

Complex Regionaal Pijn Syndroom Congres

Zaterdag 24 juni 2023
Erasmus MC Rotterdam

Verslagen lezingen

Door: Karien Vissers, Tekst en Communicatie, Goirle





Verslag Complex Regionaal Pijn Syndroom Congres

Patiëntenvereniging Complex Regionaal Pijn Syndroom bestaat 35 jaar. Daarom organiseerde de vereniging op 24 juni 2023 een congres voor zorgprofessionals in het Erasmus MC te Rotterdam. CRPS blijft een aandoening met veel onderliggende mechanismen. Een patiëntgerichte behandeling op basis van subtypering lijkt kansen te bieden voor precisiegeneeskunde in de toekomst. Ook lijkt er meer ruimte te komen voor pijnrevalidatie.

Ilona Thomassen, voorzitter van de Patiëntenvereniging CRPS, opende het congres. Ze schetste hoe in de afgelopen 35 jaar grote verschillen in diagnosestelling plaatsvonden. In de 80-tiger jaren kenden maar enkele artsen in Nederland CRPS (toen posttraumatische dystrofie of Sudeck dystrofie genoemd). 'Bewegen binnen de pijngrens' was het devies. Behandeling bestond vooral uit DMSO en N-Acetylcysteïne, TENS en zenuwblokkades. Meer houvast kwam er in de 90-tiger jaren met de Nederlandse criteria bij het stellen van een diagnose. Er kwamen meer medicijnen voor pijnbestrijding en neuromodulatie bij CRPS kwam van de grond. De grote veranderingen kwamen met het inzicht van 'geen pijn ervaren bij bewegen' naar 'ondanks pijn wel blijven bewegen'. De overschakeling van monodisciplinair naar multidisciplinaire teams. En de introductie van het biopsychosociaal model. Tijdens dit congres kwamen al deze zaken langs.

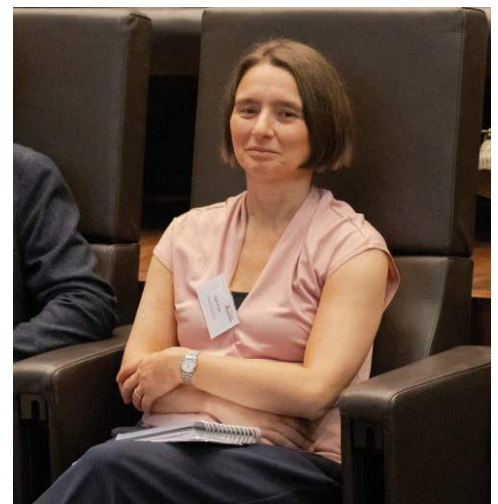
Dagvoorzitter: Dr. Peter Veldman.



Dr. Peter Veldman

Diagnostische criteria vroeger en nu, CRPS-score en nieuwe subtypes volgens Valencia Paper 2019

Drs. Inge D'eer, Revalidatiearts, Bravis Ziekenhuis en Meliusklinieken, Bergen op Zoom/Roosendaal;
Lid Medische Adviesraad Patiëntenvereniging CPRS



Drs. Inge D'eer

Een vast onderwerp van discussie bij CRPS is: hoe stellen we de diagnose? Inge D'eer gaf een overzicht van de Veltman criteria, de oude en nieuwe criteria van de IASP en het toevoegen van twee nieuwe subtypes in de Valencia Paper, waarbij ook de score over de ernst van CRPS in kaart is gebracht.

De diagnostische criteria hebben een lange weg afgelegd:

1. De **Veltman** criteria van 1993 gingen uit van anamnese en klinisch onderzoek. De criteria bestonden uit: diffuse pijn, huidskleurverschil, diffuus oedeem, temperatuurverschil, verminderde (actieve) mobiliteit.



Als aan vier van de vijf criteria was voldaan, was het CRPS. Hierbij werd ook gesteld: de symptomen worden erger na inspanning en treden op in een gebied dat groter is dan het operatie- of traumagebied.

2. De **oude criteria van de International Association for the Study of Pain (IASP)** (Orlando 1994) waren beschrijvend. Voorop stond dat de aandoening was ontwikkeld na een schadelijke gebeurtenis of zenuwletsel, die CRPS in gang zet. Pijn was hierin ook belangrijk: spontane pijn, ook allodynie en hyperalgesie werd vaker gezien dan verwacht. Verder werden oedeem, abnormale huid bloed flow en sudomotorische activiteit vermeld als ook exclusie van condities die verantwoordelijk kunnen zijn voor de pijn en de dysfunctie. Aan criteria 2, 3 en 4 moest worden voldaan.

3. De **nieuwe IASP criteria** - Harden Bruehl criteria 1999-2000 en Boedapest criteria 2005, kliniek en research. De Boedapest criteria gaan uit van:

- Aanhoudende pijn die niet in verhouding staat tot de ernst van het doorge-maakt letsel;
- Er is geen andere diagnose om de pijn en symptomen te verklaren;
- 1 symptoom uit 3 van de 4 categorieën gemeld door patiënt;
- 1 teken uit 2 van de 4 categorieën door arts vastgesteld.

De Boedapest criteria zijn ingedeeld in vier categorieën:

- Sensorisch
 - Allodynie (een niet-pijnlijke prikkel wordt als pijn gevoeld)
 - Hyperalgesie (de pijnprikkel wordt nog pijnlijker)
- Sudomotor/oedeem
 - Oedeem en hyperhydrosis (asymmetrisch)
- Vasomotor
 - temperatuur, kleur (asymmetrie)
- Motor/trofisch
 - Verminderde ROM, motore dysfunctie (tremor, dystonie,

zwakte), trofische: nagels, haar- en huidveranderingen

Bij de diagnostische criteria voor CRPS benoemen we ook verschillen in sensitiviteit en specificiteit. In de oude IASP-criteria: hoge diagnostische sensitiviteit (in 99 procent van de gevallen), maar een slechte specificiteit (0,41). In de nieuwe IASP (Boedapest): diagnostische sensitiviteit (ook in 99 procent van de gevallen) en specificiteit 0.68 (verbeterd); voor Research doeleinden (strenger dan klinische criteria) zijn de uitkomsten: sensitiviteit 0.78 (lager) en specificiteit 0.79 (hoger). Dan komen er patiënten uit die eigenlijk geen CRPS hebben.

Als we kijken naar de diagnostische criteria en severity score (Harden) vinden we:

Maximaal 16 punten (uit anamnese patiënt maximaal 8 en onderzoek door de arts maximaal 8)

- Pijn niet in verhouding tot letsel > 1 punt
- 4 categorieën:
 - Sensorisch
 - Allodynie of Hyperalgesie > 1 punt
 - Sudomotor/oedeem
 - Oedeem asymmetrisch > 1 punt
 - hyperhydrosis asymmetrisch > 1 punt
 - Vasomotor
 - Asymmetrie Temperatuur > 1 punt; kleur asymmetrie > 1 punt
 - Motor/trofisch
 - Verminderde ROM, motore dysfunctie (tremor, dystonie, zwakte) > 1 punt; trofische: nagels, haar en huidveranderingen > 1 punt

Valencia paper

In 2019 is tijdens een bijeenkomst in Valencia een review geschreven. De reeds bekende beschrijvingen van CRPS volgens de IASP-criteria zijn:

- CRPS is een syndroom gekarakteriseerd door continuerende (spontane en/of uitgelokte) regionale pijn die schijnbaar disproportioneel is in



duur of ernst in vergelijking met het normale pijnbeloop na trauma of andere laesie. De pijn is regionaal (niet beperkt tot het innervatiegebied van een specifieke zenuw of dermatoom) met doorgaans distaal aanwezige abnormale sensorische, motore, sudomotorische vasomotorische/oedemateuze en/of trofische verschijnselen. De progressie van het syndroom over de tijd is variabel.

- CRPS-I ontstaat na iedere vorm van trauma, in het bijzonder een fractuur of weke delen laesie.
- CRPS-II ontstaat na beschadiging van een zenuw.

Aan deze beschrijvingen is in Valencia een aanpassing in de diagnostische taxonomie gedaan met onder andere de beschrijving van de volgende subtypes:

- 3e subtype CRPS with remission of some features (restsituatie): de patiënt voldeed volledig aan criteria, echter in de huidige situatie voldoet de patiënt hier niet meer aan;
- 4e subtype NOS (not otherwise specified), voldoet niet aan de nieuwe IASP-criteria, maar er is geen andere betere verklaring voor de klinische presentatie. Dit wordt ook nog op een andere manier beschreven: 'partieel (deels) in remissie'.

De volgende aanpassingen/veranderingen komen voort uit de Valencia Paper:

1. ICD-11: focale of segmentale autonome aandoening: CRPS is primair geen autonome aandoening. Het dient te vallen onder chronische primaire pijn.
2. CRPS-subtypes
 - CRPS 2 niet onder neuropathische pijn plaatsen, omdat er sprake is van zenuwletsel. De diagnostische criteria dienen meer uitgebreid te zijn dan het vastgestelde zenuwletsel gebied (CRPS 1 en 2 scheiden in de diagnose zou kunnen vervallen).
 - CRPS krijgt 2 extra subtypes: restsituatie en NOS
 - Patiënt voldeed volledig aan criteria, echter in huidige situatie voldoet patiënt hier niet meer aan;
 - Subtype NOS bij iemand die nooit voldaan heeft aan de IASP-criteria voor CRPS: ze vertonen enkele tekenen van CRPS en er is geen andere diagnose die het kan verklaren.
3. Warme koude CRPS of vroege/persisterende CRPS, de term persisterend blijft behouden indien er weinig of geen verbetering is ondanks standaard zorg.
4. Diagnostische procedure tips
 - Vraag altijd alle symptomen na van de IASP-criteria;
 - Gebruik asymmetrie als 1 lidmaat is aangedaan, gebruik veranderingen indien beide ledematen aangedaan zijn;
 - De volledige diagnostische criteria dienen toegepast te worden per lidmaat (in kader van verspreide CRPS);
 - Temperatuur asymmetrie door dorsale zijde hand testen;
 - Kleur asymmetrie: omschrijf de kleurverandering goed;
 - Klinische tekenen staan boven vermelde symptomen.



Samenvatting

Diagnostische nieuwe criteria IASP (Boedapest) blijven behouden, er is een goede sensitiviteit en specificiteit. De ernst kan vastgesteld worden door de CRPS Severity score (maximaal 16 punten).

Er is nu sprake van een 3e en 4e subtype. Spreek over persisterende CRPS bij aanhoudende klachten ondanks standaardzorg.

