FACULTEIT GENEESKUNDE EN GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

Hyperalgesia and Fentanyl Dosing in On-Pump Coronary artery Bypass Grafting

Hendrik Priem
Studentennummer: 00606698

Promotor(en): Prof. dr. Patrick Wouters, dr. Michael Vandenheuvel

Masterproef voorgedragen in de master in de specialistische geneeskunde Anesthesie-Reanimatie

Academiejaar: 2018 – 2019

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT GENEESKUNDE EN GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

Hyperalgesia and Fentanyl Dosing in On-Pump Coronary artery Bypass Grafting

Hendrik Priem
Studentennummer: 00606698

Promotor(en): Prof. dr. Patrick Wouters, dr. Michael Vandenheuvel

Masterproef voorgedragen in de master in de specialistische geneeskunde Anesthesie-Reanimatie

Academiejaar: 2018 – 2019

UNIVERSITEIT GENT

Inhoudstafel

1 Abstract ... 1

2 Inleiding ... 3

2.1 Opioïden ... 3
2.1.1 Classificatie van opioïden ... 3
2.1.2 Opioïd-receptoren ... 4
2.1.3 Opioïd-gemediëerde analgesie ... 5
2.1.4 Opioïd-gebaseerde anesthesie en cardiochirurgie ... 6
2.1.5 De duistere kant van opioïden ... 7

2.2 Centrale Sensitisatie ... 7

2.3 Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie ... 9
2.3.1 Pathofysiologie van opioïd-geïnduceerde hyperalgesie ... 10
2.3.2 Klinische relevantie van Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie ... 12

2.4 Doelstelling van de studie ... 12

3 Methodologie ... 14

3.1 Primair eindpunt ... 14

3.2 Secundaire eindpunten ... 14

3.3 Studie design ... 14

3.4 Deelnemers ... 16
3.4.1 Inclusiecriteria ... 16
3.4.2 Exclusiecriteria ... 16

3.5 Procedure ... 16

3.6 Randomisatie en blinderen ... 18

3.7 Analyse van de studie ... 18
3.7.1 Steekproefgrootte berekening ... 18
3.7.2 Analyse van patiëntengegevens ... 18
3.7.3 Statistische verwerking ... 19

4 Resultaten ... 20

4.1 Patiëntkarateristieken ... 20

4.2 Hyperalgesie na 24 en 48 uur ... 21

4.3 Secundaire uitkomsten ... 21
4.3.1 De Pijnscore ... 21
4.3.2 De Tijd tot extubatie ... 22
4.3.3 De verblijfsduur op de afdeling intensieve zorg ... 23
4.3.4 De verblijfsduur in het ziekenhuis ... 23
4.3.5 Peroperatieve equivalente opioïd dosis ... 23
4.3.6 Equivalente opioïd dosis na 24 en 48 uur ... 24
4.3.7 Nood aan extra pijnstilling na 24 uur en 48 uur ... 25
4.3.8 PONV na 24 en 48 uur ... 26

5 Discussie ... 27

6 Besluit ... 30

7 Referenties ... 31

1 Abstract

Inleiding

Opioïden hebben vele gekende bijwerkingen. Echter opioïd-geïnduceerde hyperalgesie (OIH), ten gevolge van centrale sensitistie, blijft eerder verdoken (1–4). De toename in hyperalgesie is dosisgerelateerd en postoperatief zou een toegenomen secundaire wonde hyperalgesie een factor kunnen zijn in de ontwikkeling van chronische of persisterende pijn (5–7). Binnen de cardiochirurgie spelen opioïden historisch een belangrijke rol (8). Het eerder liberaal gebruik van opioïden en de hoge incidentie van chronische poststernotomie pijn maakt dit een attractieve setting om de effecten van 2 verschillende peroperatieve doseringen van fentanyl te onderzoeken (9,10).

Methodologie

Het betreft een prospectieve, gerandomiseerde en dubbelgeblindeerde studie, waarbij het gebied van secundaire wonde hyperalgesie zal worden vergeleken tussen 2 peroperatief gebruikte doseerschema's van fentanyl, respectievelijk een lage dosis bolus groep (3μ/kg) en een continue infusie groep (Shibutani), bij patiënten die een on-pump coronary artery bypass operatie ondergaan. Het primaire eindpunt is secundaire wonde hyperalgesie na 24 uur. Het gebied van hyperalgesie zal worden gemeten door gebruik te maken van een Von Frey filament (256mN). Verder zal ook gekeken worden naar de hyperalgesie na 48 uur en zullen bijkomende secundaire eindpunten worden onderzocht, waaronder de pijnscore, nood aan extra opioïden en de totale toegediende dosis opioïden op 24 en 48 uur na de ingreep.

Deze studie is een onderdeel van een grotere studie waarin ook zal worden nagegaan of er een associatie is tussen het gebied van hyperalgesie en persisterende pijn op 3, 6 en 12 maanden na de ingreep.

Resultaten

Na onderzoek van de preliminaire resultaten bleek er geen statistisch significant verschil aanwezig na 24 uur m.b.t. het gebied van hyperalgesie ($p = 0.3268$). Na 48 uur was dit wel significant ($p = 0.0389$), waarbij de oppervlakte van het gebied van hyperalgesie kleiner was in de lage dosis bolus groep. Er werden geen significante verschillen gezien tussen de overige secundaire eindpunten.

Besluit

Er is een duidelijke trend naar minder hyperalgesie in de lage dosis groep, waarbij er weliswaar geen significant verschil gevonden werd 24 uur na de ingreep maar wel na 48 uur. Dit resultaat is echter verkregen door analyse van preliminaire gegevens. Het zal afwachten zijn op de definitieve gegevens met betrekking tot hyperalgesie en de gegevens over chronische pijn uit de nog lopende grotere studie om uitspraken te kunnen doen over de klinische relevantie van secundaire wonde hyperalgesie.

2 Inleiding

De actuele polemiek omtrent de mondiale, doch hoofdzakelijk Amerikaanse, opioïdencrisis heeft vele artsen doen reflecteren over de nefaste bijwerkingen van opioïden, zowel degene op korte als diegene op langere termijn (11–14). In de Verenigde Staten van Amerika (VS) waren er in 2015 niet minder dan 33000 doden ten gevolge van een opioïd-gerelateerde overdosis. Overlijden alsgevolg van een opioïd-gerelateerde overdosis wordt in de VS zowaar de belangrijkste oorzaak van accidentele dood, nog voor auto-ongevallen (12). Daarenboven zien we de laatste jaren een paradigmaverschuiving van een hoofdzakelijk opioïdgebaseerd perioperatief pijnbeleid naar een eerder multimodale en zelfs opioïd-vrije aanpak (14–16). Zwaait de pendule de andere kant op wat betreft onze houding tegenover opioïden?

Binnen de cardiochirurgie spelen opioïden historisch een belangrijke rol en er wordt nog steeds liberaal mee omgesprongen (9). In de perioperatieve context zijn de algemene bijwerkingen van opioïden welgekend en goed te behandelen, doch centrale sensitisatie (waaronder hyperalgesie) en chronische of persisterende pijn zijn minder gekend en blijven eerder verdoken (1–3).

2.1 Opioïden

Morfine wordt beschouwd als het archetype opioïd waarmee alle andere opioïden worden vergeleken. Papaver somniferi, de plant waaruit morfine kan worden geëxtraheerd, werd volgens bronnen reeds 3000 v.C. gecultiveerd voor zijn actieve bestanddelen. Echter was het wachten tot Sertürner in 1806 voor het eerst morfine kon isoleren. De ontdekking van de chemische formule van morfine in 1847 samen met de uitvinding van de hypodermale naald in 1853 zorgden voor een betere titreerbaarheid en applicatie in de klinische praktijk (17).

2.1.1 Classificatie van opioïden

Uit de Papaver somniferi kunnen vier natuurlijke alkaloïden worden geïsoleerd: morfine, codeïne, papaverine en thebaïne. Enkel morfine, codeïne en papaverine hebben hun weg gevonden naar de klinische praktijk. Morfine en codeïne (een prodrug van morfine) hebben analgetische effecten. Papaverine heeft geen analgetisch effect en wordt klinisch gebruikt als een gladde spier verslapper. Door chemische manipulatie van deze alkaloïden werden semi-synthetische opioïden gecreëerd die bruikbaar zijn voor de klinische praktijk (oa diamorfine, naloxone, oxycodon). In de 20ste eeuw werden de synthetische opioïden geproduceerd. Deze kunnen ingedeeld worden in volgende chemische groepen: de morfine derivaten, de

benzomorfan derivaten en de fenylpiperidine derivaten. De fenylpiperidine derivaten bevatten ondermeer pethidine, alfentanil, fentanyl, sufentanil en remifentanil (17).

Opioïden kunnen verder ingedeeld worden volgens hun effect op de opioïd-receptoren. Ze worden ingedeeld als agonist, partiële agonist en antagonist. Agonisten, waaronder morfine, veroorzaken een maximaal effect bij binding met de receptor. Antagonisten, met name naloxon, binden aan de receptor maar geven geen functionele respons. Bij receptorbinding van een partiële agonist wordt slechts een partiële functionele respons waargenomen.

De term opiaat refereert naar alle natuurlijke alkaloïden en de (semi)synthetische varianten die op de opioïd-receptor binden. De term opioïd wordt gebruikt om alle voorgaande en ook de endogene liganden van de opioïd-receptoren aan te duiden (18). Deze term zal worden gebruikt in deze masterproef.

2.1.2 Opioïd-receptoren

Klassiek worden er 3 types opioïd-receptoren beschreven. Deze receptoren zijn allemaal G-proteïne gekoppelde receptoren en kregen oorspronkelijk volgende benaming: mu (μ), kappa (κ) en delta (δ). De terminologie is over de jaren heen ettelijke keren veranderd en tegenwoordig spreekt men, volgens de International Union of Pharmacology, respectievelijk over de MOP (μ), KOP (κ) en DOP (δ) receptoren. In 1994 werd nog een vierde G-proteïne gekoppelde opioïd-receptor ontdekt. Deze vierde receptor, nociceptin receptor (NOP) genaamd, heeft heel wat overeenkomsten met de klassieke receptoren, doch deze receptor bindt niet met dezelfde liganden (17). Er worden, mede door nieuwe technologieën, steeds meer subtypes van deze opioïd-receptoren ontdekt. De toenemende kennis over de kristalstructuren van vele van deze receptoren biedt zeker een nieuwe dimensie voor nieuwe te ontdekken opioïden, doch het feit dat deze receptoren eerder fungeren als dynamische sytemen waarbij de liganden verschillende signaalroutes activeren maakt het een zeer complexe zaak (19). De opioïd-receptoren zijn wijdverspreid in het centrale zenuwstelsel (hersenen, ruggenmerg), maar komen tevens perifeer voor, zoals in het gastro-intestinale stelsel, het hart en het immuunsysteem (19–21).

