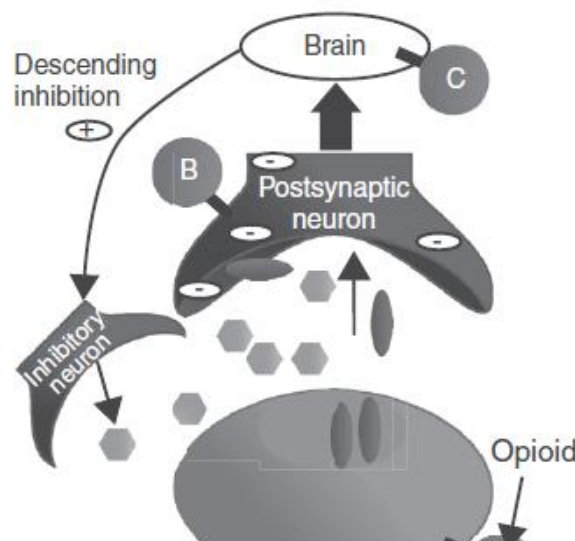
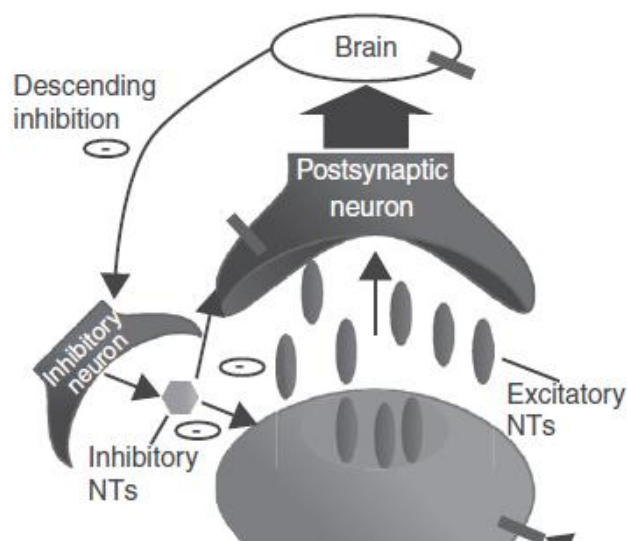
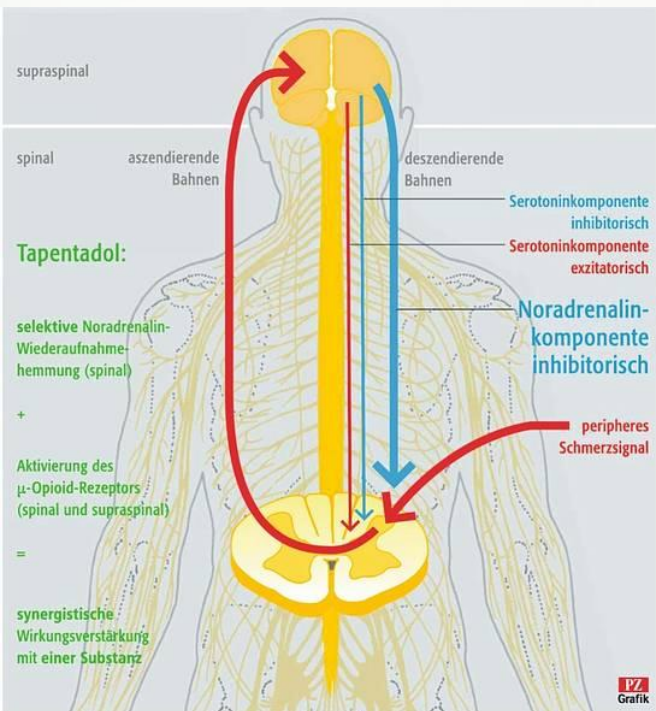


Table 1. Opioid Receptor Type Classification

Current NC-IUPHAR - Recommended Nomenclature ¹	Previous Nomenclature	Presumed Endogenous Ligands
μ , mu, or MOP	OP ₃	β -endorphin (not selective) enkephalins (not selective) endomorphin-1 ² endomorphin-2 ²
δ , delta, or DOP	OP ₁	enkephalins (not selective) β -endorphin (not selective)
κ , kappa or KOP	OP ₂	dynorphin A dynorphin B α -neoendorphin
NOP	OP ₄	nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ)

Footnotes:

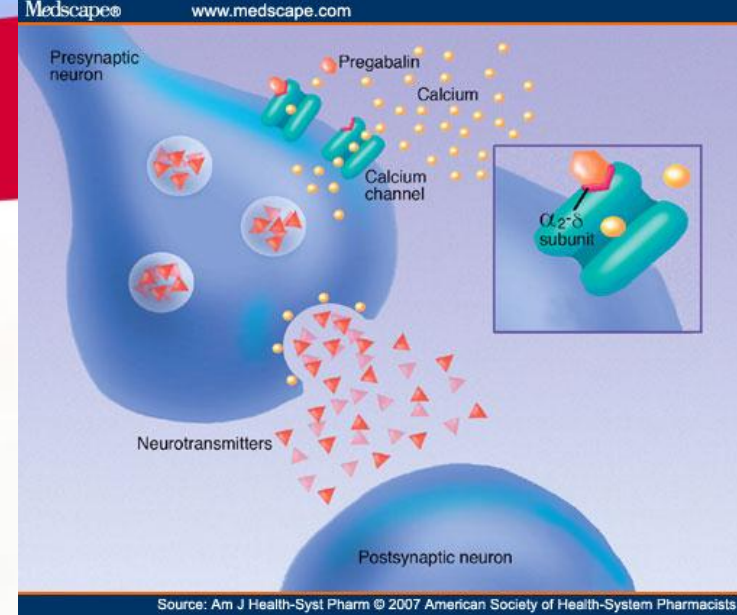
1. The well-established Greek terminology for opioid receptor types using the descriptors, μ (mu), δ (delta) or κ (kappa), is recommended, but the receptor type should be additionally defined as MOP, DOP, KOP, or NOP when first mentioned in a publication.
2. No mechanism for the endogenous synthesis of endomorphins has been identified; their status as endogenous ligands for the μ opioid receptor is tentative.



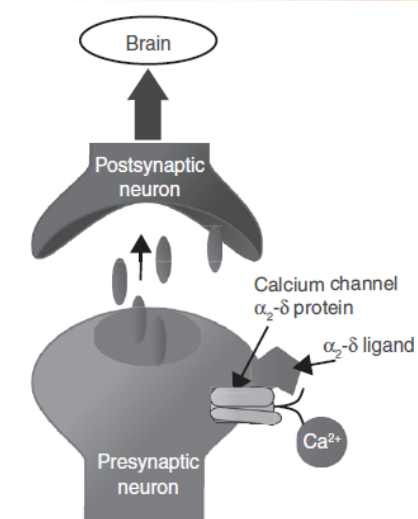
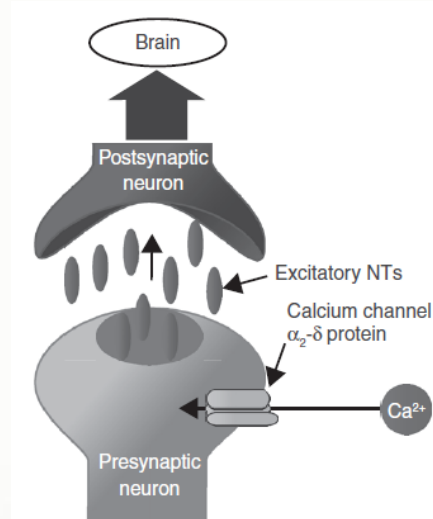
- Tweevoudig werkingsmechanisme
 - μ -opioid receptor
 - ↓ heropname NA
 - Vgl. Venlafaxine in diersmodellen
- Werkzaamheid nociceptieve pijn
 - **Vergelijking met oxycodone**
 - Quid neuropathische pijn !?
 - DPN
- ↓ GI neveneffecten
 - **Nausea, obstipatie en braken**
- ↓ tolerantie
- Quid cardio-vasculair ?