Vraag alle criteria na per lidmaat. De klinische bevindingen primeren boven de anamnese.

Vragen

1. We werken nu met de Boedapest criteria en daar kunnen we mee werken. Waarom maken we het nog complexer?

Antwoord drs. Inge D'eer: De criteria voor diagnosestelling blijven in ontwikkeling. In Valencia hebben we geprobeerd consensus te vinden over subtypes. De oude criteria waren ontwikkeld voor acute situaties. We zien bij chronische patiënten dat symptomen veranderen en verdwijnen. Is het dan nog wel CRPS? Wat is de juridische status vanuit verzekeringsoogpunt? Er blijken meerdere verschijningsvormen en resttypen te zijn. De update van de richtlijn gaat vooral over dit deel.

2. Onbruik (disuse; het niet meer gebruiken van het ledemaat) is een van de eerste verschijnselen, maar deze mis ik in de richtlijnen. Wat hebben mensen al die tijd gedaan? Ik zie alle verschijnselen, maar als ze nog niet geoefend hebben is het dan CRPS of niet?

Antwoord drs. Inge D'eer: Het is CRPS als ze alle behandelingen hebben gehad en er dan nog disuse is.

Kinderen en CRPS

Drs. Tom de Leeuw, Anesthesioloog-Pijnspecialist, Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam



Drs. Tom de Leeuw

CRPS bij kinderen is lastig te behandelen. Er is beperkt bewijs over wat werkt. De beschikbare tools zijn veelal dezelfde als voor volwassenen. Het advies is bij voorkeur zo vroeg mogelijk te gaan behandelen, waarbij bewegen voorop staat.

CRPS komt bij kinderen minder vaak voor dan bij volwassenen. Hoe het ontstaat en welke mechanismen CRPS triggeren is onduidelijk. In 50-90 procent treedt het op na een (triviale) verwonding, trauma, fractuur of operatie, maar dat is niet noodzakelijk. Er zijn geen diagnostische criteria of specifieke diagnostische testen. Kinderen hebben vaker CRPS in de onderste extremiteit en ook vaker koude CRPS. De pijn en de sensorische verstoringen staan voorop. Er is meer pijn dan gewoonlijk bij een pijnprikkel (hyperalgesie). Ook komt pijn door een niet-pijnlijke prikkel voor (allodynie), maar soms ook verminderde discriminatiezin of doof gevoel (door veranderingen in sensorische hersenschors). De voet verkleurt en vaak heeft het kind moeite met douchen en ook met sokken en schoenen dragen.

De ouders die we in ons kinderpijncentrum zien, vragen weleens om de MRI



opnieuw te doen. Blijkbaar leeft het idee dat die in een Academisch ziekenhuis beter is.

Als we de Boedapest criteria toepassen bij kinderen, voldoen ze er niet aan, maar ze hebben wel CRPS. Het zou goed zijn als er betere criteria voor kinderen komen.

Diagnose

De klinische diagnose is het belangrijkste. In het kinderpijncentrum starten we met een herbeoordeling van de eerdere diagnose. Een röntgenfoto toont soms botontkalking aan, maar die kan ook aan disuse (minder of niet gebruiken van het ledemaat) liggen. Bloedonderzoek toont geen afwijkingen aan. De MRI laat soms een afname van de grijze stof zien, die na behandeling toeneemt, maar dit onderzoek is lastig om te doen bij kinderen. Soms doen we een Soluble IL2-receptor bepaling (een maat voor T-cel activatie), maar we voeren dit niet standaard uit. De klinische diagnose is gebaseerd op expertise met behulp van de Boedapest criteria. Een snelle verwijzing naar het kinderpijncentrum (binnen een week) wordt aangeraden.

Psychologische symptomen

Spelen psychologische factoren mee? Mogelijk gaat het vaker dan bij volwassenen om het trauma op zich. We vragen altijd naar life events. Psychologische stressoren kunnen huwelijksproblemen van de ouders zijn. Wat ook vaak is beschreven zijn zeer nauwe familiebanden (met één ouder, meestal de moeder). Kinderen die geopereerd zijn, geven na de operatie meer pijn aan als een van de ouders catastrofeert. De kinderen zijn vaak redelijk perfectionistisch, waarbij ze een normale intelligentie tonen en schoolproblemen blijken nauwelijks een factor voor stress te zijn.

Voorwerk door orthopeed

Wat kan de orthopeed als voorwerk doen? We adviseren om te stoppen met gips en meteen te gaan bewegen,

oefenen, op de voet staan zonder kruk of rolstoel te gebruiken. Een goede dagindeling, mindfulness kan een optie zijn, vitamine C. Het meeste bewijs komt van fysiotherapie en cognitieve gedragstherapie en ook Acceptance Commitment Therapie (ACT).

Doel behandeling

We gaan uit van een multidisciplinaire behandeling waarin 3 P's: Physician (arts), Physiotherapist (fysiotherapie), Psychologist (psycholoog). Het doel van de behandeling is het herstel van functie, dus fysiotherapie, hoewel er geen consensus is over hoe lang, de intensiteit en de inhoud van het beweegprogramma, maar de behandeling richt zich dus niet op pijnvermindering. Psychologische ondersteuning of behandeling, eventueel via internet, kan een optie zijn.

Behandeling

Het bewijs voor een behandeling met medicijnen is uiterst beperkt. Soms kunnen NSAID's ingezet worden om de scherpste van de pijn af te halen en te kunnen oefenen. Er zijn nog wat andere medicijnen mogelijk: capsaïcine crème, corticosteroïden (acute fase, kort gebruik), ketamine (effect blijft beperkt tot een aantal weken of paar maanden). Een aanvullende behandeling kan bestaan uit acupunctuur of TENS (Transcutane Elektrische Neuro Stimulatie). Dit kan helpen om meer autonomie over de pijnbehandeling te krijgen.

Er is wel discussie of je bij kinderen wel of niet invasief zou moeten behandelen. De een vindt dat je er niet aan moet beginnen. De ander dat je het kunt overwegen als je er met de gebruikelijke behandeling niet uitkomt. Dan moet je er ook niet al te lang mee wachten. Is er een plek voor neuromodulatie? Uit een review van 11 studies met 19 patiënten, van wie 14 met CRPS (dus heel kleine getallen) bleek dat er pijnvermindering optrad en de functie verbeterde, maar het is meer iets om te overwegen als je er op de conservatieve



manier niet uitkomt.

Wat amputatie betreft: er zijn alleen publicaties over volwassenen, bij adolescenten die kiezen voor amputatie is er geen bewijs. De patiënttevredenheid is vaak onduidelijk, de kwaliteit van leven verbeterde wel, maar er kunnen zich ook weer nieuwe problemen, zoals fantoompijn voordoen.

Conclusies

CRPS bij kinderen is lastig te behandelen. Er zijn beperkte bewijzen voor de behandelingen, die veelal dezelfde zijn als bij volwassenen. Bij voorkeur behandelen in een kinderpijncentrum zodat de diagnose zo vroeg mogelijk (in minder dan twaalf weken) gesteld kan worden en er een multi-/interdisciplinair kan worden behandeld. Is de diagnose niet honderd procent zeker dan behandelen we het toch als CRPS. Blijven bewegen is het belangrijkste advies. Ook de ouders dienen hierbij goede instructies te krijgen.

De rol van Fenotypering en Precisiegeneeskunde

Prof. dr. Stephen Bruehl, Professor of Anesthesiology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA

Het probleem bij CRPS is dat het op verschillende manieren aan te duiden is. De ene patiënt toont symptomen van allodynie en koude, transpirerende huid. Hij rapporteert zelf dat hij tremoren ervaart. De andere patiënt vertelt over verschijnselen die we aanduiden met hyperalgesie en oedeem en we zien een rode, glanzend huid met oedeem. Allebei hebben ze CRPS. Hoe kunnen we subtypes identificeren? En zo dichterbij precisiegeneeskunde komen?

Om niemand uit te sluiten zijn de criteria voor CRPS heel breed omschreven. We zien dus een heel heterogene groep. Daarom maken we ons zorgen over het uitsluiten van patiënten als ze naar een nieuw CRPS diagnostische label verschuiven.



Prof. dr. Stephen Bruehl

Er zijn verschillende mechanismen bij CRPS bekend: Centrale sensitisatie – Inflammatie - Immunologische veranderingen - Genetische risico's - Perifere sensitisatie - Distale zenuwdisfunctie - Autonome veranderingen – Psychologische factoren.

Waarom zijn deze mechanismen belangrijk? De ene patiënt manifesteert een aantal symptomen, de tweede patiënt een aantal andere en de derde patiënt vertoont ze allemaal. Wat betekent dit voor medisch onderzoeken die tot nu toe zijn gedaan om behandelingen te ontwikkelen? De inclusiecriteria gingen uit van de Boedapest criteria en alle trials faalden. Daarmee kwam de ontwikkeling van nieuwe CRPS-medicijnen tot stilstand. Wel bleken patiënten met een warme/acute CRPS (type I) beter te reageren op bisfosfonaten dan bij type II. Het werkte bij een subgroep, en die rapporteerden ook pijnvermindering. Dit kan een aanknopingspunt zijn voor gepersonaliseerde (precisie)geneeskunde. Mechanistische fenotypes van patiënten dusdanig afstemmen op behandelingen die gericht zijn op die mechanismen om de werkzaamheid van de behandeling te verbeteren. (Een fenotype is het totaal van alle waarneembare eigenschappen.)



Voorwaarde voor een succesvolle benadering van precisiegeneeskunde bij CRPS

Het vermogen om op betrouwbare wijze mechanistische fenotypes (CRPS-subtypes) te identificeren is een voorwaarde voor een succesvolle benadering van precisiegeneeskunde bij CRPS. Precisiégeneeskunde (personalized medicine) richt zich op het specifiek afstemmen van medische behandelingen en medicatie bij een individuele patiënt, op basis van zijn (genetische en pathofysiologische) kenmerken. Hoe kunnen we subtypes identificeren? Dat kunnen we doen aan de hand van:

- Klinische presentatie (tekenen en symptomen)
- Warm/Koud
- Dystonie: Aanwezig/Absent
- Sensorische verstoringen (QST-Kwantitatief Sensorisch Testen)
- Duur
- Biomarkers (ontstekings, immuunsysteem enz.)
- Type begin (spontaan, zenuwletsel enz.)