Kort na de ontdekking van de opioïd-receptoren werden ook de endogene liganden van deze receptoren ontdekt. Enkele pro-hormonen zijn de precursors voor deze endogene liganden. Proenkefaline wordt gesplitst in met-enkefaline en leu-enkefaline, dewelke binden op de DOP receptoren. Dynorfines A en B worden gevormd uit profynorfine en zijn agonisten voor de KOP receptoren. Pro-opiomelanocortine is de precursor voor β-endorfine, dewelke een agonist is voor de MOP receptor (17,22).

Er bestaan functionele verschillen per type opiöid-receptor, maar de cellulaire respons is quasi gelijk. De binding van een opioïd-agonist aan de transmembranaire portie van een G-proteïne gekoppelde opioïd-receptor zorgt ervoor dat de α-subunit van deze receptor guanosine difosfaat (GDP) inwisselt voor een intracellulair guanosine trifosfaat (GTP), waardoor het dissocieert van de het $\beta\gamma$-complex. Hierna kunnen het α-GTP en $\beta\gamma$-complex interageren met hun intracellulaire targeteiwitten. Dit resulteert in de inhibitie van adenynyl cyclase, wat dan weer zorgt voor een vermindering van het intracellulaire cyclisch adenosine monofosfaat (cAMP). Door verdere interacties met ionkanalen krijgt men uiteindelijk een activatie van kaliumconductie uit de cel en inhibitie van calciumconductie in de cel wat tot hyperpolarisatie van de cel leidt. De hyperpolarisatie samen met een verlaging van het intracellulaire cAMP leidt bij neuronen tot desactivatie en dus minder vrijlating van neurotransmitters (oa substantie P) waardoor er minder pijntransmissie is (17,21).

2.1.3 Opioïd-gemediëerde analgesie

De Transmissie van pijn verloopt via C en Aδ vezels die overal op de huid, het bot, de spieren en de ingewanden te vinden zijn. Het cellichaam van deze primaire afferente vezels is gelegen in het dorsale ganglion thv het ruggenmerg. Bij pijnstimulatie worden de primaire afferente neuronen geactiveerd, hierdoor openen spanningsafhankelijke calciumkanalen waarna calcium de cel binnenkomt, wat leidt tot een depolarisatie. Ter hoogte van synapsen in de dorsale hoorn in het ruggenmerg stellen ze neurotransmitters vrij die worden opgevangen door de secundaire afferente vezels. Deze neuronen doorkruisen het ruggenmerg en lopen tot in de thalamus, alwaar tertiaire neuronen het pijnsignaal onderscheppen en doorsturen naar de somatosensorische cortex. Ter hoogte van de cortex en in samenwerking met diverse hersenstructuren wordt het pijnsignaal geïnterpreteerd, waardoor er een affectieve component van pijn ontstaat. Dit staat bekend als de de klassieke “pain pathway” (2).

De opioïd-receptoren bevinden zich op verschillende niveaus van de pijnperceptie en kunnen zo de pijnstimulus moduleren. Niet enkel bij de structuren die verantwoordelijk zijn voor de stijgende pijnstransmissie maar tevens bij diegene die instaan voor het dalende inhiberende systeem dat de pijn moduleert ter hoogte van het ruggenmerg worden hoge concentraties aan opioïd-receptoren aangetroffen. Opioïden gaan doorgaans bij binding aan de receptoren, zoals hierboven beschreven, zorgen voor een hyperpolarisatie van de cel waardoor er een inhiberend effect ontstaat en neurotransmitters, zoals substantie P en glutamaat, niet worden vrijgesteld aan de synaptische membraan (17,23).

Alle opioïden gebruikt in de klinische praktijk werken voornamelijk in op de MOP receptor, maar kunnen additioneel een effect hebben op de overige opioïd-receptoren. In het centrale zenuwstelsel wordt de activatie van de MOP receptor in het mesencephalon aanzien als de belangrijkste mechanisme voor opioïde analgesie. Hier zorgt de stimulatie door MOP agonisten vooral voor een indirecte activatie van inhiberende neuronen, die gestuurd worden vanuit hersenstructuren zoals de periaqueductal grey en de nucleus reticularis (17,24) .

2.1.4 Opioïd-gebaseerde anesthesie en cardiochirurgie

Opioïden hebben historisch gezien een zeer belangrijke rol gespeeld in de analgesie en anesthesie binnen de cardiochirurgie. In de jaren 60 van vorige eeuw werd door Lowenstein en collega's hun cardio-anesthesie techniek beschreven (8). Deze techniek bestond uit hoge dosissen morfine (3mg/kg) als het primaire anestheticum, naast het toedienen van zuurstof en een spierverslapper. De hoge dosis morfine zorgde voor een gunstige hemodynamiek bij patiënten met beperkte cardiovasculaire reserve, die waarschijnlijk de nadelen van de toen conventionele anesthetica niet konden verdragen, waardoor het snel populair werd in de klinische praktijk. Nadelen van deze techniek waren dat er vaak onvoldoende amnesie werd bereikt, een door histamine veroorzaakte hypotensie optrad en de patiënten vaak lang moesten worden nabeademd op de intensieve zorg. Fentanyl, een fenylpiperidine-derivaat, werd rond diezelfde periode ontwikkeld door de Belgische chemicus Paul Janssen. Fentanyl geeft in tegenstelling tot morfine minder histamine vrijstelling waardoor het beter geschikt was voor de cardiovasculaire stabiliteit. Tevens was fentanyl beter geschikt om de hemodynamische effecten van de intubatie en chirurgische stimulatie af te zwakken. In 1979 werd sufentanil op de markt gebracht gevolgd door remifentanil eind jaren negentig (8).

De meeste hemodynamische effecten die toegeschreven worden aan opioïden zijn gerelateerd aan hun effect op de sympatische activiteit van het centrale zenuwstelsel. Sympatische overactiviteit werkt het ontstaan van levensbedreigende ventriculaire tachyaritmieën in de hand en controle hiervan heeft protectieve effecten tijdens myocardiale ischemische episodes. Opioïd-receptor agonisten, zoals fentanyl, vertonen een duidelijk sympaticolytisch effect. Hoewel vooral aangetoond bij onderzoek op dieren, zouden opioïden ook een direct cardioprotectief effect hebben (18,21).

Het gebruik van hoge dosissen opioïden kan leiden tot een vertraagd ontwaken, meer ademhalingsproblemen, verlengde intubatie en ventilatie samen met een verlengd verblijf op de intensieve zorg afdeling (8). Remifentanil is daarom frequent het favoriete opioïd door zijn unieke farmacologische eigenschappen, waarbij het snel inwerkt en snel weer uitgewerkt is,

onafhankelijk van de duur van transfusie. De snelle eliminatie en de stabiele ‘context-sensitive half-life’ worden verklaard doordat remifentanil snel wordt afgebroken door plasma- en weefselestherasen. Hierdoor is snelle titratie perioperatief mogelijk en worden hogere dosissen makkelijk bereikt en aangehouden zonder dat dit leidt tot vertraagd ontwaken (25). Er worden evenwel geen grote verschillen opgemerkt met betrekking tot het verblijf op de intensieve zorg afdeling en de opnameduur in het ziekenhuis tussen remifentanil, fentanyl en sufentanil (26,27).

2.1.5 De duistere kant van opioïden

Opioïden hebben vele gekende bijwerkingen zoals nausea en braken, jeuk, urineretentie en respiratoire depressie (22). Agonisten van de MOP-receptor veroorzaken naast analgesie ook sedatie, respiratoire depressie, bradycardie, nausea en braken en een reductie in gastro-intestinale motiliteit. DOP receptor activatie zou zowel spinaal als supraspinaal zorgen voor analgesie en een verminderde gastro-intestinale motiliteit. Stimulatie van de KOP receptoren zorgt eerder voor urineretentie en dysforie (17). Deze negatieve effecten zijn welgekend en zijn perioperatief goed te behandelen.
In contrast hiermee zijn centrale sensitisatie (o.a. allodynie en hyperalgesie) en de ontwikkeling van chronische en persisterende pijn minder gekend en eerder verdoken.

2.2 Centrale Sensitisatie

Acute nociceptieve pijn is een pathofysiologische sensatie die voortkomt uit de activatie van de nociceptieve route door een perifere stimulus van voldoende intensiteit dewelke leidt, of kan leiden, tot weefselschade. Nociceptie is een protectief proces dat verdere schade helpt te voorkomen door enerzijds via een reflex weg te trekken van de stimulus of dat anderzijds leidt tot complexe gedragsstrategieën om aan de stimulus te ontsnappen (1) .
Voor de ontdekking van centrale sensitisatie was het concept van pijnverwerking dat van een passief neurale relais systeem dat via gecodeerde actiepotentialen de start, duur, intensiteit, locatie en kwaliteit van perifere schadelijke stimuli vervoerde. Dit staat bekend als de klassieke ‘pain pathway’. De spinale ‘gate controle theory’, door de collega’s Melzack en Wall beschreven, belicht voornamelijk dat het klassieke relaisprincipe kan worden gemoduleerd in het spinaal kanaal door inhiberende banen, namelijk het dalende inhiberende systeem (1,28).
Nociceptor activatie kan een verlengde maar reversiebele toename geven in de exciteerbaarheid en synaptische efficiëntie van neuronen die betrokken zijn in de nociceptieve banen, een fenomeen genaamd ‘centrale sensitisatie’ (1,20). Centrale sensitisatie kan aanzien worden als een toegenomen activiteit van de neuronen en circuits in de nociceptieve routes veroorzaakt

door een toename in de exciteerbaarheid van de membranen, een toegenomen synaptische doeltreffendheid samen met gereduceerde inhibitie van deze neuronen. Centrale sensitisatie kan beschouwd worden als een manifestastie van de bewonderenswaardige plasticiteit van ons centraal zenuwstelsel als een antwoord op activatie, inflammatie en neurale schade. Het fysiologisch doel van centrale sensitisatie is om synaptische input van signalen die voorheen onder de drempelwaarde bleven te recruteren bij de nociceptieve neuronen waardoor er een toegenomen antwoord is op actiepotentialen (1).

Sensitisatie treedt voornamelijk op na herhaalde en pijnlijke stimuli, waarna de drempel voor een actiepotentiaal daalt en er dus een toegenomen respons aanwezig is. Het werd beschreven als 'activity/use-dependent synaptic plasticity' in het centrale zenuwstelsel (1,2).

Ondertussen is geweten dat verschillende vormen van neurale plasticiteit, zowel functionele, chemische als structurele veranderingen, het centrale zenuwstelsel kunnen sensitiseren en verantwoordelijk zijn voor pijn hypersensitiviteit, zowel in normale als pathologische condities (29). Deze sensitisatie is verantwoordelijk voor vele van de temporele en spatiale drempelwaarde veranderingen die optreden bij pijn hypersensitiviteit in acute en chronische pijn. Doordat centrale sensitisatie resulteert uit veranderingen van de neuronen in het centrale zenuwstelsel, kan men de pijngewaarwording vaak niet meer koppelen aan de aanwezigheid, intensiteit of duur van een perifere pijnstimulus (1,2).