$\alpha_2\delta$ ligands (Ca^{2+})

- Binding subeenheid van voltage-afhankelijke Ca^{2+} kanalen op neuronale membranen
 - $\downarrow\downarrow$ **excitatoire neurotransmitters**



- Activatie descenderende inhiberende banen
 - $\uparrow$ **NA concentratie spinaal**
- Gabapentine, pregabaline

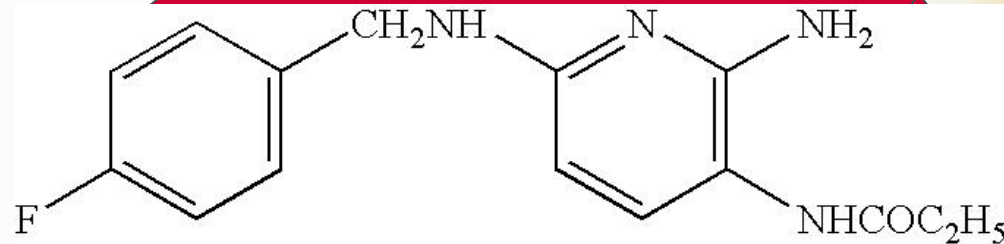


SNEPCO: *selective neuronal potassium channel opener*

- **Flupirtine:** Triaminopyridine derivative

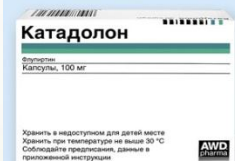
- Beschikbaar sinds 1986
- Unieke chemische structuur
 - 2-amino-3-ethoxycarbonyl-amino-6-p-flu

Analgesie



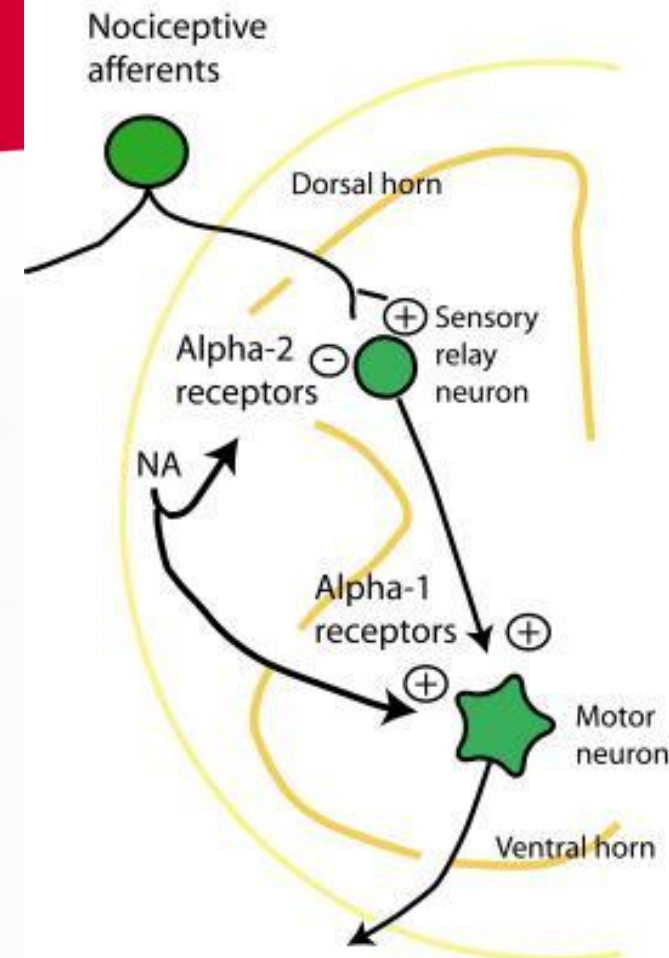
- Werkingsmechanisme:

- **Noradrenergic mechanisme**
 - α -2 adreno receptor stimulatie
- **GABA-nergic mechanisme**
- **G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels (GIRK)**
 - Opening induceert stabilisatie membraan potentialen van neuronale cellen
 - Indirecte beïnvloeding NMDA-R



Descenderende inhibitie

- **$\alpha 2(A)$ -adrenoreceptor agonisten**
 - Clonidine
 - Dexmedetomidine
 - Grotere selectiviteit 1620:1 (vs. 300:1)
 - $T_{1/2}$: 2 à 3 uur
- Essentiële rol in **descenderende pijnmodulatie**
 - Stimulatie $\Rightarrow$ **veralgemeende analgesie**
 - Locus coeruleus
 - Parabrachiale nucleus in medulla
 - G-proteïne gemedieerde K^+ kanalen