Er is een groot aantal bronnen beschikbaar: literatuuroverzichten, Review paper van Florian Brunner en Lone Knudsen dat in ontwikkeling is, Expert meeting van de IASP meetings in Toronto, waarin de aanwezigen hun subtypes nomineerden.

Clusteranalyse Afgeleide subtypes

De verschillende subtypes en data zijn digitaal geanalyseerd. Een eerste analyse (Bruehl et al. (2002)) leverde dezelfde data (diagnostische SX en SG) als de Boedapest criteria op:

- Vasomotorisch (huidtemperatuur/kleur) prominent
- Sensorisch (allodynie/hyperalgesie) prominent
- "Florid CRPS" (klassieke RSD beschrijving)
- Geen verschillen in pijn duur
- Ondersteunt NIET Bonica's stadia

Een andere clusteranalyse (Dimova et al. (2020)) leverde alleen objectieve markers op:

- Perifeer/Inflammatoir: oedeem, huidkleur/temperatuur, zweten, trofische veranderingen
- Centraal: licht letsel, motorische veranderingen, allodynie, handschoen/kous tekorten
- Gemengd (combinatie van perifeer/centraal)

Er waren ook hier geen verschillen in pijn duur.

Nog een andere clusteranalyse (Lunden et al. (2022)) gaf alleen QST-resultaten:

- temperatuur allodynie (warm of koud): perifere en centrale sensitivatie?
- verhoogde warmte en koude detectie drempels: consistent met degeneratie van kleine vezels gecombineerd.

Onafhankelijk van CRPS-I versus CRPS-II.

Oudste subtypes

Historisch gezien zijn er twee subtypes die het oudste zijn: **CRPS-I versus CRPS-II**. De diagnostische criteria zijn identiek. Er is weinig bewijs voor QST verschillen. Er is geen verschil in behandeling. De relevantie van dit onderscheid als het gaat over behandeling is dan ook onduidelijk.

Een ander oud subtype is **sympathisch gemedieerde CRPS**. Onderzoek ondersteunt dit mechanisme vanwege: sympatho-afferente koppeling, lokaal verhoogde α_1 adrenoceptoren, lage SNS-functie > CRPS (breuk), Fenylefrine uitdaging (pijn toename) en een veranderde schrikreactie.

Er is dus aardig wat bewijs, maar wat impliceert dit voor de behandeling? SNS-blokkades werken niet. Gaat het om een subtype issue?

Nog een oud subtype is warme versus koude CRPS. Er is veel bewijs dat dit subtype bestaat. Er zijn duidelijke verschillen: warme CRPS wordt ook wel aangeduid als acute CRPS met inflammatie, koude CRPS is non-inflammatoir



en blijvend. Het probleem is echter: hoe definieer je warm en koud? Welke klinische signalen en symptomen zijn er en hoeveel? Is er een objectieve marker? Thermografie is een optie, maar welke temperatuur asymmetrie criteria moeten we dan gebruiken? Niemand weet hoe dit het beste te beoordelen. Wel zeggen deskundigen al jaren dat er sprake is van warme en koude CRPS en dat de inflammatie bij warme CRPS op den duur afneemt.

Nog meer subtypes

Er zijn nog meer subtypes te onderscheiden. We kunnen ook spreken over **acute versus chronische CRPS**. Elke voorgestelde grenswaarde voor acute CRPS is arbitrair – drie maanden versus zes maanden versus een jaar? Vangt de arbitraire cutoff de mechanismen die het belangrijkste zijn voor precisiegeneeskunde? Het probleem is de heterogeniteit in het CRPS- beloop. En daarmee het onderzoeksprobleem: ongeveer 75% van de acute CRPS-gevallen lost binnen een jaar op (controlegroep probleem?) Maar wat is chronisch? Drie of zes maanden of een jaar? Er is geen duidelijke rationale. Er is toenemend bewijs voor het subtype: **inflammatoir/immune CRPS**. Er zijn mogelijke biomarkers (de vraag is wel: waar te beoordelen?), zoals inflammatoire cytokinen (tnf-a, IL-1b etc.); Substantie P, CGRP, bradykinine;

Proinflammatoire monocyt (CD14+, CD16+); Keratinocyten/Langerhans-cellen; Auto-antilichamen (passief overdrachtsmodel: Goebel): IgM (acuut?) versus IgG (chronisch?) en Complement C5a mechanisme? (Birklein) Wat heeft dit voor implicaties voor behandeling? Corticosteroïden voor inflammatoire/warme CRPS? De kleine trials van immuunmodulatoren laten gemengde resultaten zien:

- Thalidomide (mislukte grote trial)
- Mycofenolaat (+ pilot, mislukte randomised controlled trial (RCT))?
- Infliximab (+ case series, RCT vroegtijdig gestopt)
- Anakinra > IL-1b? (Birklein)
- Eculizumab > Complement C5a? (Birklein).

Een minder elegante term om een subtype mee aan te duiden is: meer of minder gecentraliseerd. Welke markers zijn te vinden voor meer gecentraliseerde pijn?

- Wijdverspreide pijn;
- Sensorische veranderingen buiten het aangedane lidmaat (bijvoorbeeld hemilaterale hyperalgesie);
- Bilateraal verhoogde gevoeligheid (t.o.v. norm), maar het sterkst aan de ipsilaterale zijde;
- QST: Temporele summatie van pijn;
- Hyperacusis en fotofobie (Drummond)



- S1 ledemaatrepresentatie asymmetrie (niet praktisch)

Welke impact zou dit hebben op de behandeling? Perifere interventies zullen minder effectief zijn bij meer gecentraliseerde CRPS. Zijn er interventies die zich richten op centrale mechanismen? NMDA-antagonisten (centrale sensitisatie), bijvoorbeeld ketamine. Mensen met dit subtype zouden hier dan beter op reageren. Of zou spiegeltherapie een optie kunnen zijn en mogelijk beter kunnen werken bij deze vorm?

Sensorische Profiel CRPS-subtypes

We kunnen subtypes ook nog indelen in Sensorische Profiel CRPS Subtypes. Deze subtypes kunnen we koppelen aan tekenen of symptomen.

- Neuropathische pijn sensorische profielen (Baron):
 - 3 NP sensorische subtypes;
 - Precisiegeneeskunde waarde bewezen in NP
- CRPS sensorische profiel subtypes (Baron):
 - Thermische hyperalgesie prominent (63%)
 - Sensorieel verlies prominent (33%)
 - Allodynie prominent (4%) - Uniek voor CRPS, stabiel.

De implicaties voor behandeling kunnen zijn:

- Perifeer (thermische hyperalgesie, sensorisch verlies) > sodium kanaal-blokkers, TRPA1-antagonisten?
- Centraal (allodynie) > gabapentinen, opioïden?

Andere aanduidingen

Vermeldingswaardig is ook nog een subtype dat we CRPS met en zonder botbetrokkenheid kunnen noemen. De meest voorkomende trigger voor CRPS is een fractuur. Bij een fractuur veroorzakende gebeurtenis hebben we gezien dat er een grotere werkzaamheid van bisfosfonaten is (Varenna et al., 2017). Mogelijke biomarkers zijn: een positieve

botscan, OPG/RANKL, diepe gewrichtsdruk allodynie (meest pragmatisch). Wat de behandeling betreft, valt dan te denken aan bisfosfonaten.

Tot slot valt ook nog te denken aan **hoge versus lage psychosociale betrokkenheid**. Dit is een subtype chronische pijn (niet specifiek voor CRPS): 'disfunctionele chronische pijn' (statistisch afgeleid) met een combinatie van: hoge pijnintensiteit, hoog negatief affect (depressie, angst), hoge pijncatastrofering, slecht slapen en hoge functionele beperking. De behandeling zou zich vooral kunnen richten op mindfulness, Acceptance Commitment Therapie (ACT) of cognitieve therapie, die allemaal kunnen helpen.

Kernvragen

De kernvragen om te stellen bij de verschillende subtypes zijn:

- Welke subtypes zijn relevant voor het voorspellen van behandelingsreacties?
- Wat zijn optimale methoden om subtypes te identificeren?
- Welke interventies kunnen mechanisch gelinkt worden aan subtypes?
- Welk subtype kan aangewezen worden voor de eerste precisiegeneeskunde CRPS-trials?

Dit zou een hoge dosis corticosteroïden bij warme CRPS kunnen zijn. Of het bisfosfonaat zolendronate bij CRPS met botbetrokkenheid.

Conclusies

De volgende conclusies zijn te trekken:

- Falen van behandeling in grote randomised controlled trial (RCT) kan te wijten zijn aan heterogeniteit van CRPS (fenotype, mechanismen).
- Het identificeren van verschillende mechanistisch-relevante CRPS-subtypes kan een precisiegeneeskunde benadering mogelijk maken.
- Behandelingen richten op patiënten met relevante mechanismen.
- Mogelijk is er nu voldoende wetenschappelijk bewijs om klinisch-relevante CRPS-subtypes te identificeren.
- Subtypes kunnen worden geïdentificeerd op basis van klinische



kenmerken, QST of biomarkers, waarbij statistische methoden de voorkeur hebben.

- Een proof-of-concept precisiegeneeskunde CRPS-studie is gepland.

Samenvatting

De mogelijke subtypes van CRPS zijn:

- CRPS-I versus CRPS-II
- Sympathisch gemedieerd versus niet
- Warm versus Koud (acuut versus persistent)
- Inflamatoir/Immuun
- Alleen perifeer versus centraal + perifeer
- Sensorische profiel subtypes
- CRPS +/- Botbetrokkenheid
- Hoog versus Laag Psychosociale Betrokkenheid

Mogelijk zijn er nog andere te onderscheiden in de toekomst.

Wat we weten over het immuunsysteem in patiënten met CRPS

Dr. Andreas Goebel | Professor of Pain Medicine University of Liverpool, and Honorary Consultant in Pain. Lezing via Zoom.

We weten niet hoe het immuunsysteem effect heeft op CRPS, al wordt er wel onderzoek naar auto-antilichamen gedaan. Er zijn nieuwe ontwikkelingen, er is hoop voor mensen met CRPS.