In bepaalde omstandigheden kan de pijngewaarwording niet meer als protectief beschouwd worden. In deze omstandigheden kan pijn spontaan optreden of uitgelokt worden door een onschadelijke/niet pijnlijke stimulus (= allodynie). Er kan ook een toegenomen pijnreactie zijn door een pijnlijke stimulus (= primaire hyperalgesie) en dit zelfs in de nabijheid van de primaire plaats van stimulatie (= secundaire hyperalgesie). Hyperalgesie kan bovendien ook optreden op verre afstand van de plaats van stimulatie (= tertiaire hyperalgesie), hoewel hieromtrent minder evidentie voor handen is (30,31). Deze kunnen wel allemaal beschouwd worden als klinische manifestaties van centrale sensitisatie (2).

De NMDA -receptor, met ondermeer glutamaat als zijn agonist, samen met nog vele andere receptoren en neurotransmittors spelen een rol in de biochemische inductie en onderhoud van sensitisatie (32). De toename van intracellulair calcium speelt een cruciale rol in de activatie van cacium-dependente kinasen die inwerken op receptoren en ionkanalen en zo de synaptische activiteit verhogen (33). Recenter onderzoek toont aan dat bijkomend veranderingen in microglia, astrocyten, gap-junctions en gentranscriptie allen bijdragen tot het concept van centrale sensitisatie (1,11,20).

Sensitisatie treedt voornamelijk op na herhaalde en voldoende pijnlijke stimuli. Een enkele stimulus is niet voldoende. Perifere weefselschade is niet noodzakelijk voor het teweegbrengen van sensitisatie, maar indien aanwezig zal het meestal wel lijden tot sensitisatie. Men kan dus stellen dat sensitisatie zeer frequent zal optreden bij trauma of na chirurgische incisie. Dit fenomeen blijft nog verschillende uren aanwezig na het wegvallen van onderhoudende stimuli (1).

Secundaire hyperalgesie treedt op in de zone met normale, onbeschadigde huid nabij de zone waar stimulatie/weefselschade plaatsvond. Deze zone kan meestal mooi afgelijnd worden d.m.v. mechanische stimulatietechnieken en wordt dan ook vaak gebruikt als uitkomstmaat bij klinische of experimentele studies die medicatie of fysiologische pijnconcepten wensen te testen met betrekking tot centrale sensitisatie. De grens van de secundaire hyperalgesie zone wordt gemarkeerd door een gevoelsverandering bij overgang van de normale huidzone naar de zone met secundaire hyperalgesie. Deze sensatieverandering wordt vaak beschreven als brandend, prikkend of stekend (7,34). Verder worden uitgebreidere 'quantitative sensory testing', waarbij de somatosensorische perceptie wordt getest d.m.v. mechanische en thermische stimuli, en magnetic resonance imaging technieken toegeschreven als objectievere testen (29). Deze zijn evenwel niet echt bruikbaar in de klinische praktijk.

Doordat centrale sensitisatie bij quasi iedereen kan geïnduceerd worden en kan aangetoond worden d.m.v. objectieve en subjectieve testen maakt het een zeer attractief gegeven voor het testen of observeren van centraal inwerkende farmacologische interventies (2).

2.3 Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie

Kenmerkend aan de administratie van opioïden is dat het resulteert in analgesie. Echter werd in een review door Angst en collega's duidelijk dat, door inwerking van de opioïd-receptoren op verschillende systemen, opioïden in sommige omstandigheden paradoxaal hyperalgesie kunnen veroorzaken (3). Ze doen dit door in te werken op verschillende niveau's van het nociceptieve systeem, zowel perifeer, spinaal als supraspinaal. Verschillende onderzoeken versterken het standpunt dat opioïden verantwoordelijk zijn voor het veroorzaken van hyperalgesie, wat in de literatuur wordt omschreven als opioïd-geïnduceerde hyperalgesie (OIH) (3,35). In het geval van remifentanil werd herhaaldelijk, in zowel klinische als experimentele studies, aangetoond dat het gebruik van hoge dosissen ervan gelinkt wordt aan toegenomen secundaire hyperalgesie en acute pijn postoperatief (35,36). In een onderzoek uit 2011 van Richebé en collega's werd duidelijk dat het gebruik van een target controlled infusion (TCI) techniek voor remifentanil vergeleken met een continue stabiele infusietechniek (wat een hogere totale dosis geeft in

vergelijking met TCI) gepaard ging met minder hyperalgesie postoperatief (37). In de studie van Joly en collega's werd een hoge en lage dosisgroep van remifentanil vergeleken bij patiënten die majeure abdominale chirurgie ondergingen, waarbij een significant verschil werd gevonden met betrekking tot postoperatieve hyperalgesie in het voordeel van de lage dosisgroep (38). Tevens werd er bij de studie uit 2011 van Song en collega's een significant verschil opgemerkt waarbij minder opioïden gepaard gingen met minder hyperalgesie. In deze studie werden patiënten die een totale thyroïdectomie ondergingen gealloceerd aan een hoge of lage infusiegroep voor remifentanil (39). In voorgaande gerandomiseerde prospectieve studies werd met behulp van 'Von Frey' filamenten secundaire wonde hyperalgesie aangetoond. Het feit dat aangetoond werd dat door gebruik te maken van ketamine, een NMDA-receptor antogonist, deze effecten van remifentanil kunnen worden onderdrukt, onderstreept de connectie met centrale sensitisatie (7,24,40).

Secundaire hyperalgesie kan gestest worden door gebruik te maken van een Von Frey filament volgens 2 verschillende methoden (41,42). Bij de eerste methode wordt de hyperalgesie drempel bepaald door verschillende filamenten op eenzelfde positie met een toenemende kracht (mN, millinewton) te gebruiken en dit op de niet aangetaste huid dicht bij de wonde. De tweede methode meet het gebied van hyperalgesie door met een constante kracht (meestal 256mN, foto 1) van buiten de wondstreek naar de wonde toe te gaan. Deze laatste methode wordt het meest toegepast in klinische en experimentele studies (37,38,43–45).

Hoewel vooral aangetoond in dierenexperimenteel onderzoek gaan hogere dosissen fentanyl ook gepaard met meer hyperalgesie (46,47). Een interessant gegeven is de gerandomiseerde studie bij vrijwilligers van Mauermann en collega's, waarin cross over zowel een lage als hoge continue dosis fentanyl, respektievelijk 1 en 10 μg/kg/uur, werd toegediend tijdens het krijgen van elektrische stimulatie (43). Bij deze patiënten werd duidelijk aangetoond dat een hogere dosis fentanyl geassocieerd was aan meer secundaire wonde hyperalgesie, getest met een Von Frey filament. In een gerandomiseerde prospectieve studie uit 2014 werd aangetoond dat hogere dosissen fentanyl bij patiënten die een coronary artery bypass grafting (CABG) chirurgie ondergingen meer hyperalgesie veroorzaakte postoperatief (48). Hyperalgesie werd in deze studie echter wel gedocumenteerd onder de vorm van tertiaire hyperalgesie, namelijk op de voorarm van de patiënten.

2.3.1 Pathofysiologie van opioïd-geïnduceerde hyperalgesie

Voor er een summiere beschrijving wordt gegeven van de onderliggende pathofysiologie van OIH is het belangrijk te benadrukken dat er een tweede belangrijk mechanisme aan de basis

kan liggen van een verminderde werking van opioïden op pijn, namelijk opioïd-geïnduceerde tolerantie. Tolerantie wordt gekarakteriseerd door een verminderde respons op opioïden, waardoor de dosis moet worden verhoogd. De twee fenomenen zijn aan elkaar gelinkt en kunnen verklaard worden door 2 verschillende biologische processen (11).

Het 'within-system adaptation proces' suggereert dat de toediening van medicatie een tegengestelde reactie kan teweegbrengen binnen hetzelfde systeem waar het zijn primaire effect op uitoefent. Dit neuroadaptief proces zal dus voor een neutralisatie van het door de medicatie veroorzaakte effect zorgen. Dit gebeurd voor opioïden voornamelijk na stimulatie van de MOP en DOP receptoren, waarna via een complexe cascade aan processen uiteindelijk homologe desensitisatie optreed. In tegenstelling tot het 'within-system adaptation proces' wordt een ander concept vooropgesteld voor OIH, namelijk 'between system adaptation', waarbij verschillende neurale circuits, met pronociceptieve eigenschappen, worden geactiveerd die het analgetisch effect van het opioïd tegengaan. De zeer vroege hogere pijnscores en de hogere nood aan opioïden na chirurgie zouden eerder toegeschreven worden aan tolerantie, wat de toediening van hogere dosis noodzakelijk maakt. Het tegenovergestelde dient te gebeuren bij opioïd-geïnduceerde hyperalgesie waar hogere dosissen van opioïden juist geassocieerd wordt met toegenomen pijn. Eenzelfde bioneurologisch onderliggend proces ligt vermoedelijk aan de basis, namelijk centrale sensitisatie (25,29).

De NMDA receptor wordt reeds geruime tijd aanzien als een centrale component in de ontwikkeling van opioïd-geinduceerde hyperalgesie (49). Het speelt een essentiële rol bij neurale plasticiteit en langdurige potentiatie, wat gelinkt wordt met leren en geheugenprocessen (homosynaptische proces). Voornamelijk t.h.v. de dorsale hoorn van het ruggenmerg en t.h.v. de rostro ventrale medulla worden deze receptoren gelinkt met OIH (heterosynaptische proces) (4).

Het dalende pijnsysteem dat pijn moduleert kan tevens de pijn doen toenemen. Dit systeem omvat ondermeer de PAG, de nucleus raghe magnus en andere structuren nabij de rostro medioventrale medulla. In een recente studie vond men een afname van het aantal MOP receptoren na de toediening van remifentanil (4,11,50).

Microgliacellen zouden een rol spelen bij opioïd-geïnduceerde hyperalgesie. De aanwezigheid van MOP receptoren werd aantgetoond. Zij zouden vooral door de vrijstelling van pro-inflammatoire cytokines en chemokines een neuro-inflammatoire conditie creëren. De chemokines zouden bijkomstig verantwoordelijk kunnen zijn voor heterologe desensitisatie van de MOP en DOP receptoren (11,49,50).

Recent werden sommige genetische factoren ook onder de loep genomen en men kan dus stellen dat het pathofysiologisch mechanisme onderliggend aan OIH bijzonder complex is (4,49).