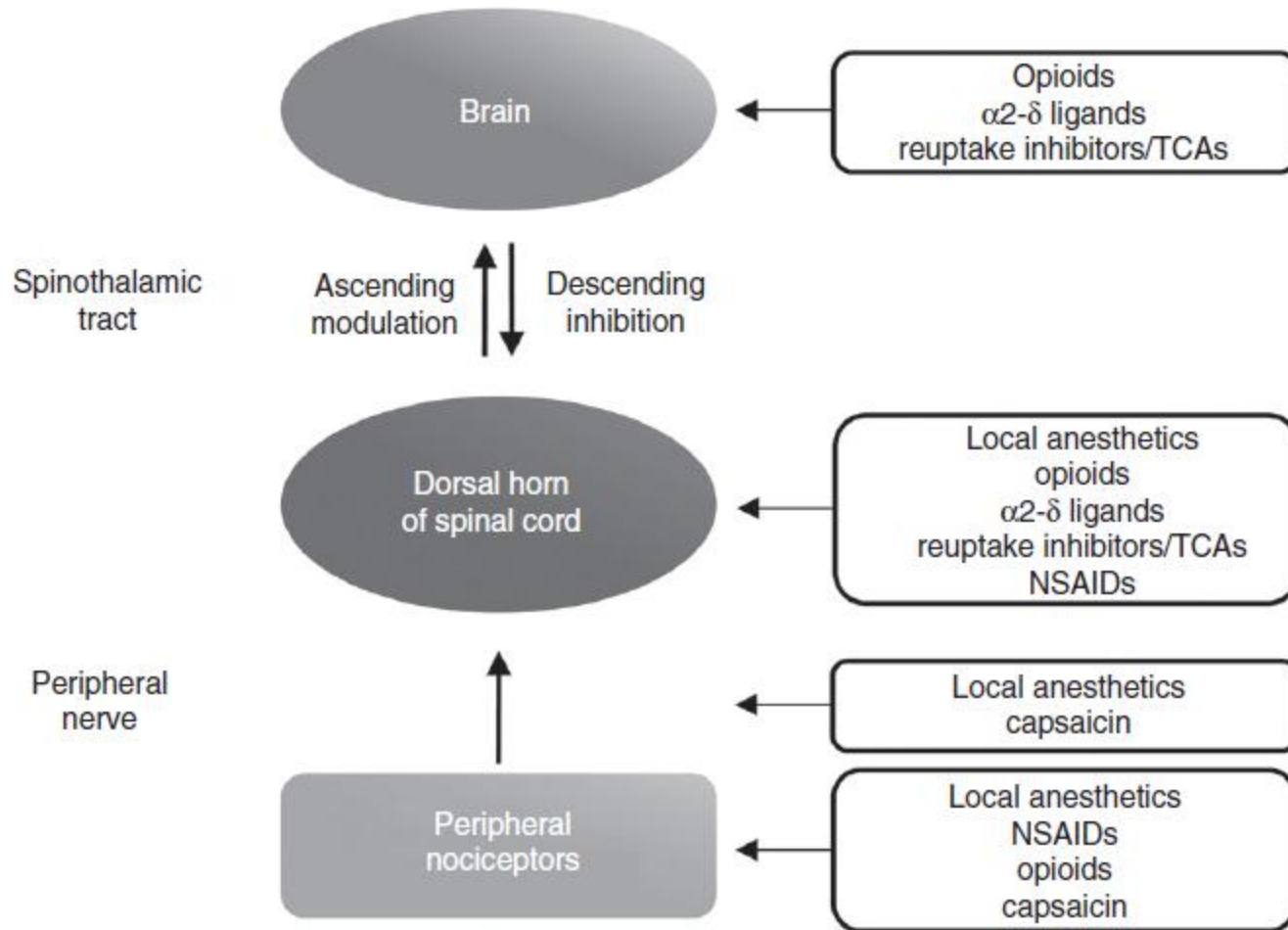


Therapeutische infusies



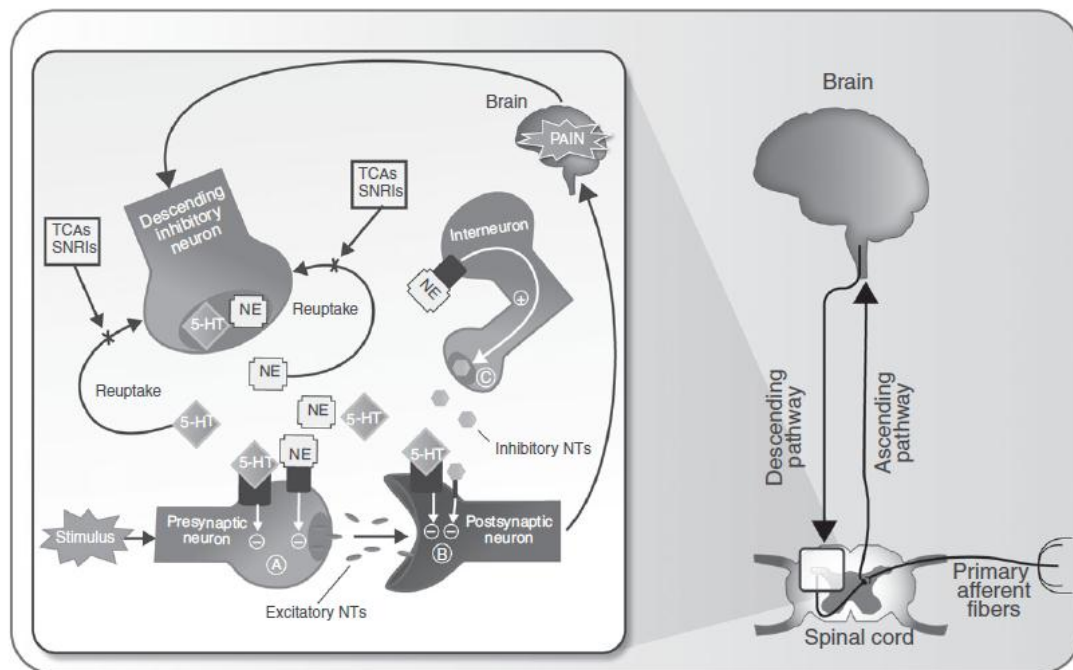
Dosis...?

- Intraveneuze lidocaine
 - **Effectief in syndromen gekenmerkt door**
 - Sensitizatie
 - ↑ prikkelbaarheid van nociceptieve afferenten
 - Mechano-insensitieve nociceptoren (hyperalgesia)
 - ↓ perifere vrijzetting van mediators
 - **Toediening onder continue hemodynamische monitoring**
 - (inductie-dosis) + onderhoudsdosis
 - **Langdurige analgesie**
 - Individueel grote verschillen in analgetische respons (intensiteit én duur)
- Intraveneuze ketamine
