

Richtlijn

Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1

Colofon

Richtlijn Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1

ISBN-10: 90-8523-124-8

ISBN-13: 978-90-8523-124-0

© 2006, Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen

Postbus 9696

3506 GR UTRECHT

Tel.: 030-2739696

Fax: 030-2739406

vra.artsennet.nl

© 2006, Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Postbus 20063

3502 LB UTRECHT

Tel.: 030-2823387

Fax: 030-2881853

www.anesthesiologie.nl

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn

E-mailadres: zuiden@zuidencomm.nl

www.richtlijnonline.nl



De richtlijn 'Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1' is mede totstandgekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: www.richtlijnonline.nl.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaars, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

De Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA) is de landelijke wetenschappelijke vereniging van medisch specialisten in de revalidatiegeneeskunde. De kernactiviteiten van een revalidatiearts zijn: diagnostiek, behandeling, advies en consultatie bij patiënten met functieverlies door ziekte, ongeval of een aangeboren aandoening. Revalidatiegeneeskundige behandeling heeft als doel het optimaliseren van functioneren op zowel sociaal als maatschappelijk niveau.

De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) is een vereniging van en voor anesthesiologen. Zij behartigt de belangen van haar leden en draagt bij aan een positief imago van de anesthesiologie en de anesthesiologen in ons land. De NVA staat voor een kwalitatief goede en doelmatige uitvoering van de anesthesiologie door het ontwikkelen en uitvoeren van beleid op het gebied van wetenschappelijk onderzoek, medische technologie, kwaliteitszorg en visitatie.

Richtlijn

Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1

Initiatief

Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

In samenwerking met:

Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlands Instituut voor Psychologen
Nederlandse Orthopaedische Vereniging
Nederlandse Vereniging ter Bestudering van Pijn Samenwerkingsverband Pijn disciplines
Nederlandse Vereniging van Neurochirurgen
Nederlandse Vereniging van Posttraumatische Dystrofie Patiënten
Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Ergotherapie
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde

Financiering

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	7
Overzicht van aanbevelingen	9
Algemene inleiding	15
Uitgangsvragen CRPS-I	21
Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1	25
1 Diagnostiek en epidemiologie/etiologie	29
1.1 Pathofysiologie	29
1.2 Diagnostiek	34
1.3 Aanvullende diagnostiek en kwantificering klinische symptomatologie	37
1.4 Epidemiologie	55
2 Medicamenteuze en invasieve behandeling	61
2.1 Medicamenteuze behandeling	61
2.2 Invasieve behandeling	75
3 Paramedische, revalidatiegeneeskundige en psychologische behandeling	83
3.1 Fysiotherapeutische behandeling	85
3.2 Ergotherapeutische behandeling	87
3.3 Revalidatiegeneeskundige behandeling	89
3.4 Invloed van psychologische factoren op het ontstaan en beloop van CRPS-I	90
4 Behandeling van kinderen met CRPS-I	95
4.1 Medicamenteuze en invasieve behandeling bij kinderen	95
4.2 Paramedische en psychologische behandeling bij kinderen	96
5 Communicatie, voorlichting en preventie	101
5.1 Communicatie en voorlichting	101
5.2 CRPS-I en werk	102
5.3 Preventie van CRPS-I	107
6 Toekomstig onderzoek en CRPS-I	113
Literatuur	115

Voor de 'evidence'-tabellen wordt verwezen naar: www.cbo.nl.

Bijlagen	133
1 Diagnostische criteria	133
2 Pijnladder	137
3 Fysiotherapeutisch behandelprotocol voor CRPS-I aan de bovenste extremiteit	138
4 Standaard Ergotherapie bij Complex Regionaal Pijn Syndroom type I van de bovenste extremiteit	139
5 Nomenclatuur	141
6 Gegevens Nederlandse Vereniging van Posttraumatische Dystrofie Patiënten	142

Samenstelling van de werkgroep

Kernredactie

- Prof. dr. J.H.B. Geertzen, revalidatiearts, Universitair Medisch Centrum Groningen, voorzitter
- Dr. R.S.G.M. Perez, coördinator onderzoek pijn & pijnbestrijding, Vrije Universiteit medisch centrum, Amsterdam, secretaris
- Dr. P.U. Dijkstra, fysiotherapeut/epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. M.A. Kemler, AIOS plastische chirurgie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand, arts, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, senior adviseur