2.3.2 Klinische relevantie van Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie

De klinische relevantie van OIH is nog niet volledig volledig uitgeklaard. Er moet zoals eerder aangegeven duidelijk een onderscheid gemaakt worden tussen OIH en tolerantie, gezien deze twee entiteiten een verschillend therapeutisch beleid vergen. In een recente review werd aangetoond dat hoge dosissen opioïden verantwoordelijk zijn voor een significante toename in postoperatieve pijn die persisteert tot 24 uur na de operatie (35). Verder wordt er gesuggereerd dat hyperalgesie geassocieerd is met de ontwikkeling van chronische postoperatieve pijn (5,6). Uit studies van Lavand'Homme en collega's bleek ondermeer dat de uitgebreidheid van de secundaire hyperalgesie gecorreleerd was met een grotere kans op chronische postoperatieve pijn (7,44). Remifentanil speelt in vele klininsche studies opnieuw een prominente rol (25). Gezien chronische pijn vaak optreed na verschillende types chirurgie en een negatieve impact heeft op de kwaliteit van leven bij patiënten moet men er alles aan doen om dit te voorkomen (10,51). In de transitie van acute pijn, zoals postchirugische pijn, naar chronische pijn is centrale sensitisatie, veroorzaakt door neurale plasticiteit, zeker een niet te onderschatten factor (51).

2.4 Doelstelling van de studie

Secundaire wonde hyperalgesie als gevolg van centrale sensitisatie treedt op bij bijna alle patiënten kort na de chirurgie (1,2). Terwijl duidelijk aangetoond werd dat niet-opioïde medicatie die inwerken op dit proces de zone van secundaire hyperalgesie kunnen verkleinen, werd voor remifentanil, een frequent perioperatief gebruikt opioïd in de klinische praktijk, aangetoond dat toegenomen dosissen gepaard gaan met een toegenomen hyperalgesie, wat geleid heeft tot het concept van OIH (35,38,39). De mogelijke associatie van een toegenomen secundaire wonde hyperalgesie en het ontwikkelen van chronische postoperatieve pijn kwam in verschillende klinische studies naar boven (7,44). Recent werd ook aangetoond dat fentanyl, vermoedelijk nog steeds het meest gebruikte opioïd in de klinische praktijk, ook OIH kan veroozaken (43). Gezien het feit dat in de cardiochirurgie er liberaal wordt omgesprongen met opioïden, maakt het dit een zeer attractieve setting om de effecten van fentanyl op secundaire wonde hyperalgesie te onderzoeken. Niet onbelangrijk is het feit dat er een hoge incidentie is in chronische pijn, waarbij persisterende post-sternotomie pijn wordt beschreven in 11 tot 56% van de patiënten na cardiochirurgie (10). Bijkomend wordt er, in het licht van de mondiale

opioïdencrisis en de paradigmaverschuiving naar een meer opioïd vrije perioperatieve aanpak van pijn, steeds meer kritisch omgesprongen met onze opioïd doseringen (11,13,14,16). Een studie die de effecten van fentanyldosages, hyperalgesie en persisterende poststernotomie pijn onderzoekt lijkt zeker op zijn plaats.

Het primaire doel van de studie is om na te gaan of verschillende doseerschema's van fentanyl tijdens on-pump CABG chirurgie een invloed kunnen hebben op het gebied van secundaire wonde hyperalgesie, dewelke gemeten zal worden door sternale pin-prick testen op de eerste postoperatieve dag. Gezien de onderliggende mechanismen verantwoordelijk voor het uitlokken van OIH nog niet goed begrepen maar toch dosisgerelateerd lijken, zullen in de studie 3 klinisch toegepaste doseerschema's voor fentanyl in de cardiochirurgie gebruikt worden: 1) Een hoge dosis bolus groep, 2) een lage dosis bolus groep en 3) een continue infusie (Shibutani) groep.
Het secundaire doel van de studie bestaat erin om de mogelijke associatie tussen hyperalgesie en persisterende pijn 3, 6 en 12 maanden na de chirurgie na te gaan.

Deze studie zal focussen op de tussentijdse resultaten, met betrekking tot de lage dosis bolus en continue fentanyl dosage ('Shibutani schema') arm van de studie en secundaire wonde hyperalgesie, verkregen uit de nog lopende studie: "Hyperalgesia, Persistent pain, and Fentanyl Dosing in On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting".

3 Methodologie

3.1 Primair eindpunt

Het primaire eindpunt van deze studie is het gebied van hyperalgesie na 24 uur, bepaald door pin-prick testen door gebruik te maken van een Von Frey filament (256mN, zie foto 1).

foto 1: Von Frey filament (256mN) gebruikt in deze studie

3.2 Secundaire eindpunten

De secundaire eindpunten omvatten o.a. het gebied van hyperalgesie na 48 uur en de hoogste pijnscore volgens een numerieke schaal (NRS) zal nagevraagd worden voor de laatste 24 en 48 uur wanneer de pin-prick testen worden afgenomen. Verder zal gevraag worden aan de patiënten of mobilisatie reeds mogelijk was en indien zij meer analgetica wensten te krijgen, bedenkende dat dit het risico op complicaties verhoogt. Op 24 uur en 48 uur zal ook nagegaan worden wat de totale opioïd consumptie was. Bijkomend zal ook gekeken worden naar de aanwezigheid van PONV ('postoperative nausea and vomiting').

3.3 Studie design

Het betreft een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde (patiënt, anesthesist, beoordelaar) klinische studie. Deze studie zal 2 verschillende applicatieschema's gebruiken voor fentanyl, een opioïd dat voldoet aan de 'standard of care' norm in de klinische praktijk. Patiënten zullen gerandomiseerd worden toegewezen aan één van de volgende studie-armen voor de operatie.

1) Lage dosis fentanyl bolus (3μg/BW; vb 70kg 210 μg)
2) Continue fentanyl toediening volgens het Shibutani schema (52)(53)*

Na randomisatie, dmv een gesloten enveloppe techniek, zullen fentanyl pakketten worden opgetrokken door een studieverpleegkundige die niet betrokken is bij de patiëntenzorg of

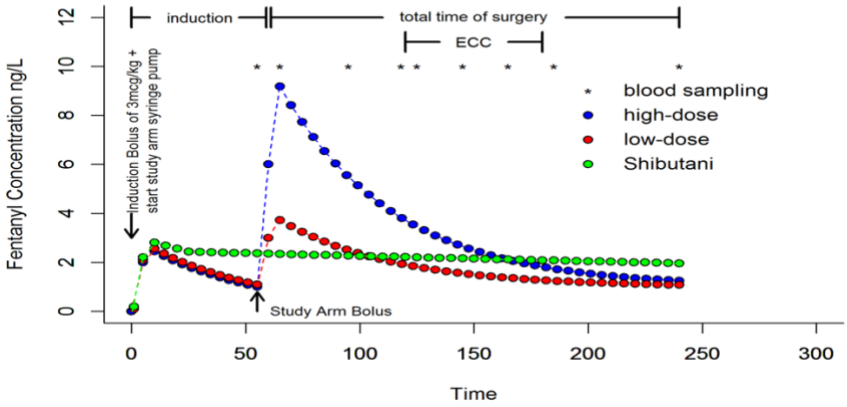
* Het Shibutani schema omvat een bolus van 3 μg/Kg gevolgd door een continue infusie met afname van infusiesnelheid per uur en over 4uur (0.07, 0.05, 0.03, 0.02 μg/Kg/min). Iemand van 70 kg krijgt dus cummulatief over 4 uur 934 μg fentanyl toegediend.

resultaatbeoordeling. Er wordt een logboek bijgehouden in het cardioanesthesie lokaal waarbij de toewijzing van de studie-arm per patiënt te vinden is in geval van noodgevallen.

Studie-arm	Inductie	Onderhoud (5min voor sternotomie) *	Volgens noodzaak (top-updosis)
Lage dosis bolus	**3 µg/KgBW**[a]	**Bolus Σ3 µg/KgBW** Fentanyl in 2x20ml spuiten [vb 70 kg → 4.2ml Fentanyl + 35.8 ml NaCl 0.9%] **Spuitpomp** 20ml (NaCL 0.9%); Shibutani schema [vb 70 kg → 5.9ml/h, 4.2ml/h, 2.5ml/h, 1.7ml/h]	**1-2 µg/KgBW**[a]
Continue dosis (Shibutani)	**3 µg/KgBW**[a]	**Bolus Σ0 µg/KgBW** Fentanyl in 2x20ml spuiten [vb 70 kg → 0ml Fentanyl + 40 ml NaCl 0.9%] **Spuitpomp** 20ml (NaCL 0.9%); Shibutani schema [vb 70 kg → 5.9ml/h, 4.2ml/h, 2.5ml/h, 1.7ml/h]	**1-2 µg/KgBW**[a]

Tabel 1: Omschrijving van de peroperatieve toediening van fentanyl per studie-arm

Een schematische weergave wordt hieronder weergeven van de studie met de 2 studie-armen en de effect site concentratie (iTIVA app door David Ramirez):



Figuur 1: Schematische weergave van de fentanyl toediening samen met de berekende concentraties van fentanyl (ng/L) voor de armen van de studie

* Enkel deze doseringen vereisen het mixen van fentanyl gebaseerd op het lichaamsgewicht
[a] uit een 10 ml spuit fentanyl (0.05mg/ml)

3.4 Deelnemers

In totaal zullen 46 patiënten worden geïncludeerd, met 23 patiënten in elke arm van de studie. Deze steekproefomvang is gebaseerd op de krachtsberekening voor het primaire eindpunt (daling van het gebied van hyperalgesie van 15 cm2, standaard deviatie ± 15cm2, alpha 0.05, power 0.90). In deze masterproef zal een preliminaire analyse van de reeds verkregen resultaten gebeuren.

3.4.1 Inclusiecriteria

Patiënten moeten aan alle van de volgende inclusiecriteria voldoen:

- Patiënten die het informed conscent formulier tekenen moeten 18 jaar of ouder zijn
- Ze moeten voor het eerst een electieve, on-pump CABG chirurgie ondergaan waarbij er een mediane sternotomie wordt verricht met centrale canulatie

3.4.2 Exclusiecriteria

De aanwezigheid van één of meerder van volgende exclusiecriteria zal lijden tot de exclusie van de patiënt:

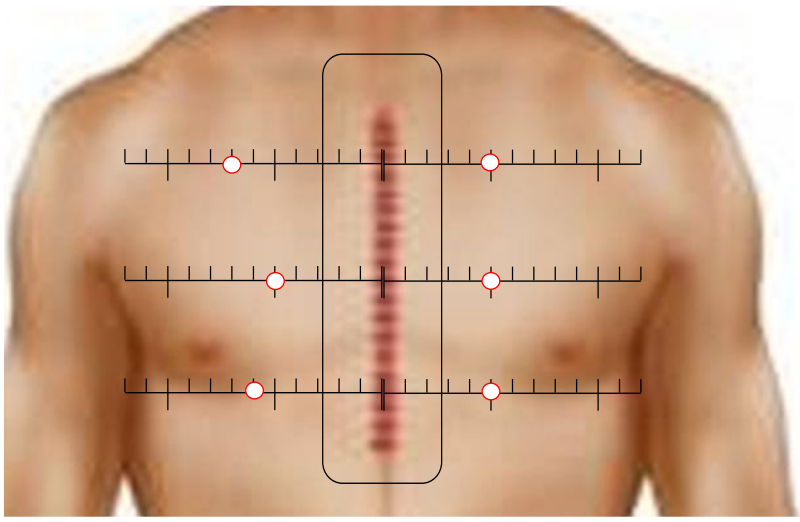
- Documentatie van reeds beschreven chronische pijn volgens het elektronisch dossier
- Het gebruik van opioïden in de laatste 30 dagen of in het elektronisch dossier gedocumenteerde opioïdabusus in het verleden
- Een BMI > 35 kg/m^2 of een voorgeschiedenis van chronisch obstructief slaap apneu syndroom
- Patiënten met nierfalen (klaring < 30 ml/min)
- Neuraxiale anesthesie
- Zwangerschap
- Geplande wondinfiltratie met een locaal anestheticum
- Gekende allergie of intolerantie voor fentanyl of andere opioïden
- Indien de patiënt niet in staat wordt geacht de pin-prick test of de vragen te begrijpen

3.5 Procedure

Patiënten die toestemming geven voor inclusie zullen volgende stappen doorlopen:

1) Preoperatief: Tijdens de presentatie van de studie zal aan de patiënten die toestemming geven, getoond worden hoe de pin-prick testen worden verricht door de volaire zijde van de voorarm te gebruiken als voorbeeld.
2) Intraoperatief: De patiënten worden gerandomiseerd in één van de hierboven beschreven armen van de studie voor de start van de ingreep.