Dr. Andreas Goebel

Iets vertellen over het immuunsysteem is een bijna onmogelijke opdracht, omdat het zo'n enorm complex systeem is. Er zijn zoveel weefsels en (samenwerkende) cellen bij betrokken. Ook de interactie tussen de cellen is ingewikkeld. De belangrijke boodschap is dan ook: we weten niet hoe het immuunsysteem effect heeft op CRPS. Het doet denken aan de parabel van de olifant en de zes blinden, een bekend soefi-verhaal uit de twaalfde eeuw. Een koning bezoekt met zijn hofhouding en leger een stad waar de inwoners allemaal blind zijn. Hij heeft ook een olifant bij zich om ontzag af te dwingen. De blinde mensen betasten de olifant, de een het oor, de ander een been en verzamelen zo informatie. Ze brengen als ze terug zijn verslag uit aan hun stadsgenoten. Ieder van hen had op de tast een gedeelte van het lichaam van de olifant onderzocht. Maar geen van hen had daardoor een juist beeld van het gehele lichaam gekregen. De moraal van het verhaal is dat het beeld dat we vormen van de werkelijkheid op basis van onze zintuiglijke waarnemingen beperkt is, en dat het een illusie is te menen dat de waarheid die wij ervaren 'de waarheid' is.

Afweersysteem

Een van de manieren om het immuunsysteem te bekijken is om het te beschouwen als een afweersysteem, dat dingen bestrijdt en in actie komt bij gevaar. Bijvoorbeeld bij virussen of bacteriën. Je hebt een zogenaamd 'angeboren' en een 'verworven' immuunsysteem. Het aangeboren systeem heb je sinds je geboorte, het verworven deel ontwikkelt zich tijdens je leven. Laten we focussen op het afweersysteem en op de antilichamen. Deze kunnen bijvoorbeeld bacteriën bevechten, maar er kunnen ook dingen verkeerd gaan. Soms zijn ze te meten, ook als er een probleem in het verleden was. Mijn beginpunt is: postinfectieuze immuunziekte. We kunnen hierbij antilichamen testen en dan zien we bijvoorbeeld hogere immuunreacties.



Mijn idee is niet dat er een ontsteking heeft plaatsgevonden, maar er is wel iets mis, waarvan we de oorzaak niet weten en waarbij er een productie is van antilichamen.

Antilichamen

Waarom hebben we antilichamen nodig? Iedereen heeft heel veel verschillende antilichamen of antistoffen. Ze herkennen verschillende indringers en binden zich eraan. Soms kunnen ze zich ook aan zichzelf binden. Dit zou te maken kunnen hebben met tolerantie die door stress of genetisch is aangetast en daardoor wordt afgebroken, alsof het een infectie is.

Auto-antilichamen hebben pure, functionele effecten. Zoiets komt voor in pijnsyndromen. Bijvoorbeeld bij de oogziekte myasthenia gravis.

We hebben een onderzoek gedaan met antilichamen en deze geïnjecteerd in muizen volgens een passief transfer trauma model. Pijn is moeilijk te testen in muizen, sensitiviteit kunnen we wel testen. Er was geen inflammatie. De auto-antilichamen hebben een doel, maar we weten niet waar ze binden.

Hoop

Er zijn behandelingen die antilichamen kunnen verminderen in het bloed bij CRPS. FcRn blockers is een nieuwe methode. Er is een vergelijkend onderzoek gedaan bij fibromyalgie. Het

interfereert met de antilichamen. Je wil ervan af, dus dat is goed. De schadelijke antilichamen nemen af, dus dit concept werkt. Toch blijft het belangrijkste bij de behandeling: beter bewegen, zelfs met pijn en beter functioneren. Als het over het immuunsysteem gaat, kunnen we stellen: er zijn nieuwe ontwikkelingen, er is hoop voor mensen met CRPS.

FILM:

Dagelijks leven met CRPS

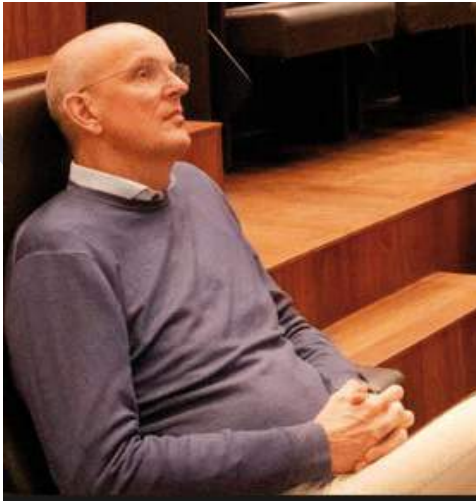
Patiëntenvereniging CRPS, Nijmegen

In de film komen drie mensen met CRPS aan het woord. "Mensen vinden het heel normaal dat je de deur uit kunt, maar voor mij is het niet normaal." Ze vertellen hoe de pijn voelt: "brandend, stekend, ik voel het tot op mijn botten." Over de gevoeligheid van de huid: 'een vervelende sensatie'. Over minder energie dan voorheen ervaren: "daar ben ik het meeste mee bezig. Het is altijd de balans zoeken" en "aan de buitenkant zie je niets".

Een ander vertelt: "Er is altijd een basispijn met pieken. Soms komt de pijn zo naar de voorgrond, bijvoorbeeld juist bij een vergadering. Het komt echt nooit uit."

Het onbegrip uit de omgeving is soms ook moeilijk. "Niet iedereen snapt het en wil het snappen. Wat voor mij fijn zou zijn is als ik niet constant uitleg hoefde te geven."





Drs. René Oosterwijk

Pijnrevalidatie; meer dan “leven met pijn”

Drs. René Oosterwijk, Revalidatiearts, Medisch Directeur CIR Revalidatie, Amsterdam

Voor veel mensen is CRPS een moeilijke zoektocht. Ze gaan van behandeling naar behandeling en elke keer is er de teleurstelling dat die niet helpt. Hoe is het om te leven met constante pijn en dokters hiervan te moeten overtuigen? Dit is onderdeel van de pijnmethodiek. CRPS kan het beste begrepen worden vanuit een biopsychosociaal perspectief. Er is meer dan leven met pijn. Er is heel veel mogelijk.

Lange tijd was het devies bij CRPS ‘binnen de pijn bewegen’. Dat was in de jaren 1999 tot 2006. Een heel andere tijd dan nu. Ik kan me een patiënte herinneren die tegen me zei: Ik stop met alles. Ik ga zelf aan de slag. Later zag ik haar terug. Ze was pijnvrij. De omslag begon in 2004. Toen kwam er een paradigmashift naar bewegen en participeren. Indertijd stond ik erom bekend de langste wachtlijst in Nederland te hebben.

CIR, clinics in revalidatie, is al 35 jaar een zelfstandig revalidatiecentrum. Er zijn vestigingen in Alkmaar, Amsterdam, Arnhem, Eindhoven, Den Bosch, Zeist en Zwolle. We werken met mensen met chronische pijn in het houding- en bewegingsapparaat. Dat behandelen

we in een biopsychosociaal model: een combinatie van biologische/medische, psychische en sociale factoren die allemaal invloed hebben op chronische pijn. We vragen naar hoe iemands leven eruitziet, emoties, gedrag, context. In het biopsychosociaal model kijken we naar:

- Kwetsbaarheidsfactoren: waarom ik?
- Uitlokkende factoren: waarom nu?
- In standhoudende factoren: waarom gaat het bij mij niet over?

Voorspellers van meer pijn

Onlangs verscheen een artikel in ‘The Journal of Pain’ over psychologische factoren. Het doel van deze studie was om te bepalen of psychologische factoren, pijn en invaliditeit van invloed zijn op de lange termijn CRPS-uitkomsten. Er werd een acht-jaars follow-up uitgevoerd van een eerdere prospectieve studie naar CRPS-uitkomsten. De voorspellers van een ernstigere CRPS na acht jaar bleken: vrouwelijk geslacht, grotere beperkingen bij aanvang en meer pijn bij aanvang. Voorspellers van meer pijn na acht jaar waren: meer angst bij aanvang en meer beperkingen. De enige voorspeller van meer invaliditeit na acht jaar was meer pijn bij aanvang.

De bevindingen suggereren dat CRPS het best begrepen kan worden vanuit een biopsychosociaal perspectief en dat angst, pijn en invaliditeit op de basislijn het verloop van CRPS-uitkomsten tot acht jaar later kunnen beïnvloeden. Deze variabelen zouden gebruikt kunnen worden om diegenen te identificeren die risico lopen op slechte uitkomsten of om doelen te vormen voor vroegtijdige interventies.

Bron: ‘Anxiety, disability, and pain predict outcomes of Complex Regional Pain Syndrome: An 8-year follow-up of a prospective cohort’, 14 juni 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37327941/>

Moeizame zoektocht

Voor mensen met chronische pijn is het een moeizame zoektocht. Ze gaan van behandeling naar behandeling en ervaren elke keer de teleurstelling dat die niet helpt. Hoe is het om te



leven met constante pijn en de dokters hiervan te moeten overtuigen? Dit is onderdeel van de pijndynamiek. We kunnen kijken naar de verschillende hersengebieden die bij pijn betrokken zijn, zoals de prefrontale cortex die actief wordt als iemand bewust probeert de pijn te verminderen. Iemand die catastrofieert, blijkt minder toegang tot het pijn dempend systeem te hebben. De somatosensorische cortex registreert welk deel van het lichaam pijn heeft en de intensiteit van die pijn. Minder activiteit is er als de patiënt focust op iets anders dan de pijn. De amygdala reageert op dreiging die het waarneemt. Er zijn verschillende dimensies: intensiteit, lading, gedachtes, maar die halen we nog te weinig uit elkaar.

Er is meer dan leven met pijn

Op een gegeven moment krijgt de patiënt de boodschap: "U zult moeten leren leven met pijn." Dat vinden mensen vreselijk om te horen. Probeer deze zin niet meer te zeggen. Bied perspectief! Er is heel veel mogelijk. In ons revalidatieprogramma staat een aantal zaken voorop:

- Veilige sfeer en verbinding

We zijn echt geïnteresseerd in het verhaal van de cliënt. We staan naast hem om hem te helpen uit de vicieuze cirkel te komen en de focus op pijn te verminderen. Dit is een belangrijke voorwaarde voor succes. Dit blijkt ook uit wetenschappelijk onderzoek. In een artikel blijkt dat empathische opmerkingen de intensiteit van pijn kunnen verminderen. Dit bleek uit 3T-fMRI metingen. Het onderzoek werd uitgevoerd bij dertig gezonde proefpersonen die een pijnlijke thermische stimuli op hun linkerhand kregen terwijl ze via headsets empathische, neutrale of emotionele opmerkingen hoorden, zogenaamd gemaakt door experimentatoren. Deze resultaten suggereren dat modulatie van pijnperceptie door empathische feedback een set hersengebieden van hoge orde betreft, die geassocieerd zijn met autobiografische

herinneringen en zelfbewustzijn, en afhankelijk is van interacties tussen dergelijke supramodale structuren en belangrijke knooppunten van het pijnsysteem.