Werkgroep

- Drs. T. Beems, neurochirurg, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Dr. H.R. van den Brink, reumatoloog, Medisch Centrum Alkmaar
- Drs. F. van Eijs, anesthesioloog, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
- Prof. dr. R.J.A. Goris, chirurg, emeritus hoogleraar Heelkunde
- Dr. W.A.J.J.M. Haagh, chirurg, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Dr. J.J. van Hilten, neuroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. F.J.P.M. Huygen, anesthesioloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Prof. dr. M. van Kleef, anesthesioloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Dr. L. van der Laan, chirurg, Amphiaziekenhuis, Breda
- Mw. dr. H.M. Oerlemans, senior beleidsmedewerker paramedisch onderzoek, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Dr. J. Patijn, neuroloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Dr. J.M. Ruijgrok, revalidatiearts, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Drs. F.G. Slebus, verzekeringsarts, Academisch Medisch Centrum, Coronel Instituut, Amsterdam
- Drs. S.D. Strackee, plastisch chirurg, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. dr. D. Tibboel, kinderarts, Erasmus Medisch Centrum - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
- Drs. P. Theuvenet, anesthesioloog, Medisch Centrum Alkmaar
- Mw. drs. I.L. Thomassen-Hilgersom, voorzitter Nederlandse Vereniging van Posttraumatische Dystrofie Patiënten, Nijmegen
- Dr. P.J.M. Veldman, chirurg, De Tjongerschans Ziekenhuis, Heerenveen
- Mw. drs. L.A.W. van de Ven-Stevens, ergotherapeut, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Dr. A.C.L.P.J. Verhoeven, bedrijfsarts, Academisch Medisch Centrum, Coronel Instituut, Amsterdam

- Mw. dr. G.J. Versteegen, psycholoog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Mw. drs. H. Wemekamp, huisarts, Amsterdam
- Drs. P.E. Zollinger, orthopedisch chirurg, Ziekenhuis Rivierenland, Tiel
- Prof. dr. W.W.A. Zuurmond, anesthesioloog, Vrije Universiteit medisch centrum, Amsterdam

Geraadpleegde deskundige

- Prof. dr. W. Kuis, kinderarts, Universitair Medisch Centrum – Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

Overzicht van aanbevelingen

Diagnostiek

- De klinische diagnose CRPS-I kan worden gesteld aan de hand van de criteria van Veldman et al. en de IASP. De voorkeur van de werkgroep voor de Nederlandse situatie gaat uit naar de criteria van Veldman et al. Voor wetenschappelijk onderzoek wordt geadviseerd de patiëntengroepen te beschrijven met de criteria van Veldman et al. en/of IASP en/of Bruhl et al.
- In de dagelijkse praktijk van de diagnostiek bij CRPS-I-patiënten hebben geen van de in dit hoofdstuk beschreven aanvullende diagnostische methoden een additieve diagnostische waarde voor de diagnose CRPS-I. Dit geldt voor: beeldvormende technieken (röntgendiagnostiek, MRI, functionele MRI, PET, SPECT, driefasen-botscan, botdichtheidsmetingen, indium-111-IgG-scans), algemeen bloedonderzoek (hematologie, chemie), specifiek bloedonderzoek (immuunparameters, neurotrope virustiters, ontstekingsparameters), huidonderzoek (ontstekingsparameters, histochemische markers), huidtemperatuur (absolute huidtemperatuurmetingen, thermografie), sympathische en sudomotorische functietests (laser-Doppler-fluxmetrie, 'computer-assisted' veneuzestuwingsplethysmografie, Resting Sweat Output, Thermoregulatory Sweat Test en Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test, sympathische huidrespons), neurofysiologisch onderzoek (zenuwgeleiding, elektromyografie, SSEP, transcraniale magnetische stimulatie, H-reflex, polysomnografie en magnetische encefalografie) en kwantitatieve sensorische tests.
- Bovenstaande conclusie geldt niet voor het algemeen bloedonderzoek en het neurofysiologische onderzoek als bij een patiënt een andere diagnose wordt vermoed.
- Onderzoeksmethoden die uitsluitend zijn ontwikkeld voor kwantificering en objectivering van klinische bevindingen bij CRPS-I-patiënten hebben géén additieve diagnostische waarde voor de diagnose CRPS-I als zodanig. Wel kunnen de onderzoeksmethoden belangrijk zijn binnen het kader van het voldoen aan CRPS-criteria en een parameter zijn voor het beloop in het kader van onderzoek. Dit geldt voor: absolute temperatuurmeting met een infraroodthermometer, Quantitative Sensory Testing, Resting Sweat Output, Thermoregulatory Sweat Test, Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test, sympathische huidrespons, volumetrie en vingerdiameter bij oedeem van de extremiteiten, visueel analoge schaal (VAS-pijn), Somscore op Stoornis Niveau, Vragenlijst Vaardigheden, Upper Limb Activity Monitor, Radboud Skills Test, Walking Stairs Questionnaire & Questionnaire Rising and Sitting Down en Foot Function Test.