3) Postoperatief: hyperalgesie 24 en 48 uur na het einde van de chirurgie zal worden beoordeeld door pin-prick testen, waarbij gebruik gemaakt wordt van een Von Frey filament met 256 mN. Er wordt gebruik gemaakt van een rastercoördinaatsysteem zoals in eerdere onderzoeken werd beschreven (figuur 2) (7,45,54,55). Hoewel vermoed wordt dat het gebied van hyperalgesie ellipsvormig is, kan de meting ervan enkel lateraal van de incisieplaats worden bepaald o.w.v. de aanwezigheid van verbanden en drains.



Figuur 2: schematische weergave van de pin-prick test.

Hyperalgesie zal gemeten worden volgens 3 horizontale en parallelle lijnen in de volgende volgorde: 1) Centraal t.h.v. het centrum van de sternotomiewonde 2) 5cm naar craniaal toe 3) 5 cm naar caudaal toe (eerst links dan rechts). Het starten van de pin-prick test begint op 12 cm lateraal van het sternum (indien niet haalbaar dan zover mogelijk) en zal in stappen van 1 cm naar mediaal toe verlopen. Op het moment dat de patiënt een puntiger, pijnlijker, gevoeliger of scherpere sensatie gewaar wordt (het begin van hyperalgesie), zal de afstand genoteerd worden en stopt de meting op die lijn. De tepelregio zal worden vermeden door 1 cm naar caudaal/craniaal uit te wijken. Het gebied van hyperalgesie zal omschreven worden als het gebied mediaal van de 6 verkregen punten.

De aanwezigheid van persisterende postoperatieve pijn zal nagevraagd worden in de nog lopende studie na 3, 6 en 12 maanden, waarbij men een vragenlijst zal overlopen via een telefonisch interview.

3.6 Randomisatie en blinderen

De patiënten zullen gerandomiseerd worden door gebruik te maken van een verzegelde enveloppe techniek. Op basis van deze randomisatie zal een studieverpleegkundige, die niet betrokken is bij de behandeling en opvolging of de resultaatbeoordeling van deze patiënten, fentanyl pakketten voorbereiden voor onderhoud van analgesie tijdens de ingreep (zie hoger). Patiënten, clinici en beoordelaars zullen niet op de hoogte zijn over de toewijzingen. In het cardioanesthesie lokaal in het operatiekwartier zal een logboek worden bijgehouden, voor noodgevallen waarbij het noodzakelijk is de toewijzing te kennen (24 uur per dag, 7 dagen per week).

3.7 Analyse van de studie

3.7.1 Steekproefgrootte berekening

Er wordt gepland om 46 patiënten te includeren. Deze steekproefgrootte werd berekend op basis van de primaire uitkomst (gebied van hyperalgesie). Assumpties over het gebied van hyperalgesie (grootte, standaard deviatie) werden gemaakt, gebaseerd op een studie bij gezonde vrijwilligers, gezien voor fentanyl weinig klininsche gegevens beschikbaar zijn (43). In deze cross-over studie werd een verschil van 30% gezien in hyperalgesie met een 7% standaard deviatie op 4.5 tot 6.5 uur na de stimulatie. Echter onze studie is geen cross-over studie en hyperalgesie wordt pas na 24 uur gemeten. Daarom werd in onze studie de effectgrootte veiligheidshalve gehalveerd naar 15%, terwijl de standaarddeviatie werd verdubbeld naar 15%. Dit komt neer op 23 patiënten per studie-arm (46 in totaal). Dit komt overeen met twee eerdere studies, die respektievelijk ketamine en clonidine met placebo vergeleken, met betrekking tot hyperalgesie bij patiënten die een laparotomie ondergingen (beiden hadden 20 patiënten per arm) (7,55).

3.7.2 Analyse van patiëntengegevens

De gegevens verkrijgbaar uit het electronisch patiëntendossier betreffende de patiëntenkenmerken (zoals leeftijd, geslacht, medicatie, labogegevens), chirurgische gegevens (zoals de lengte van de ingreep, cardiopulmonale bypass tijd) en het postoperatieve verloop (zoals de duur van ziekenhuisopname, medicatiegebruik en laboresultaten) zullen volledig anoniem gebruikt worden.

3.7.3 Statistische verwerking

Voor de statistische verwerking wordt het softwareprogramma ‘R’ gebruikt. Voor de numerieke gegevens wordt gebruik gemaakt van een ‘two factorial mixed measures ANOVA’, waarbij de eerste factor de verschillende dosis is tussen de twee groepen en tweede factor het tijdsaspect (24 versus 48 uur).

Voor de categorische variabelen (PONV, Pijnstilling) wordt gebruik gemaakt van de Fisher’s Exact test.

4 Resultaten

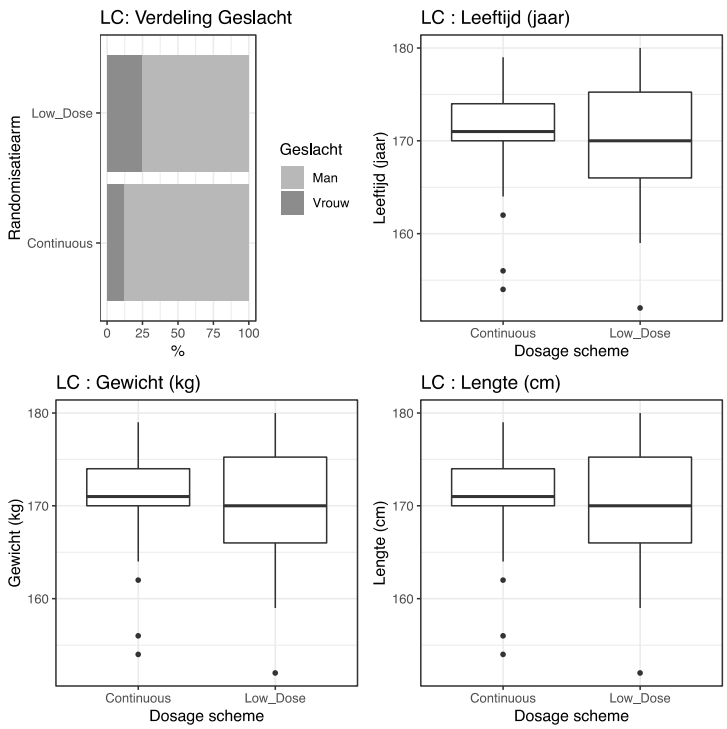
In deze studie zullen de preliminaire resultaten gerapporteerd en besproken worden met betrekking tot de continue dosis en lage dosis arm van de nog lopende studie.

4.1 Patiëntkarateristieken

Er werden 14 patiënten geïncludeerd in de lage dosis groep en 17 in de continue dosis groep. Er werden geen significante verschillen waargenomen met betrekking tot de leeftijd, het gewicht en de lengte (zie tabel 2 en grafiek 1)

Patiëntkarakteristieken			
	lage dosis groep	continue dosis groep	p-waarde
tot. aantal patiënten	14	17	
man (%)	78.57	88.24	
leeftijd (μ, jaar)	66.5	71.23	0.1846
gewicht (μ, kg)	76.21	81.71	0.0801
lengte (μ, cm)	169.50	169.76	0.8661

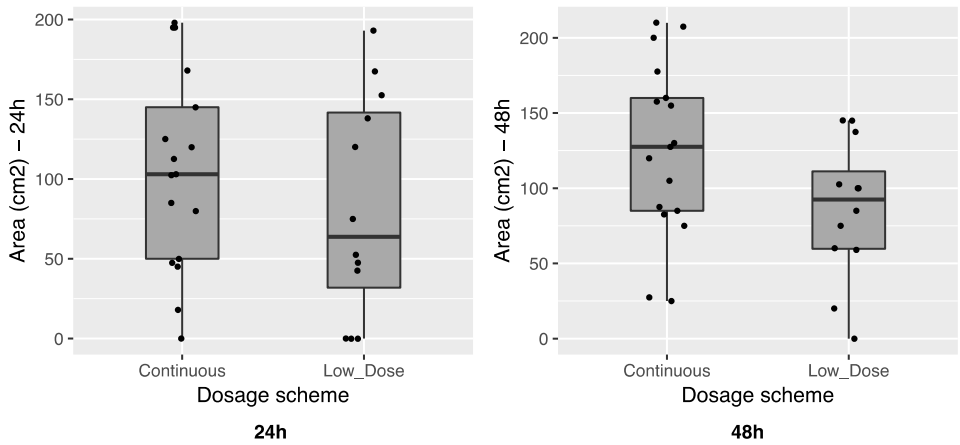
Tabel 2: Patiëntkarakteristieken (μ = gemiddelde)



grafiek 1: Patiëntkarakteristieken

4.2 Hyperalgesie na 24 en 48 uur

De primaire uitkomstmaat betreft de oppervlakte (cm^2) van het gebied van hyperalgesie na 24 uur. Hiervoor werd geen significant verschil gevonden ($p = 0.3268$) tussen de continue dosis en de lage dosis groep. Evenwel werd wel een statistisch significant verschil waargenomen betreffende de oppervlakte van het gebied van hyperalgesie na 48 uur tussen de twee studiegroepen ($p = 0.0389$ zie grafiek 2). We zien een kleinere oppervlakte van het gebied van hyperalgesie voor de lage dosis groep.