Bron: *Brain activity sustaining the modulation of pain by empathetic comments*, oktober 2019. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-44879-9>

- Herwinnen van vertrouwen

Uit onderzoek blijkt dat afwijzing en zelfbeeld bijdragen. Pesten is bijvoorbeeld een aanjager voor pijn.

- Aandacht voor trauma en ingehouden emoties

Het is cruciaal om trauma aan te pakken om de angst te verminderen. Aanbevelingswaardig is het boek 'Change Your Brain, Change Your Pain' van Mark Grant. Website: <https://overcomingpain.com> Het boek combineert belangrijke inzichten en biedt praktische strategieën om breinactiviteit die chronische pijn in stand houdt om te keren.

Screening

De screening die gebaseerd is op het bio-psychosociaal model is uitgebreid. Deze begint bij het in kaart brengen van de levensloop, de factoren die de klachten in stand houden en hier inzicht in krijgen. De poliklinische revalidatiebehandeling houdt in:

- Gericht op participatie en weer meedoen in de maatschappij
- Saneren pijnmedicatie
- Zelfredzaamheid verbeteren
- Gedragsverandering
- Coachend van karakter
- Interdisciplinair
- Groeps sessies (educatie) en individuele sessies.

Het is een coachend programma, dat zich niet primair richt op pijnvermindering. Wel krijgen mensen het advies om te stoppen met pijnmedicatie, omdat uit onderzoek blijkt dat morfine, oxicodon en fentanyl het pijnsysteem gevoeliger maken voor pijn.

Er wordt gewerkt met Acceptance en



Commitment Therapie (ACT) waarin mensen werken om weer in contact met het hier en nu te komen (weer connectie maken met aangedane arm of been), toegewijde actie en zingeving. Ook acceptatie komt aan bod. Dit is vaak het moeilijkste voor mensen, maar we leggen uit dat het iets anders betekent dan opgeven. Het gaat om aanvaarden, de strijd opgeven, naar voren gaan kijken en weer meedoen.

Een optie om mensen uit de vermijdingscyclus te halen is exposure in vivo. Onderzoek laat significante en klinisch relevante verbeteringen zien na zes maanden op alle uitkomstmaten (beperkingen, kwaliteit van leven, pijn, catastrofen en PHODA). Bron: Expose or protect? A randomized controlled trial of exposure in vivo vs pain-contingent treatment as usual in patients with complex regional pain syndrome type 1; oktober 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27429174/>

Contra-indicaties voor behandeling

De contra-indicaties voor een behandeling bij het revalidatiecentrum van CIR zijn:

- Geen intrinsieke motivatie voor het traject
- Te beperkte cognitieve vaardigheden
- Te weinig begrip van de Nederlandse of Engelse taal
- Geen beperkingen in activiteiten en/of participatieproblemen
- Klacht niet chronisch (< 3 maanden)
- Medische aangrijpingspunten niet uitgesloten
- Overmatig middelengebruik
- Ernstige psychiatrische problematiek (op de voorgrond staande trauma's, ernstige depressie)
- Onvoldoende stepped care

Langetermijneffecten

De langetermijneffecten van de pijnrevalidatie zijn bekend uit het MUREVAN-onderzoek (Meten van Uitkomsten van Revalidatie in Nederland) door Prof. Marcel Post en Prof. Coen van Bennekom (UMCU, UMCG en UvA)). Er

zijn 1-3 jaar na afronden van het revalidatietraject vragenlijsten die door revalidanten waren ingevuld, geanalyseerd.

Langetermijneffecten (n=112) zijn:

- 70% kwaliteit van leven blijvend verbeterd
- 65% functioneren blijvend verbeterd
- 70% pijn beïnvloedt leven minder
- 41% vermindering van pijnklachten
- 75% maakt nog gebruik van de adviezen
- 86% had de behandeling niet willen missen
- 47% afname zorggebruik wegens pijnklachten

Tip

Luister naar de podcast 'Pijncast'. Hierin vertellen Prof. dr. Rob Smeets en Drs. René Oosterwijk, pijnrevalidatieartsen bij CIR-revalidatie, over verschillende aspecten aangaande chronische pijn. De pijncast is de gespecialiseerde podcast op het gebied van chronische pijn waarmee we de huisarts willen ondersteunen bij de behandeling voor de chronische pijnpatiënt in de praktijk. <https://open.spotify.com/show/4x5awvbJUFfHpFa4Z1HSkDs?si=7f445ce2e8994d8c>





Ketamine bij CRPS: oud medicijn, nieuwe truc?

Drs. Tom Mangnus, Onderzoeker PhD, Erasmus MC, Rotterdam

Ketamine is nogal eens in het nieuws met stevige koppen als 'Een partydrug tegen depressie'. Het is een 'old drug', waar al tientallen jaren ervaring mee is, als narcosemiddel en als pijnstiller na een operatie. En er zijn nog steeds nieuwe 'trucs' te ontdekken: bij chronische pijn, in de psychiatrie en mogelijk kan het ook ingezet worden bij inflammatie.

Als we een tijdlijn maken over ketamine en het gebruik ervan dan zien we hoe het middel rond 1950 bekend werd als 'Angel Dust' en gebruikt werd in de Vietnamoorlog. Sinds 2000 staat het in de belangstelling vanwege de antidepressieve werking.

Ketamine is een NMDA-receptor blokker. Het is een middel dat de overgevoeligheid van het centrale zenuwstelsel onderdrukt. Daarom kan het ingezet worden voor langdurige pijnstilling. In het proces van pijnverwerking blokkeert ketamine de centrale sensitatie en mogelijk ook de neuroinflammatie. Mogelijk is er ook een immunomodulerende werking. Het is een mechanisme gestuurde behandeling. CRPS is een multi-mechanisme syndroom. Dat houdt in dat het probleem bij CRPS is dat een enorme groep patiënten aan criteria voldoet die we niet op dezelfde manier kunnen behandelen. We verwachten dat ketamine het meeste doet bij mensen met perifere en centrale sensitatie.

Bovenaan

Als we de richtlijnen bekijken, zien we nog geen aanbevelingen voor ketamine. De Nederlandse CRPS richtlijn spreekt over: tijdelijke pijnverlichting bij therapie-resistente pijn. De US CRPS Guideline heeft het over: tijdelijke blokkade centrale sensitatie en de US-richtlijn ketamine voor chronische pijn vermeldt: Matig bewijs voor keta-



Drs. Tom Mangnus

mine infuus voor pijnverlichting tot 12 weken bij CRPS. Onduidelijk is hoe het middel te doseren en in welke dosis. Hier moet nog onderzoek naar gedaan worden. Wat opvalt in een onderzoek bij pijnklinieken over de indicaties is dat CRPS bovenaan de lijst van aandoeningen staat.

Toedieningsvormen

In Nederland is de toedieningsvorm vooral intraveneus en via iontoforese (toediening van medicijnen via de huid, middels zwakke elektrische stroom). Uit de literatuur blijkt het meeste bewijs bij intraveneuze ketamine, weinig bewijs bij iontoforese. Wat betreft het mechanisme: intraveneus esketamine kan massaal NMDA-receptoren blokkeren.

Dosering

De dosering is niet zo hoog als in de operatiekamer wordt gebruikt. Deze kent een grote spreiding in Nederland: de gemiddelde startdosering is 5 mg/uur en de maximale dosering rond 25 mg/uur. Minder dan twee uur blijkt niet effectief. Uit de US-richtlijnen blijkt: relatief hogere doseringen, langere infusieduur en frequente toedieningen. De dosering die in Nederland gehanteerd wordt, is continue én intermitterend. Beide geven goede resultaten. De dagbehandeling duurt gemiddeld zes uur (infuus), de klinische opname was gemiddeld vier dagen. Er is geen RCT



over klinisch versus dagbehandeling. Er lijkt tot drie maanden effect te zijn, maar de protocollen lopen uiteen.

Bijwerkingen

Er zijn veel bijwerkingen beschreven, maar deze zijn over het algemeen mild, zoals duizeligheid, slaperigheid, misselijkheid en hoofdpijn. Er zijn geen hallucinaties gerapporteerd. In de literatuur wordt mogelijke schade aan de blaas vermeld (ulceratieve cystitis), maar dit hangt mogelijk samen met hoge doseringen en veelvuldig gebruik.

Doelmatigheid

Een poliklinische setting creëert meer beschikbaarheid en flexibiliteit wat mogelijk ook doelmatiger is. Hiervoor is een gerandomiseerd onderzoek noodzakelijk over intermitterend poliklinische behandeling (elke 2 weken een intermitterende ketamine infusie van 6 uur in een poliklinische setting met in totaal 6 dagbehandelingen) versus klinische behandeling (continu infusie, zes dagen klinische behandeling met continu esketamine infusie).

De methode van onderzoek: 60 patiënten (30 dagbehandeling/ 30 klinische behandeling); esketamine behandeling: Dosering: 0,05 – 0,2 mg/kg/u; 6 maanden follow-up. Primair doel: onderzoeken of 6 dagbehandelingen niet inferieur zijn aan 6 dagen aaneensluitende klinische behandeling met esketamine na 3 maanden. Secundair doel: mechanismes responders voorspellen: Centrale sensitisatie en Inflammatie?

De parameters bestaan uit: CRPS severity (ernst) score, vragenlijsten, kwantitatief sensorisch testen, conditioned pain modulation, thermografie, bloed prikken, vitale parameters, bijwerkingen en de pijnscore. De vragenlijsten zijn uitgebreid en omvatten de volgende lijsten: ->

Discussiepunten ketamine

- Welk effect rechtvaardigt herhaling van de therapie?
Er is in Nederland geen consensus over de definitie van een effectieve behandeling.
- Wanneer de behandeling herhalen?
In Nederland: gemiddeld na vier maanden herhaling van klinische behandeling. Aanbeveling literatuur: >3 weken na dagbehandeling; >6 weken na serie dagbehandelingen of klinische behandeling. Er zijn te weinig data over herhaalde behandelingen.
- Bijwerkingen op de lange termijn, tolerantie, afhankelijkheid? Er zijn geen data over toxiciteit ketamine bij herhaling van de infusen. Tolerantie: mogelijk noodzaak tot verhoogde dosering, beïnvloeden termijn van de effectiviteit. Afhankelijkheid: frequente toediening bij depressie, minder kans op verslaving bij lage dosering. Er zou een exit strategie moeten zijn bij een frequente ketamine behandeling.
- Ketamine niet als monotherapie, maar als onderdeel van een behandelplan. De behandeling in de toekomst personaliseren (personalized medicine).