 - **Effectief bij wind-up/sensitizatie fenomenen**
 - **Mogelijke neveneffecten !**
 - Toevoeging van benzodiazepines
 - **Orale (langdurige) behandeling moeilijk uitvoerbaar**



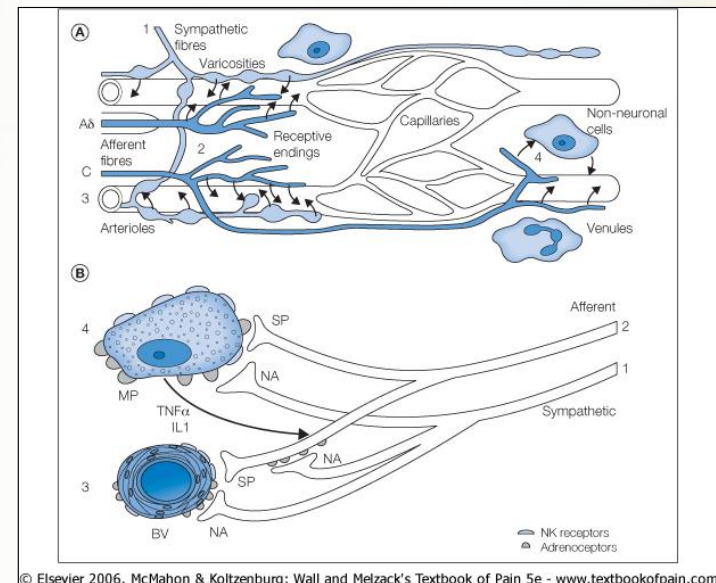
“Corticale” Sensitizatie

- TCA's
 - “7 farmaca in één”
 - Serotonin reuptake inhibitoren
 - Norepinephrine reuptake inhibitoren
 - Anticholinerge-antimuscarine farmaca
 - Alpha-1 adrenerge antagonisten
 - Antihistaminica
 - Opioid-achtige effecten
 - Locale anesthetica
- (SSRI's)
- SNRI's
 - Venlafaxine (Efexor®)
 - Duloxetine (Cymbalta®)