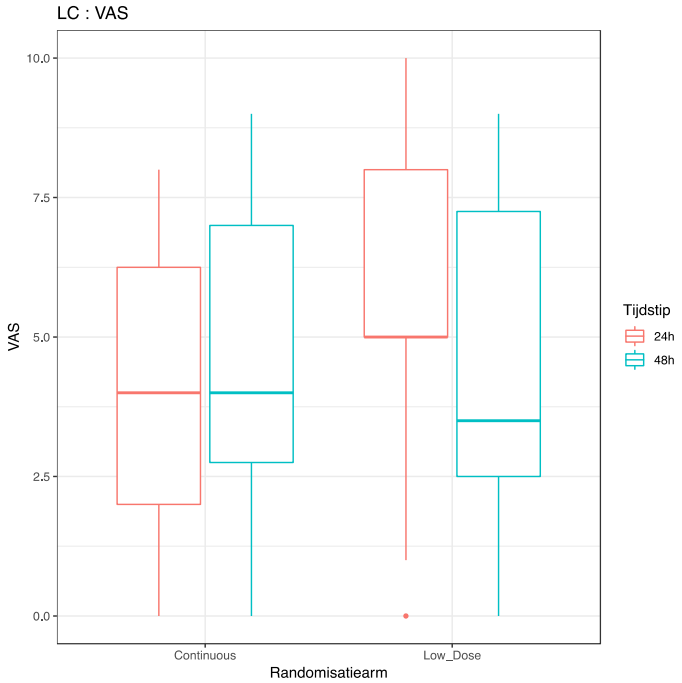


grafiek 2: Box en Whisker plot voor het verschil in hyperalgesie na 24 en 48 uur in oppervlakte (cm^2)

4.3 Secundaire uitkomsten

4.3.1 De Pijnscore

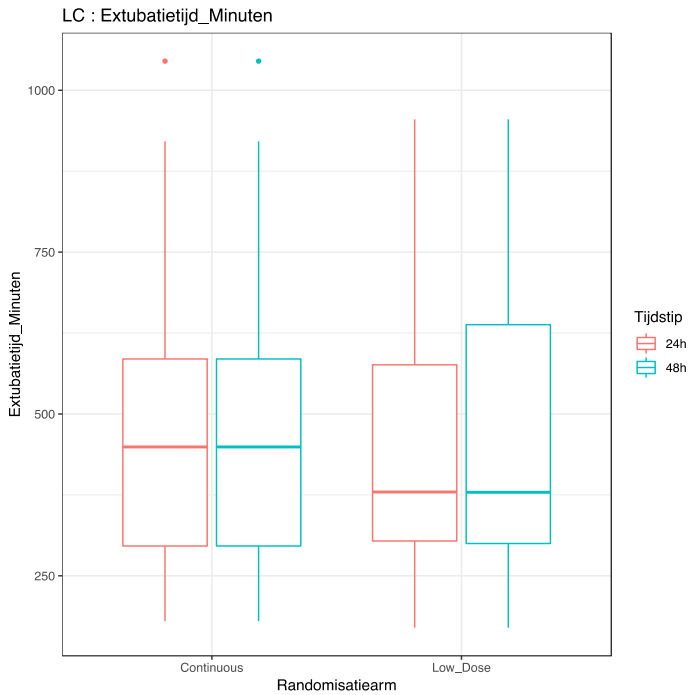
Er werd met betrekking tot het verschil in pijnscore, berekend door gebruik te maken van de NRS (Numerieke pijn schaal), zowel na 24 en 48 uur geen significant verschil gezien tussen beiden studiegroepen ($p_{24} = 0.2000$, $p_{48} = 0.9288$, zie grafiek 3).



grafiek 3: Box en Whisker plot voor de NRS (=VAS) na 24 en 48 uur

4.3.2 De Tijd tot extubatie

Tussen beide studie-armen werd geen significant verschil in extubatietijd (uitgedrukt in minuten na het einde van de operatie) gezien (p = 0.5455, zie grafiek 4).



grafiek 4: Box en Whisker plot voor de extubatietijd (minuten)

4.3.3 De verblijfsduur op de afdeling intensieve zorg

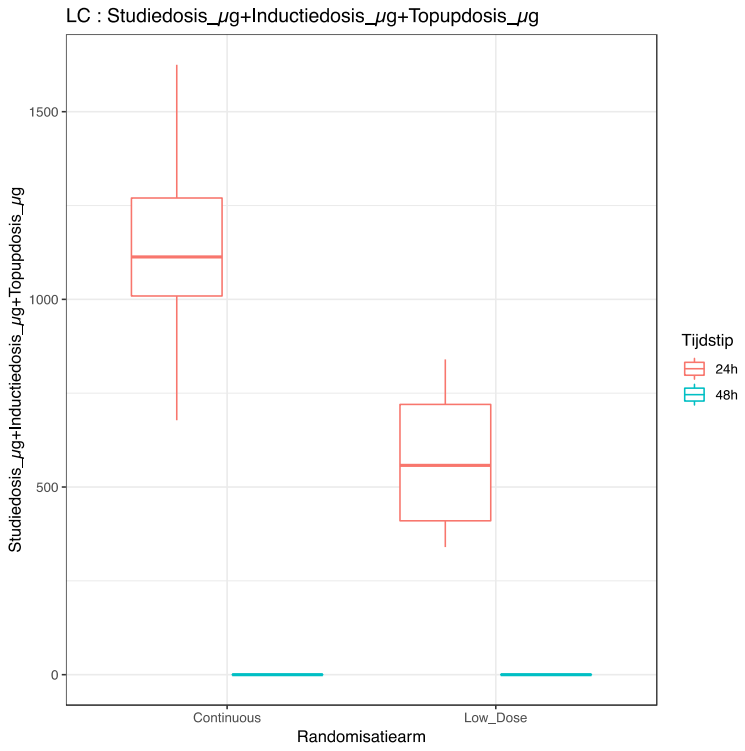
Tussen beide armen werd geen significant verschil waargenomen voor het verblijf (uren) op de afdeling intensieve zorg (p = 0.5371).

4.3.4 De verblijfsduur in het ziekenhuis

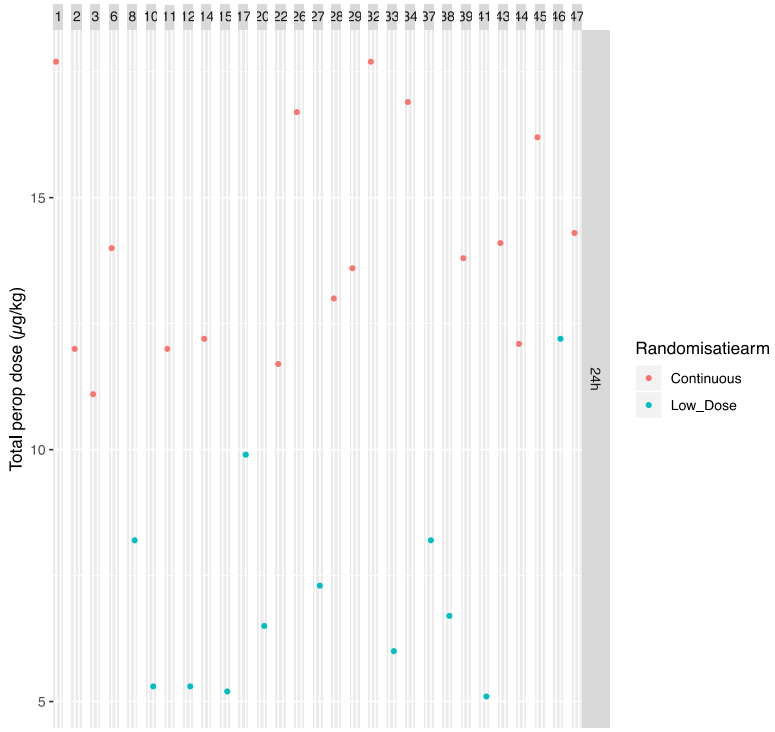
Er werd geen statistisch significant verschil waargenomen tussen beide groepen met betrekking tot de verblijfsduur (dagen) in het ziekenhuis (p = 0.3948).

4.3.5 Peroperatieve equivalente opioïd dosis

Tijdens de ingreep werd nagegaan of er een verschil was in de studiedosis en de top-updosis. Het verschil in studiedosis was statistische significant verschillend tussen beide groepen ($p < 0.001$). Dit verschil bleef statistisch significant waarneer de inductiedosis en de top-updosissen werden toegevoegd ($p < 0.001$, zie grafieken 5 en 6). Het verschil in totale top-updosis was niet statistisch significant tussen beide groepen (p = 0.9324).



grafiek 5: Box en Whisker plot voor de totale peroperatieve fentanyldosis (µg)



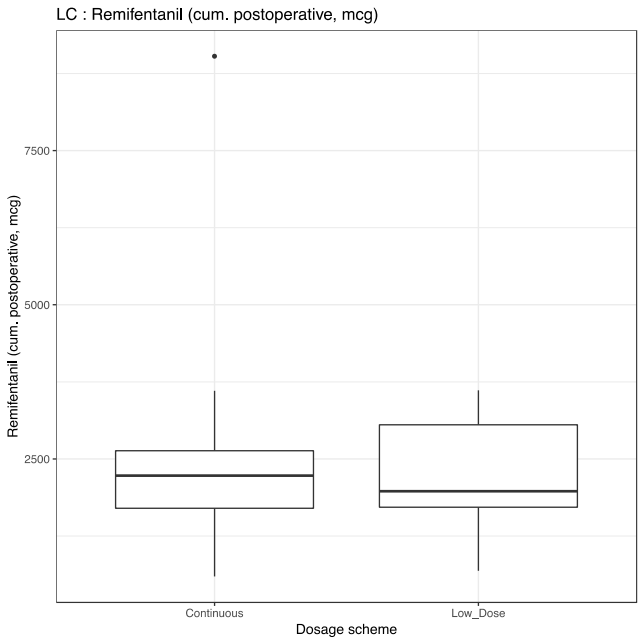
grafiek 6: Totale perop dosis van fentanyl (µg/kg) per studiepatiënt

4.3.6 Equivalente opioïd dosis na 24 en 48 uur

Met betrekking tot de verschillen in totale equivalente opioïd dosis (zie tabel 3) na 24 en 48 uur werd geen significant verschil waargenomen (p_{24} = 0.3701, p_{48} = 0.2710). Dit bleef ook niet significant indien de dosis werd omgezet in µg/kg (p_{24} = 0.9518, p_{48} = 0.8717). De totale gebruikte dosis remifentanil op de afdeling intensieve zorg was niet verschillend tussen beide groepen (p =0.9485, zie grafiek 7)

Equivalentietabel van de gebruikte opioïden	
opioïd	**Equivalentie (µg)**
fentanyl 1 µg	1
remifentanyl 1 µg	1
Tradonal 1mg	0.001
Oxynorm 1mg	0.05
Piritramide 1mg	0.05

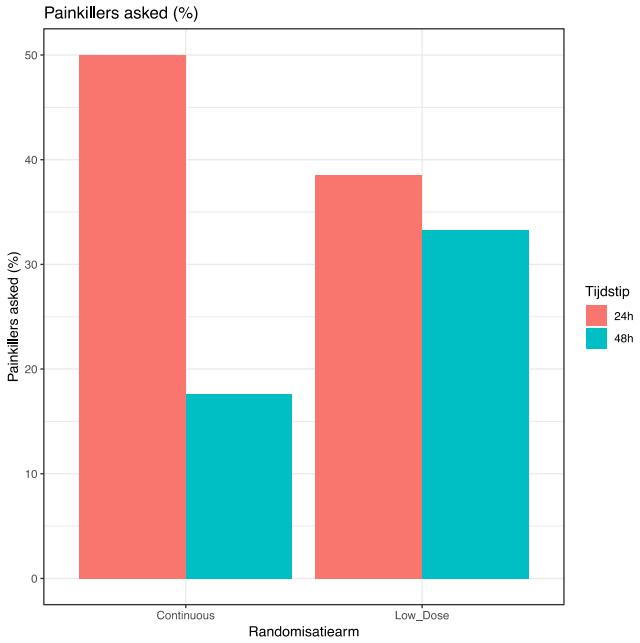
Tabel 3: Equivalentietabel van de perioperatief gebruikte opioïden



grafiek 7: box en whisker plot van de cumulatieve dosis van remifentanil (mcg=µg)

4.3.7 Nood aan extra pijnstilling na 24 uur en 48 uur

Zowel na 24 en 48 uur was er geen verschil in nood aan extra pijnstilling tussen beide groepen (p_{24} = 0.7107 OR* O.64, p_{48} = 0.4029 OR 2.26, zie grafiek 8).



grafiek 8: percentage patiënten die nood hadden aan extra pijnstilling

* OR = odds ratio

4.3.8 PONV na 24 en 48 uur

Er werd geen statistisch significant verschil waargenomen met betrekking tot de aanwezigheid van PONV na 24 en 48 uur tussen beide groepen (p_{24} = 0.7213 OR 0.71, p_{48} = 0.7167 OR 0.72).