Global Perceived Effect (GPE) - Mate van herstel en tevredenheid na behandeling

PROMIS-29 Profile - Depressie, angst, fysieke functie, vermoeidheid, participatie in sociale activiteiten

Short-form McGill Pain

Questionnaire-2 - Neuropathisch pijn

Pain Catastrophizing Scale - Catastroferen

EQ-5D-5L - Kwaliteit van leven

Pain Self-Efficacy

Questionnaire - Functionaliteit

CRPS severity score - CRPS symptomen



Waarom is neurostimulatie een effectieve behandeling bij CRPS?

Een mechanisme georiënteerde benadering

Prof. dr. Frank Huygen Anesthesioloog, Pijnspecialist, Erasmus MC, Rotterdam

We staan op het punt om een nieuwe indeling bij CRPS te ontwikkelen volgens mogelijke fenotypes. Die maakt het wellicht mogelijk om een behandeling te beginnen die mechanisme georiënteerd is. Neurostimulatie is zo'n mechanisme georiënteerde behandeling. Deze valt te overwegen als conservatieve behandelingen te weinig effect hebben. Twee soorten neurostimulatie komen gunstig uit onderzoek, omdat ze op meerdere mechanismen aangrijpen.



Prof. dr. Frank Huygen

Complex Regionaal Pijn Syndroom beschrijven we als een verzameling van lokaal pijnlijke aandoeningen na een trauma die voornamelijk distaal voorkomen en in intensiteit en duur het verwachte klinische beloop van het oorspronkelijke trauma overschrijden. CRPS is een klinische diagnose op basis van criteria (Harden Bruehl/ Boedapest/ Nieuwe IASP-criteria). CRPS₁ is zonder aantoonbaar zenuwletsel, CRPS₂ met zenuwletsel. De vraag is: zijn er verschillende fenotypes? Mogelijke fenotypes kunnen zijn: fenotype gebaseerd op inflammatie, vasomotorische stoornis,

motorische stoornis of nociplastische pijn.

Om te begrijpen waarom neurostimulatie werkt, moeten we eerst terug naar de basis. We weten dat we te maken hebben met veranderingen in hand, ruggenmerg en hersenen. Deze ontstaan door afferente, efferente en centrale mechanismen:

Afferente (aanvoerende) mechanismen in de hand leiden tot een steriele ontsteking in de acute situatie, die schade veroorzaakt aan de vaatwand. Dit is de reden dat er een koude CRPS ontstaat.

Efferente (afvoerende) mechanismen uiten zich in hand of voet en leiden tot sensorische (gevoel), motorische (beweging) of autonome storingen (in het onwillekeurig zenuwstelsel).

Centrale mechanismen leiden tot een ontkoppeling van hand/voet en de hersenen en laten dezelfde veranderingen zien als bij een amputatie. Ook veroorzaken ze angst of depressie, wat op zich normale reacties bij het ziektebeeld zijn.

“Als ik zo’n aandoening zou hebben en dokters zeggen tegen me dat ze het niet weten, zou ik ook angstig zijn.” Maar psychologische factoren zijn niet de oorzaak van de aandoening, maar een gevolg. Het gaat om een vorm van centrale sensitatie waar de emotie is georganiseerd.

Werkhypothese

Hoe komt het dat de een na een pols-brek CRPS krijgt en de ander niet? Er is sprake van een genetische vatbaarheid. Dit zie je ook bij reuma, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (chronische darmontstekingen), die onder de auto-inflammatoire aandoeningen vallen. Er treedt zenuw schade op door deze vatbaarheid, dus dat maakt het plausibel. Een andere suggestie is dat er veranderingen optreden in het immuunsysteem. Hoe brengen we alle informatie die we tot op heden over CRPS hebben bij elkaar? We hebben een werkhypothese op basis van deze informatie. Mogelijk is het over tien jaar een heel ander verhaal, maar dit is wat we nu hebben. CRPS is



een multi-mechanisme aandoening: verschillende mechanismen spelen tegelijkertijd een rol. Er is inflammatie. Er is weefsel- en zenuwschade, het immuunsysteem wordt actief en slaat als het ware op hol. De enorme sensitiviteit, het gevolg van de respons van het zenuwstelsel, is niet te zien bij een patiënt met reuma, maar wel bij iemand met CRPS.

Auto-inflammatie

De antinucleaire antilichaam gehalten in CRPS liggen in de range van reumatoïde artritis en daarmee is CRPS een auto-inflammatoire aandoening. Uit onderzoek is bekend dat er een stofje in het bloed is aan te tonen dat we Soluble Interleukin-2 receptor (sIL2r) noemen. Dit is de maat voor auto-inflammatie en weerspiegelt T-cel activering. Het laat zien dat er een activiteit van ontsteking is. Daarmee is het de eerste klinische laboratoriumtest voor CRPS-ziekteactiviteit die kan worden gemeten in serum, hoewel het niet ziekte-, maar mechanisme-specifiek is. Dit betekent dat het dus niet specifiek is voor CRPS. Het is geen marker om CRPS te bevestigen, maar zegt wel iets over: waar zit ik in het ziektebeeld? Als de inflammatie stopt, daalt sIL2r. De beschadiging treedt op door een continue beschadiging, efferent of afferent. Bij de een tast dit het vaatstelsel aan, bij de ander leidt het tot sensorische storingen. Er zijn ook mengbeelden. En dat brengt ons bij de subtypes.

Multi-mechanisme aandoening

We constateren dat CRPS een multi-mechanisme aandoening is waarbij auto-inflammatie optreedt. Een polsfractuur geeft een normale reactie van ontsteking, maar daarna 'ontploft' die en slaat op hol. De ontsteking doet meer kwaad dan goed. Er ontstaan symptomen als centrale sensitiviteit, autonome stoornis en dystonie, en ook zenuwbeschadiging en weefselschade. Die schade treedt op allerlei niveaus op: in de spieren, onwillekeurig zenuwstelsel en de vaatwand. Het brein gaat

de hand/voet ontkoppelen. De ontstekingsreactie kunnen we nu meten in het bloed (sIL2r). De ontsteking kan verdwijnen, maar de beschadiging (restschade) blijft, met name in de vaatwand, het ruggenmerg en de hersenen. Hoe dat komt weten we nog niet.

Consequenties voor behandeling

Wat zijn de consequenties voor de behandeling? Het allerbelangrijkste is (het checken van) de differentiaaldiagnose om CRPS uit te kunnen sluiten. In het Erasmus MC krijgt de helft van de mensen die we zien niet de diagnose CRPS. We stellen de vraag: is een andere diagnose uitgesloten en zo ja, dan gaan we kijken welk mechanisme prominent aanwezig is: neuroplasticiteit, inflammatie, pijn/sensorische stoornis, vasomotorische stoornis, motorische stoornis, psychologische factoren. Bij elk mechanisme kunnen we een therapie aanbieden en is deze conservatieve behandeling niet adequaat dan is dit een overweging om een invasieve behandeling te starten. Zo'n behandeling kan bijvoorbeeld zijn: sympathisch blok, ruggenmerg of dorsale wortel ganglionstimulatie of intrathecale Baclofen.

Neurostimulatie

Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat een invasieve behandeling een plaats heeft in de behandeling van CRPS. Dat weten we, omdat we onderzoek hebben gedaan naar de wetenschappelijke conclusies. De klinische uitgangsvraag was: Wat is de plaats van invasieve behandelingen bij CRPS? De bestudeerde behandelingen zijn:

- Sympathetische blokkade cervicaal en lumbaal met radiofrequente laesies
- Sympathetische blokkade cervicaal en lumbaal met lokaal anesthetica
- Sympathetische blokkade lumbaal met botox
- Thoracale sympathetische blokkade met lokaal anesthetica
- Ruggenmergstimulatie
- Zenuwwortelstimulatie
- Perifere zenuwstimulatie
- Ketamine intraveneus



- Intratecale Baclofen.

Alle relevante artikelen zijn gewogen met de GRADE methode. Grade staat voor *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. Dit is een beoordelingssysteem om de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en de sterkte van een aanbeveling te bepalen. Het systeem kent een 'zekerheid' schaal die loopt van Hoog = Onwaarschijnlijk dat de conclusie in de toekomst zal veranderen tot Zeer laag = Waarschijnlijk zal de conclusie in de toekomst veranderen.

Bij een hoog risicobehandeling zoals neurostimulatie willen we vanzelfsprekend liever een hoog bewijs, maar het is heel moeilijk om dit te bereiken in wetenschappelijk onderzoek.

Aanbevelingen

De kwaliteit van bewijs wisselt bij de meeste behandelingen van zeer laag/laag – negatief; laag – positief. Er zijn twee behandelingen waarbij de kwaliteit van bewijs gemiddeld – positief is. Daarom zijn de aanbevelingen: er is voldoende kwaliteit van bewijs bij ruggenmergstimulatie (kwam er gemiddeld - positief uit) en bij zenuwwortelstimulatie (ook gemiddeld - positief, wat betreft onderste extremiteit, omdat alleen dit is onderzocht). Hoe komt het dat deze er zo gunstig uitkomen? Als we even terugdenken aan de subtypes, dan zien ze dat alle behandelingen maar op één mechanisme aangrijpen, terwijl zenuwwortelstimulatie op meerdere mechanismen aangrijpt en effecten heeft op: inflammatie, vasomotore stoornis, nociplastische/neuropathische pijn én (waarschijnlijk) motorische stoornis. Dit geldt ook voor ruggenmergstimulatie, hoewel dit geen effect heeft op de motorische stoornis.

Conclusies

Probeer te fenotyperen. De verwachting is dat we met betere fenotypes beter in staat zullen zijn om mechanisme georiënteerde behandelingen in te zetten, op basis van een risk-benefit (risico – voor-

deel) afweging. Hierbij dan eerst starten met conservatieve behandelopties, waarbij activeren voorop staat. Als deze niet effectief zijn kan neurostimulatie overwogen worden.

Een mono-mechanisme therapie zal meestal falen bij een multi-mechanisme ziekte. Neurostimulatie is een invasieve behandeling die gericht is op meerdere mechanismen in CRPS. Daarom is neurostimulatie effectief bij CRPS.