Autonome Dysregulatie

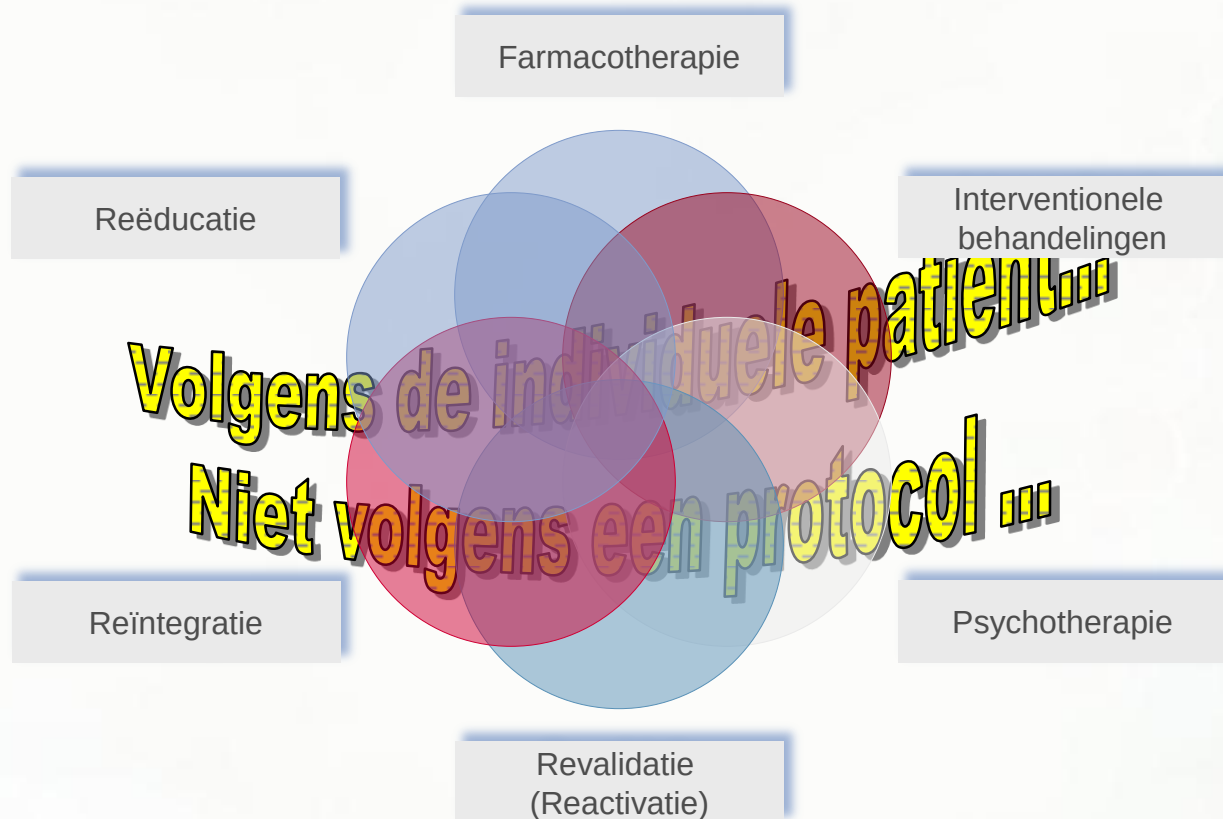
- Complex Regionaal Pijnsyndroom (CRPS)
 - Farmacologische behandelingsmogelijkheden
 - Interventionele R/ thv. sympathische ganglia
 - Locale anaesthetica thv. sympathetische paravertebrale ganglia
 - Regionale intraveneuze behandeling (sympathicolysis)
 - Guanethidine (beschikbaarheid!?)
 - Locale anaesthetica
 - Heelkundige sympathectomie
 - Zeer beperkte evidentie !
 - Risico op uitgesproken oedeem
 - » Blijvende overgevoeligheid
 - Fysiotherapie (beweging)
 - Uitermate belangrijk !
 - Aangetoond effect op lange-termijn
 - ↓ pijn en ↑ actieve mobilisatie
 - » Lymfe-drainage: géén voordeel
 - Psychologische behandeling (± fysiotherapie)
 - Langdurige ↓↓ symptomatologie



© Elsevier 2006. McMahon & Koltzenburg: Wall and Melzack's Textbook of Pain 5e - www.textbookofpain.com

Conclusie

Multimodale en Multidisciplinaire therapeutische aanpak





Dank voor Uw aandacht !

UNIVERSITAIR
ZIEKENHUIS
ANTWERPEN



kennis / ervaring / zorg