5 Discussie

Hyperalgesie, een vorm van centrale sensitisatie, kan postoperatief aangetoond worden bij bijna alle patiënten kort na een operatie (1,2) . Opioïden kunnen deze hyperalgesie doen toenemen en dit voornamelijk bij gebruik van hogere dosissen (3,35). Dit heeft geleid tot het concept van opioïd-geïnduceerde hyperalgesie . Verschillende studies hebben een mogelijke associatie tussen een toegenomen secundaire wonde hyperalgesie en het ontwikkelen van chronische postoperatieve pijn aangetoond (7)(44). Deze prospectieve, gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde klinische studie heeft tot doel na te gaan of er opioïd-geïnduceerde hyperalgesie (OIH) optreedt na on-pump CABG operaties en te kijken of de zone van secundaire hyperalgesie verschillend is naargelang het toegepaste intraoperatieve fentanyl doseerschema. In onze studie werd een continue infusie (Shibutani) groep vergeleken met een lage dosis bolus groep. De preliminaire resultaten tonen aan dat er geen statistisch significant verschil aanwezig is tussen de lage en de continue dosis groep met betrekking tot de oppervlakte van het gebied van de secundaire wonde hyperalgesie ($p = 0.3268$) (zie grafiek 2). Er is wel een duidelijke trend in de richting van minder hyperalgesie in het voordeel van de lage dosis bolus groep. Echter na 48 uur werd wel een significant verschil waargenomen, waarbij er in de lage dosis bolus groep minder hyperalgesie optrad ($p = 00389$). Bij de overige secundaire eindpunten in deze studie werden geen significante verschillen waargenomen.

Deze studie is één van de weinige prospectieve, gerandomiseerde studies die de link tussen fentanyl en OIH onderzocht. De meeste studies die de effecten van opioïden en OIH onderzochten gebruikten remifentanil als opioïd (25). Echter Yildrim en collega's hebben 100 patiënten die een CABG ingreep ondergingen gerandomiseerd in een hoge en een lage dosis fentanyl groep (48). Zij vonden in hun studie een significant verschil terug met betrekking tot OIH op dag 1 en dag 3 postoperatief. De dosissen die in deze studie gebruikt werden, verschillen wel fors met de dosissen in onze studie. De hoge dosis groep in hun studie kreeg bij inductie 40-70 μg/kg fentanyl toegediend waarna een continue infusie werd gestart aan 5-10 μg/kg/h, vergeleken met respectievelijk 2 μg/kg en 1-3 μg/kg/h in de lage dosis groep. De gebruikte dosages in onze studiearmen voor de lage en de continue groep, hoewel zeker verschillend ($p < 0.001$), waren meer conform de huidige klinische praktijk (26,27,52). In de studie van Yildrim werd o.a. gebruik gemaakt van een statische pin-prick test op de voorarm (= tertiaire hyperalgesie), waarbij met Von Frey filamenten met toenemende grootte een drempelwaarde voor pijn werd bepaald en vergeleken met de preoperatieve drempelwaarde. Tertiaire hyperalgesie wordt ook aanzien als een vorm van centrale sensitisatie, maar het wordt

minder gebruikt als surrogaat voor OIH bij studies in de kliniinsche praktijk (2,31). Wij hebben ter hoogte van de sternotomiewonde op 3 evenwijdige niveaus's bilateraal, per centimeter van buiten naar binnen toe en met behulp van een Von Frey monofilament (256mN) een zone van hyperalgesie (= secundaire hyperalgesie) afgebakend, zoals in eerdere studies werd toegepast (7,39,54–56).

Het effectief meten van hyperalgesie is belangrijk om OIH te kunnen differentiëren van andere opioïd gerelateerde condities, zoals tolerantie (11,25,57). Bij tolerantie zal de patiënt voornamelijk nood hebben aan meer opioïden, daarentegen zal bij OIH de patiënt juist meer baat hebben aan een reductie van de opioïd dosis (35,57). Meer postoperatieve pijn en een toename in opioïdgebruik worden in vele klinische studies jammerlijk gelijkgesteld aan OIH (35). In onze studie werd met betrekking tot de postoperatieve pijn (NRS) op 24 uur en 48 uur na de operatie geen statistisch significant verschil waargenomen tussen beide groepen. We zien echter wel een trend naar een hogere NRS score op 24 uur in de lage dosis groep, terwijl dit eerder in de continue dosis groep wordt verwacht. Patiënten hadden niet meer nood aan pijnstilling in de continue dosis arm vergeleken met de lage dosis arm. De gebruikte dosis opioïden postoperatief (equivalente dosis) was niet statistisch significant verschillend tussen de 2 groepen.

Met betrekking tot de tijd tot extubatie, het verblijf op intensieve zorgen en de verblijfsduur in het ziekenhuis worden geen statistisch significante verschillen waargenomen tussen de lage dosis bolus groep en de continue dosis groep. Deze resultaten komen overeen met die uit een recente meta-analyse, waar de effecten van een lage en hoge dosis opioïden werd vergeleken bij patiënten die cardiochirurgie ondergingen (9).

Deze studie heeft zeker enkele beperkingen. Ten eerste zijn deze resultaten gebaseerd op preliminaire gegevens uit het nog lopende onderzoek. De steekproefgrootte was berekend op 23 personen per studiegroep voor de primaire uitkomst, namelijk hyperalgesie op 24 uur na de ingreep. Onze gegevens zijn echter berekend met respektievelijk 17 en 14 patiënten in de contine en lage bolus groep. Ten tweede krijgen alle patiënten in ons ziekenhuis standaard remifentanil toegediend bij aankomst op de intensieve zorg afdeling, wat zeker een verstorende factor kan zijn. Het is ook zo dat remifentanil nog werd toegediend aan sommige patiënten die nog op de intensieve zorg afdeling verbleven na 24 uur, terwijl andere patiënten reeds waren getransfereerd waren naar de midcare afdeling waar geen remifentanil meer werd toegediend. Het zou interessant kunnen zijn om het tijdstip van de meting van hyperalgesie te correleren aan het tijdstip van het stoppen van de sedatie, gezien veel patiënten toch minder adequaat zijn

op de eerste dag van de ingreep. In een studie van Fechner en collega's, waarbij 2 continue dosis schema's voor sufentanil werden vergeleken, werd de cognitieve functie gemeten aan hand van een 'mini-mental state examination (MMSE)' voor de ingreep en tot 4 dagen postoperatief (45). Zij vonden een statistisch significant lagere MMSE op de eerste dag na de ingreep in beide groepen.

In onze studie werd een significant verschil gezien met betrekking tot het gebied van hyperalgesie na 48 uur tussen beide groepen, waarbij men kan stellen dat een hogere intraoperatieve dosis fentanyl leidt tot meer OIH. Deze hyperalgesie gaat in de studie, in tegenstelling tot vorige onderzoeken, niet samen met meer opioïd gebruik of hogere pijnscores na de ingreep (35,45). De hamvraag is dan natuurlijk of dit verschil in OIH een klinische betekenis heeft (58,59). Er werd in vroegere onderzoeken gesuggereerd dat secundaire wonde hyperalgesie een factor kan zijn in de ontwikkeling van chronische pijn na een chirurgische ingreep (7,44,55). In een recent gerandomiseerd prospectief onderzoek werd 1 jaar na een cardiale ingreep via sternotomie geen statistisch significant verschil waargenomen tussen een patiëntengroep die fentanyl kreeg en een groep die fentanyl in combinatie met remifentanil kreeg tijdens de procedure (60). In onze lopende studie is het wachten op de resultaten met betrekking tot chronische pijn op 3, 6 en 12 maanden na de ingreep. Dit zal ons iets meer kunnen zeggen over het klinische belang van toegenomen hyperalgesie in de continue dosis groep.

6 Besluit

In de perioperatieve context zijn de algemene bijwerkingen van opioïden welgekend en goed op te vangen. Opioïd-geïnduceerde hyperalgesie daarentegen blijft eerder verdoken. Deze toename in hyperalgesie zou dosisgerelateerd zijn en een toename in secundaire wonde hyperalgesie postoperatief zou geassocieerd worden aan meer chronische postoperatieve pijn. Hoewel deze manifestatie van neurale plasticiteit meermaals werd aangetoond in de klinische praktijk bij gebruik van remifentanil, blijkt er maar weinig evidentie aanwezig voor het opioïd fentanyl. Deze prospectieve, gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde studie had tot doel na te gaan of 2 verschillende peroperatieve doseerschema's van fentanyl , respektievelijk een lage dosis bolus groep en een continue hoge dosis groep, een invloed hadden op de ontwikkeling van secundaire wonde hyperalgesie rond de sternotomie incisiewonde 24 uur na een on-pump CABG ingreep.

Er werd in deze studie geen statistisch significant verschil aangetoond na 24 uur met betrekking tot de grootte van de oppervlakte van hyperalgesie, doch er was een trend naar meer secundaire wonde hyperalgesie in de continue dosis groep ($p = 0.3268$). Na 48 uur was dit verschil wel significant ($p = 0.0389$). De pijnscore (NRS) was niet significant verschillend tussen beide groepen na 24 en 48 uur en er was ook geen verschil in nood aan extra pijnmedicatie. Voor de extubatietijd, verblijfsduur op de intensieve zorg afdeling en de verblijfsduur in het ziekenhuis werd ook geen statistisch significant verschil gevonden.