CRPS: Terugkeer naar functioneren

Dr. Jenny Lewis, Associate Professor of Clinical Research, Occupational Therapist, The Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Bath

Er is geen gouden standaard voor de behandeling van CRPS, aangezien het een multi-mechanisme aandoening is. Er zijn weinig studies bekend over revalidatie en herstel. De verwachting bij een onderzoek van een multidisciplinaire behandeling bij mensen met vroege CRPS was dat deze betere resultaten zouden behalen dan mensen die al langer CRPS hebben, maar dit bleek niet zo te zijn. Wel levert dit onderzoek interessante resultaten op voor toekomstig onderzoek.

Voor ons onderzoek was de aanname dat mensen met vroege CRPS (minder dan een jaar) betere resultaten zouden behalen dan mensen die al een jaar



Dr. Jenny Lewis



CRPS hebben. Dit wilden we testen. In het hele Verenigd Koninkrijk en Ierland hebben we een gedetailleerd assessment uitgevoerd.

Ons revalidatieprogramma wordt uitgevoerd door een team van verschillende disciplines. Het twee weken durende programma bestaat uit het herstellen van activiteit, 1-op-1 gesprekken en workshops. Er wordt ook aandacht besteed aan educatie om de symptomen beter te managen en er is een familiedag waarin familieleden uitleg krijgen. We bieden mensen verschillende benaderingen om zo te leren wat het beste bij ze past. Zo is er een cognitieve therapie bij beroerte die we hebben aangepast voor mensen met CRPS.

Hebben mensen met vroege CRPS betere resultaten door een multidisciplinaire behandeling dan mensen die al langer CRPS hebben?

We hebben de PROMs (Patient Report ed Outcome Measures) drie maanden later bestudeerd. PROMs meten de ervaren gezondheid en kwaliteit van leven van patiënten en worden vaak verzameld met herhaalde metingen (om het verloop in de tijd te kunnen zien). Het gaat om vragenlijsten die patiënten invullen over bijvoorbeeld hun dagelijks functioneren en welbevinden en hoe ze dit ervaren. Deze (gevalideerde) vragenlijsten worden op vaste momenten aangeboden en geven zo inzichten op zowel individueel als groepsniveau. We zagen dat vroege patiënten met minder dan een jaar CRPS angstiger waren ten opzichte van mensen die een jaar CRPS hebben. Bij hen zagen we pijnvermindering. We hebben dit op alle domeinen vergeleken.

De aanname dat mensen met vroege CRPS door een multidisciplinaire behandeling betere resultaten zouden behalen dan mensen die al langer CRPS hebben klopt dan ook niet. Overigens is onze studie niet representatief.

Het zijn wel interessante resultaten. We hebben ze voorgelegd aan patiënten en die waren niet zo verbaasd als wij. Ze vonden het heel begrijpelijk dat mensen die nog niet zo lang CRPS hebben meer angst ervaren, omdat ze er nog onbekend mee zijn en volop bezig om te verwerken en zoeken naar oplossingen. De klinische implicaties betekenen dat de behandeling zoveel mogelijk op maat moet zijn en ook dat familie-educatie belangrijk is. Wat we nog steeds niet weten is de optimale duur van de behandeling en de effecten op de lange termijn.

Alles over de rol en glazen bol van de verzekeringsarts

Drs. Kevin De Decker, Voorzitter NVVG, NVVG, Utrecht

Verzekeringsartsen spelen een rol in de rechtsgelijkheid. Ze geven adviezen bij letselschade, overlijden en arbeidsongeschiktheid.



Drs. Kevin de Decker

Een verzekeringsarts is een gezondheidsbevorderaar. Deze artsen zijn georganiseerd in de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG). Er zijn drie aandachtsgebieden:

- eerste lijn: bevorderen van persoonlijk functioneren



- tweede lijn: bevorderen van biomedisch functioneren
- sociale lijn: bevorderen van maatschappelijk functioneren.

Het oude **model van Lalonde** (1974) of Health Field Concept ging uit van vier soorten gezondheidsdeterminanten:

- Biologische factoren: bijvoorbeeld erfelijkheid, later verworven verwondingen
- Zorgvoorzieningen: bijvoorbeeld kwaliteit en beschikbaarheid van de zorg
- Leefstijl: bijvoorbeeld voeding en beweging
- Omgeving: bijvoorbeeld sociaal-culturele of politieke factoren.

We gaan tegenwoordig meer uit van 'determinants of health': gezondheid is meer dan medische zorg. 89% van de gezondheid vindt plaats buiten de klinische ruimte door onze genetica, gedrag, omgeving en sociale omstandigheden. Deze factoren staan bekend als de sociale determinanten van gezondheid. We kijken ook meer naar de impact op gezondheid: gedrag heeft een grotere impact dan medische factoren. Je kunt verzekeringsartsen tegenkomen in een sociaal geneeskundige rol, denk aan de jeugdzorg, als donorarts.

Verenigingen

Er is een aantal wetenschappelijke verenigingen voor verzekeringsartsen:

- Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde (NVVG). Deze vereniging stimuleert een wetenschappelijk gefundeerde, professionele beroepsbeoefening en ondersteunt de leden bij de uitoefening van hun vak. Deze vereniging opereert vooral in het domein arbeid en gezondheid.
- Koepel voor Artsen Maatschappij en Gezondheid (KAMG). Preventie is het uitgangspunt. De koepel richt zich op belangrijke risico's in relatie tot (volks) gezondheid.
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB). Dit

is de beroepsvereniging van en voor bedrijfsartsen.

Verder is er het LOSGIO, het Landelijk Overleg Sociaal-Geneskundigen in Opleiding.

De afgelopen jaren is er een aantal zaken bereikt: zo heeft de gemiddelde Nederlander twaalf jaar gezondheidswinst en de kans om tien jaar (gezond) ouder te worden.

Rol verzekeringsartsen

De verzekeringsartsen speelt een rol in de rechtsgelijkheid. Ze geven adviezen bij letselschade, overlijden en arbeidsongeschiktheid. Bij verzekeringsgeneeskunde bestaat er geen behandelrelatie en ook geen beoordeelrelatie. Wel moeten morele afwegingen worden gemaakt tussen twee partijen om sociaal lijden te voorkomen. Als arts werk je in een juridische wereld, waarin je de vertaalslag moet maken. Daarom voer je veel gesprekken en lees je veel dossiers. Een verzekeringsarts doet medisch onderzoek om de arbeidsmogelijkheden van mensen te beoordelen binnen de kaders van wetten of polisvoorwaarden. Eén van je belangrijkste taken is het objectief vaststellen of een ziekte iemand beperkt in het functioneren op het werk, thuis of in de maatschappij. Je voert gesprekken met en doet onderzoek bij patiënten die in een uitkeringsituatie zijn beland. Dit onderzoek heeft als doel hun lichamelijke- en psychische gezondheidssituatie te beoordelen. Hierbij ga je in op hoe de klacht het leven van de patiënt beïnvloedt. Welke dingen kunnen niet meer door de aandoening, en welke dingen kunnen juist nog wel? Wat zijn de functionele mogelijkheden van de patiënt? Daarbij is het ook nodig om de belastbaarheid vast te stellen. Je moet kunnen doorvragen: wat kan iemand nog, wat zijn zijn hobby's en zaken op een eerlijke manier kunnen afwegen. Het is lastig om een prognose vast te stellen. Verzekeringsartsen hebben geen glazen bol. Wel helpt het dat we heel veel ervaring met mensen hebben en kennis over behandelingen.



Vragen

1. CRPS-diagnose is nog steeds lastig vast te stellen en het wordt alleen maar complexer. Denk je dat het vaststellen van subtypes kan helpen? En als we die opnemen in de richtlijnen?

Antwoord Drs. De Decker: Er is een juridische kant, die anders is dan de medische. Juridisch gaan we ervan uit dat als er een diagnose is deze zal blijven. Maar medisch gezien is uitleg over de terminologie wel wenselijk en richtlijnen maken het wel helderder.

2. Mogelijk spelen genetische factoren een rol bij CRPS. Hoe kijken jullie daar naar?

Antwoord Drs. De Decker: We gaan er als verzekeringsarts vanuit dat je iemand moet nemen zoals hij is. Hoe duidelijker het wordt in de richtlijnen, hoe beter we de patiënt recht kunnen doen.

Documentaire 'Op eigen benen' over leven voor en na amputatie

Patiëntenvereniging CRPS Nijmegen
De documentaire is gemaakt door Robin Mes en Janneke van der Ende, 2 studenten van de Hogeschool Utrecht.

De documentaire 'Op eigen benen' vertelt het verhaal van Julia van Reek (24). Het is een confronterend én moedig verhaal. Julia heeft CRPS in haar rechterbeen waardoor

ze dag en nacht pijn heeft. Ze gaat van behandelaar naar behandelaar om uit te zoeken of die wel weet wat er hand aan is, 'maar die was er niet'. Ze ziet zelf nog maar één weg: haar been amputeren. Na jaren ziet ze haar arts na de amputatie voor het eerst weer terug.

"Ik vond het gewoon moeilijk om te accepteren een been te behouden wat voor mij geen been meer was", vertelt Julia van Reek aan het begin van de documentaire. De amputatie zag ze zelf niet als wanhoopsdaad, maar als een nieuw begin. Daar moest ze uiteindelijk vijf jaar op wachten, omdat het volgens haar arts niet de juiste beslissing zou zijn. Het eeuwenoude ethische dilemma: baas over eigen lichaam wordt hiermee op de proef gesteld. Tijdens het hockeysen krijgt Julia een hockeybal tegen haar knie die ontaardt in een abnormale knieblessure met pijn die niet meer weg gaat en ze krijgt de diagnose CRPS. Na verschillende behandelingen en pijnmedicatie krijgt ze het advies een revalidatietraject te volgen om met de pijn te leren omgaan en zonder krukken te leren lopen.

Proces afsluiten

Julia keert in de documentaire terug naar het revalidatiecentrum, dat ze beschrijft als 'een plek waar ik constant over mijn eigen grenzen moest gaan' en 'een periode die me uiteindelijk





gevormd heeft'. Ze leert er hoe belangrijk ze het vindt zelf te kiezen wat ze wil doen.

Prof. dr. Frank Huygen vertelt in de film over de eed die je als arts aflegt om mensen beter te maken en waarom hij negatief tegenover de amputatie stond: "Je kunt mensen er behoorlijk mee beschadigen. Als dokter ben je bang voor de problemen erna, zoals fantoompijn." Het voelde voor hem alsof hij gefaald heeft. Voor Julia voelde dat niet zo. Voor haar is het de kans waarop ze hoopte. Zij wilde geen nieuwe behandelingen meer, niet nog meer proberen, omdat ze zich opgesloten en nooit erg begrepen voelde, en niet over haar eigen lichaam kon beslissen.