Deze resultaten zijn verkregen door analyse van preliminaire gegevens uit de nog lopende studie en zijn dus niet definitief. Bijkomend moet vermeld worden dat alle patiënten remifentanil toegediend kregen bij aankomst op de intensieve zorg afdeling, wat een verstorende factor kan zijn. Toch kunnen we stellen dat in de continue dosis groep er een duidelijke trend naar meer secundaire wonde hyperalgesie aanwezig is. Deze groep kreeg een hogere totale peroperatieve dosis fentanyl vergeleken met de lage dosis groep ($p < 0.001$). Het zal wachten zijn op de definitieve gegevens en de gegevens over de chronische pijn na 3, 6 en 12 maanden om uitspraken te kunnen doen over de klinische relevantie van secundaire wonde hyperalgesie na on-pump CABG ingrepen.

7 Referenties

1. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain. 2009 Sep;10(9):895–926.
2. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011 Mar 1;152(3 Suppl):S2-15.
3. Angst M, Clark J. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. Anesthesiology. 2006 Mar 1;104(3):570–87.
4. Weber L, Yeomans DC, Tzabazis A. Opioid-induced hyperalgesia in clinical anesthesia practice: what has remained from theoretical concepts and experimental studies? Curr Opin Anaesthesiol. 2017 Aug 1;30(4):458–65.
5. van Gulik L, Ahlers SJGM, van de Garde EMW, Bruins P, van Boven WJ, Tibboel D, et al. Remifentanil during cardiac surgery is associated with chronic thoracic pain 1 yr after sternotomy. Br J Anaesth. 2012 Oct;109(4):616–22.
6. Salengros J-C, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsala C, Barvais L, et al. Different Anesthetic Techniques Associated with Different Incidences of Chronic Post-thoracotomy Pain: Low-Dose Remifentanil Plus Presurgical Epidural Analgesia is Preferable to High-Dose Remifentanil with Postsurgical Epidural Analgesia. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2010 Aug;24(4):608–16.
7. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. "Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine? Pain. 2001 Jun;92(3):373–80.
8. Kwanten LE, O'Brien B, Anwar S. Opioid-Based Anesthesia and Analgesia for Adult Cardiac Surgery: History and Narrative Review of the Literature. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019 Mar;33(3):808–16.
9. Rong LQ, Kamel MK, Rahouma M, Naik A, Mehta K, Abouarab AA, et al. High-dose versus low-dose opioid anesthesia in adult cardiac surgery: A meta-analysis. J Clin Anesth. 2019;57:57–62.
10. Kleiman AM, Sanders DT, Nemergut EC, Huffmyer JL. Chronic Poststernotomy Pain. Reg Anesth Pain Med. 2017;42(6):698–708.
11. Rivat C, Ballantyne J. The dark side of opioids in pain management: basic science explains clinical observation. Pain reports. 2016 Aug;1(2):e570.
12. Shipton EA, Shipton EE, Shipton AJ. A Review of the Opioid Epidemic: What Do We Do About It? Pain Ther. 2018 Jun;7(1):23–36.
13. Clarke H, Ladha K. Time for accountability and change: institutional gaps in pain care

during the opioid crisis. Br J Anaesth. 2019 Mar 18;(Epub).

14. Soffin EM, Lee BH, Kumar KK, Wu CL. The prescription opioid crisis: role of the anaesthesiologist in reducing opioid use and misuse. Br J Anaesth. 2018 Dec;[Epub].
15. Landry E, Burns S, Pelletier MP, Muehlschlegel JD. A Successful Opioid-Free Anesthetic in a Patient Undergoing Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018 Nov 28;
16. Mulier J, Dekock M. Opioid free general anesthesia, a new paradigm? Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017 Dec 1;31(4):441–3.
17. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. Br J Pain. 2012 Feb;6(1):11–6.
18. Scott BH. Opioids in cardiac surgery: cardiopulmonary bypass and inflammatory response. Int J Cardiol. 1998 Apr 30;64 Suppl 1:S35-41.
19. Shang Y, Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. Eur J Pharmacol. 2015 Sep 15;763(Pt B):206–13.
20. Hudspith MJ. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. Anaesth Intensive Care Med. 2016 Sep 1;17(9):425–30.
21. Kaplan JA, Augoustides JGT, Manecke GR, Maus T, Reich DL (David L. Kaplan's cardiac anesthesia : for cardiac and noncardiac surgery. 1635 p.
22. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. Clin J Pain. 2012;18(4):S3-13.
23. Jamison, R.N., & Mao J. Opioid analgesics. Symp Pain Med. 2015;90(July):957–68.
24. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia. Anesth Analg. 2018 Nov;127(5):1246–58.
25. Angst MS. Intraoperative Use of Remifentanil for TIVA: Postoperative Pain, Acute Tolerance, and Opioid-Induced Hyperalgesia. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015 Jun;29:S16–22.
26. Howie MB, Cheng D, Newman MF, Pierce ET, Hogue C, Hillel Z, et al. A randomized double-blinded multicenter comparison of remifentanil versus fentanyl when combined with isoflurane/propofol for early extubation in coronary artery bypass graft surgery. Anesth Analg. 2001 May;92(5):1084–93.
27. Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, Watts J, Bain D, Silvers A, et al. Remifentanil, fentanyl, and cardiac surgery: a double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. Anesth Analg. 2002 Oct;95(4):805–12.
28. Anwar K. Pathophysiology of pain. Dis Mon. 2016 Sep;62(9):324–9.
29. Weinbroum A. Postoperative hyperalgesia-A clinically applicable narrative review. Vol.

120, Pharmacological Research. 2017. p. 188–205.

30. Shin H-J, Kim E-Y, Na H-S, Kim TK, Kim M-H, Do S-H. Magnesium sulphate attenuates acute postoperative pain and increased pain intensity after surgical injury in staged bilateral total knee arthroplasty: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Br J Anaesth. 2016 Oct;117(4):497–503.
31. Lee H-M, Kim M-H. Limitations of clinical studies evaluating tertiary hyperalgesia. Br J Anaesth. 2017 Dec 1;119(6):1237–8.
32. Pak DJ, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications. Curr Pain Headache Rep. 2018 Feb 5;22(2):9.
33. Sandkühler J, Ruscheweyh R. Opioids and central sensitisation: I. Pre-emptive analgesia. Eur J Pain. 2005 Apr;9(2):145–8.
34. Ringsted TK, Enghuus C, Petersen MA, Werner MU. Demarcation of secondary hyperalgesia zones: Punctate stimulation pressure matters. J Neurosci Methods. 2015 Dec 30;256:74–81.
35. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. Br J Anaesth. 2014 Jun;112(6):991–1004.
36. Santonocito C, Noto A, Crimi C, Sanfilippo F. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia: Current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. Local Reg Anesth. 2018;11:15–23.
37. Richebé P, Pouquet O, Jelacic S, Mehta S, Calderon J, Picard W, et al. Target-Controlled Dosing of Remifentanil During Cardiac Surgery Reduces Postoperative Hyperalgesia. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011 Dec;25(6):917–25.
38. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. Anesthesiology. 2005 Jul;103(1):147–55.
39. Song JW, Lee Y-W, Yoon KB, Park SJ, Shim YH. Magnesium Sulfate Prevents Remifentanil-Induced Postoperative Hyperalgesia in Patients Undergoing Thyroidectomy. Anesth Analg. 2011 Aug;113(2):390–7.
40. Ruscheweyh R, Sandkühler J. Opioids and central sensitisation: II. Induction and reversal of hyperalgesia. Eur J Pain. 2005 Apr;9(2):149–52.
41. Keizer D, Fael D, Wierda JMKH, van Wijhe M. Quantitative Sensory Testing With Von Frey Monofilaments in Patients With Allodynia. Clin J Pain. 2008 Jun;24(5):463–6.
42. Walk D, Sehgal N, Moeller-Bertram T, Edwards RR, Wasan A, Wallace M, et al. Quantitative Sensory Testing and Mapping. Clin J Pain. 2009 Sep;25(7):632–40.

43. Mauermann E, Filitz J, Dolder P, Rentsch KM, Bandschapp O, Ruppen W. Does Fentanyl Lead to Opioid-induced Hyperalgesia in Healthy Volunteers? Anesthesiology. 2016 Feb;124(2):453–63.
44. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. Anesthesiology. 2005 Oct;103(4):813–20.
45. Fechner J, Ihmsen H, Schüttler J, Jeleazcov C. The impact of intra-operative sufentanil dosing on post-operative pain, hyperalgesia and morphine consumption after cardiac surgery. Eur J Pain. 2013 Apr;17(4):562–70.
46. Araldi D, Khomula E V, Ferrari LF, Levine JD. Fentanyl Induces Rapid Onset Hyperalgesic Priming: Type I at Peripheral and Type II at Central Nociceptor Terminals. J Neurosci. 2018 Feb 28;38(9):2226–45.
47. Xuerong Y, Yuguang H, Xia J, Hailan W. Ketamine and lornoxicam for preventing a fentanyl-induced increase in postoperative morphine requirement. Anesth Analg. 2008 Dec 1;107(6):2032–7.
48. Yildirim V, Doganci S, Cinar S, Eskin MB, Ozkan G, Eksert S, et al. Acute high dose-fentanyl exposure produces hyperalgesia and tactile allodynia after coronary artery bypass surgery. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014 Nov;18(22):3425–34.
49. Yi P, Pryzbylkowski P. Opioid induced hyperalgesia. Pain Med. 2015;16(July):32–6.
50. Roeckel L-A, Le Coz G-M, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. Neuroscience. 2016;338:160–82.
51. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? Br J Anaesth. 2010;105(S1):i69–85.
52. Shibutani K, Katoh T, Sakai T, Komatsu T, Sawada K, Frost EA. Clinical applications of fentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics: roles of fentanyl in anesthesia. J Anesth. 1999 Oct 30;13(4):209–16.
53. Shibutani K, Inchiosa MA, Sawada K, Bairamian M. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass"). Anesthesiology. 2004 Sep;101(3):603–13.
54. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 1997 Oct;41(9):1124–32.

55. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery. Anesth Analg. 2005 Aug;101(2):566–72, table of contents.
56. Lenz H, Nielsen CS, Comelon M, Draegni T, Raeder J, Stubhaug A. Gradual withdrawal of remifentanil infusion may prevent opioid-induced hyperalgesia. Br J Anaesth. 2016;116(4):524–30.
57. Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017 Dec;31(4):487–98.
58. Eisenberg E, Suzan E, Pud D. Opioid-Induced Hyperalgesia (OIH): A Real Clinical Problem or Just an Experimental Phenomenon? J Pain Symptom Manage. 2015 Mar;49(3):632–6.
59. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia. Anesthesiology. 2016 Feb;124(2):483–8.
60. de Hoogd S, Ahlers S, van Dongen E, van de Garde E, Daeter EJ, Dahan A, et al. Randomized Controlled Trial on the Influence of Intraoperative Remifentanil versus Fentanyl on Acute and Chronic Pain after Cardiac Surgery. Pain Pract. 2018 Apr;18(4):443–51.