Julia en haar arts zullen elkaar na haar amputatie voor het eerst weer onder ogen komen. Een bezoek waarmee ze het proces voor zichzelf kan afsluiten.

In 'Op eigen benen' laat Julia zien hoe ze nu in het leven staat en wat zij heeft moeten doorstaan om hier te komen. Was de pijn eerst een 9 op de pijnschaal van 1-10, nu zit ze rond 5. Ze is vooral dankbaar dat de aanrakingspijn er niet meer is. Ze daagt zichzelf voortdurend uit om sterker te worden.

Sekse en gender verschillen bij pijn

Dr. Sophie Waardenburg, Senior onderzoeker, Pijnkenniscentrum Maastricht UMC +, Maastricht

Lang heeft de vrouw geen rol gespeeld in onderzoek. Dat veranderde in de jaren '80 van de vorige eeuw met de roep om gelijkheid van seksen. De interesse in sekseverschillen is blijven groeien met als gevolg dat biologische, psychologische en sociale invloeden in relatie tot pijn en sekse zijn bestudeerd.

In de geschiedenis van onderzoek werd alleen de man ingezet als proefpersoon en de bevindingen werden over generaliseerd naar het vrouwelijke geslacht. Vrouwen maakten geen onderdeel uit



Dr. Sophie Waardenburg

van het onderzoek. Dit was vanwege hormonale schommelingen, mogelijke zwangerschappen of omdat meedoen aan onderzoek niet als een vrouwelijke rol werd gezien. Een voorbeeld hiervan is het eenzijdig gebruik van mannetjesratten in laboratoria.

In de jaren '80 van de afgelopen eeuw kwam de nadruk te liggen op de gelijkheid van de seksen. De eerste pleidooien voor het includeren van vrouwenonderzoek kwamen naar buiten. Vanaf de jaren '90 zijn meerdere reviews uitgebracht die het belang van sekseverschillen claimden en ook tijdschriften zoals PAIN moedigden aan om de verschillen tussen vrouwen en mannen te bestuderen en ook te documenteren.

Sekseverschillen

In 1996 heeft de initiële meeting plaatsgevonden tussen fundamentele en klinische onderzoekers die een specifieke focus hadden op hoe pijn vrouwen anders beïnvloedt dan mannen. Dit heeft drie jaar later geleid tot de eerste IASP-special interest groep in seks, gender en pijn.

De interesse in sekseverschillen is blijven groeien met als gevolg dat biologische, psychologische en sociale invloeden in relatie tot pijn en sekse zijn bestudeerd.



Sekse

In onderzoek moet er een verschil gemaakt worden tussen sekse en gender. Het zijn twee gerelateerde termen, maar ze kunnen niet voor hetzelfde gebruikt worden. Sekse refereert naar de aangeboren biologische kenmerken in mens. De term maakt een binaire classificatie, man/vrouw, gebaseerd op fysieke en fysiologische karakteristieken, zoals voltooiing van chromosomen, hormonen en uitwendige genitaliën. Op grond van uiterlijke kenmerken wordt een baby direct na de geboorte ingedeeld bij het ene of andere geslacht.

Gender

Gender is de term die wordt gebruikt voor de psychologische eigenschappen en gedragskenmerken die worden toegeschreven aan mannen en vrouwen. Gender geeft sociaal geconstrueerde rollen, gedragingen, uitingen en identiteiten weer van jongens, meisjes, mannen, vrouwen of gender diverse personen. Het gaat er dus om hoe iemand zichzelf ziet en hoe de interactie plaats vindt met andere personen. Gender is niet gebonden aan een binaire divisie, het bestaat langs een continuüm. Geslachts- en genderidentiteit is het fundamentele besef van een individu man of vrouw te zijn, dus de mate waarin hij of zij zichzelf identificeert en accepteert. Dit kan veranderen in de loop van de tijd. Genderrollen zijn de eigenschappen, opvattingen en gedragingen die een samenleving of cultuur aan mannen en vrouwen voorschrijft. Het gaat hierbij over regels en voorschriften waarbij sekse een sterk sturende factor is. Sekserollen zijn ook cultuur-, religie-, tijd- en leeftijdsgebonden. Gender is dus niet het nieuwe woord voor sekse. Ook in de analyses mag gender niet binair worden geanalyseerd, maar moet langs een continuüm worden geanalyseerd die de mogelijkheid geeft aan te geven hoe mannelijk of vrouwelijk de persoon zich voelt ten opzichte van het bevraagde variabel.

Onderliggende mechanismen

Wat we weten over de onderliggende mechanismen van sekse- en genderverschillen is dat de hormoonhuishouden onderdeel uitmaakt van sekseverschillen. Sekseverschillen in pijnervaring ontstaan of beter gezegd nemen toe gedurende de pubertijd en vermeerderen zich bij vrouwen terwijl die bij mannen stabiliseert of gradueel vordert. De hormonen oestrogeen en progesteron fluctueren in tijd en intensiteit bij vrouwen gedurende de maandelijke cyclus. Ook zijn hormonale veranderingen gedurende de zwangerschap en bevalling van invloed op de pijnervaring. Zo ook na de menopauze als deze hormonen verminderen. Deze hormonen hebben dus een complex effect op pijn, omdat ze zowel pro- als anti-nociceptieve effecten hebben. Testosteron daarentegen heeft een anti-nociceptief effect en is van nature beschermend van nature, echter vermindert dit hormoon bij de man gradueel door de levensjaren heen.

Immuunsysteem

Preklinische modellen laten zien dat allodynie bij mannen zich kan ontwikkelen via een testosteron-afhankelijke gliale celroute, terwijl vrouwen een T-cel-afhankelijk mechanisme gebruiken. (Bron: Sorge RE, Totsch SK. Sekseverschillen in pijn. J Neurosci Res 2017;95(6):1271-1281.)

Momenteel wordt erkend dat het immuunsysteem een belangrijke rol speelt in de expressie, ontwikkeling en instandhouding van chronische pijn, en wij geloven dat het sekseverschil gebaseerd is op het functioneren van het immuunsysteem. Mannen en vrouwen vertonen verschillen in celpopulaties van het immuunsysteem in de periferie voor en na letsel, wat aangeboren verschillen in reactiviteit van het systeem suggereert. Bovendien spelen de traditionele geslachtshormonen een duidelijke rol in de verschuiving van het gebruik en functie van immuuncellen met testosteron-onderdrukkende pro-inflammatoire T-cellen en, mogelijk, een



verschuiving naar een afhankelijkheid van microglia om pro-inflammatoire reacties te mediëren.

De duidelijke sekseverschillen in de functie van het immuunsysteem hebben implicaties voor andere aandoeningen naast chronische pijn en moeten in overweging worden genomen bij de ontwikkeling van behandelingen en de preklinische studies die eraan ten grondslag liggen. [Sorge]

Mannelijkheid en vrouwelijkheid

De meningen lopen uiteen hoe mannelijkheid en vrouwelijkheid tot stand komt. Uit evolutionair perspectief zien we dat biologische verschillen het gedrag bepalen. In deze theorie is seksuele selectie de belangrijkste drijfveer.

In het sociaal-cognitieve perspectief wordt gesteld dat genderontwikkeling het resultaat is van sociale factoren. Het bekrachtigen en straffen van typisch en atypisch gedrag bij jongens en bij meisjes leidt tot genderontwikkeling en voorbeelden van ouders, familie, vriendjes en vriendinnetjes. Ook moeten we hier denken aan de media die het sekserolgedrag kan beïnvloeden en zowel de voorschriften als de regels die worden opgelegd uit de samenleving en cultuur.

Women relate, men report

Mannelijke patiënten communiceren meer in termen van oplossingen. Zij zijn zakelijker en vaker taakgericht. Ook zijn zij meestal minder geneigd te vertellen over de psychosociale context van hun klachten.

Vrouwelijke patiënten plaatsen de pijn meer in samenhang met bepaalde gebeurtenissen in hun leven, richten zich meer op de persoon met wie ze spreken en zijn vaker probleemgericht, met andere woorden: *'women relate, men report'*.

Chronische pijn

Chronische pijn is een van de meest prevalentie gezondheidsproblemen, waarmee een op de vijf Nederlanders kampt. Vrouwen zijn sterk oververtegenwoordigd onder de chronische pijnpatiënten. In veel voorkomende en prevalentie chronische pijnsyndromen is er een hoger percentage aan vrouwen, zoals hoofdpijn (ook migraine), lage rugpijn, nekpijn, knie-osteoartritis. Natuurlijk zijn er pijnsyndromen die meer voorkomen bij mannen, maar die komen in het algemeen in mindere mate voor, zoals bijvoorbeeld clusterhoofdpijn.

Resultaten onderzoek

Vrouwen hebben over het algemeen een hogere pijnintensiteit, pijn op meerdere locaties in het lichaam en langer klachten. Ook in de literatuur vinden we dat vrouwen meer depressie, angst en catastrofale gedachten tonen dan mannen.

In mijn onderzoek hebben we gekeken naar hoe bepaalde sociaal-culturele factoren invloed hebben op pijnuitkomsten voor mannen en vrouwen apart. De resultaten zijn:

- Hogere impact van sociaal-culturele factoren bij mannen als ze pijn rapporteren.
- Vrouwen in de hogere leeftijdscategorie catastroferen meer.
- Mannen rapporteren lagere pijnscores, minder psychische klachten en minder beperkingen in dagelijkse activiteiten wanneer ze een relatie hebben.

In een vierde studie hebben we gekeken naar de associatie tussen angstvermijding en pijnintensiteit. Dit hebben we apart geanalyseerd voor mannen en vrouwen. Eerst hebben we gekeken naar angstvermijdend gedrag bij intake, en daarna naar de associatie tussen beide factoren gedurende zes dagen lang met een speciale methode. Deze methode, waaraan 45 chronische pijnpatiënten hebben meegedaan, vroeg de patiënt meerdere malen per dag naar hun pijn-



intensiteit en angst-vermijndend gedrag.

De resultaten van dit onderzoek zijn:

- Mannen rapporteren hogere niveaus van angstvermijding bij aanvang.
- Bij vrouwen is er een verband tussen angstvermijding en pijnintensiteit.



Mevr. Henrike v.d. Hengel en mevr. Anita van Toor

Na de lezingen werden de dames Van den Hengel en Van Toor met bloemen hartelijk bedankt door mevr. Thomassen voor hun hulp bij de organisatie van deze dag.

Wij bedanken onze sponsors, die dit congres mede mogelijk hebben gemaakt