Epidemiologie

- Bij de beslissing om een fixateur externe te gebruiken hoeft geen rekening te worden gehouden met een verhoogde kans op CRPS-I.

Medicamenteuze en invasieve behandeling

- Bij CRPS-I met pijnklachten is een subanesthetische dosis ketamine te overwegen. De werkgroep is van mening dat toediening van pijnmedicatie volgens de WHO-pijnladder tot en met stap 2 aan te bevelen is. Sterke opioïden dienen bij deze patiëntengroep niet te worden toegepast. Voorts beveelt de werkgroep aan meer onderzoek te verrichten naar het specifieke effect van pijnmedicatie bij CRPS-I.
- Bij patiënten met CRPS-I valt het gebruik van gabapentine te overwegen. Indien een proefperiode van acht weken geen duidelijke pijnklachtenreductie of vermindering van de allodynie en hyperesthesie oplevert, dient het medicijn te worden gestaakt.
- Indien bij CRPS-I aanvalsgewijze neuropathische pijn op de voorgrond staat, kan een proefbehandeling met carbamazepine, pregabaline of andere anti-epileptica worden overwogen.
- Indien er bij CRPS-I een continue neuropathische pijn aanwezig is, kan een proefbehandeling met amitriptyline of nortriptyline worden overwogen.
- Er is geen plaats voor de behandeling met capsaiïne bij de behandeling van CRPS-I.
- Bij patiënten die minder dan een jaar CRPS-I hebben, is DMSO (dimethylsulfoxide)-crème 50% 5 dd (lokaal op de huid te appliceren) gedurende drie maanden aan te bevelen.
- Bij patiënten die langer dan een jaar CRPS-I hebben, kan een proefbehandeling met DMSO-crème 5 dd lokaal gedurende een maand worden overwogen. Bestaat er een gunstig effect, dan kan de behandeling gedurende drie maanden worden gecontinueerd.
- Bij patiënten met CRPS-I met een primaire koude huidtemperatuur kan N-acetylcysteïne 3 dd 600 mg gedurende drie maanden worden overwogen.
- Totdat in onderzoeksverband is bewezen dat mannitol effect heeft op het verminderen van oedeem, is de werkgroep van mening dat de behandeling met mannitol slechts in onderzoeksverband dient plaats te vinden.
- De werkgroepleden adviseren in geval van dystonie, myoclonieën of spierspasmen bij patiënten met CRPS-I een behandeling te starten met 1) oraal baclofen volgens standaard-opbouwschema, 2) diazepam of clonazepam, op geleide van effect en bijwerkingen langzaam titreren.
- De werkgroep is van mening dat er geen plaats is voor de behandeling met botulinetoxine bij CRPS-I-patiënten met dystonie.
- Er is geen plaats voor behandeling met intrathecale baclofen (ITB) bij patiënten met CRPS-I. Intrathecale baclofen kan uitsluitend worden overwogen bij patiënten met CRPS-I indien dystonie op de voorgrond staat en conventionele therapie geen effect heeft gehad. De behandeling dient te worden uitgevoerd in onderzoeksverband.
- Er is geen plaats voor routinematige behandeling met corticosteroiden bij CRPS-I-patiënten.
- De werkgroep is van mening dat op basis van tegenstrijdige onderzoeksresultaten geen eenduidig advies over de behandeling van calcitonine bij patiënten met CRPS-I kan worden gegeven.
- Gezien de beperkte ervaring lijkt het geven van bisfosfonaten bij CRPS-I-patiënten voorlopig alleen in onderzoeksverband te overwegen.

- Bij patiënten met een koude CRPS-I kan een calciuminstroomblokker worden voorgeschreven. Een week na behandeling moet het effect hiervan worden geëvalueerd. Bij uitblijven van effect moet deze therapie worden gestaakt.
- Er is geen plaats voor de behandeling met intraveneuze sympathicusblokkaden bij patiënten met CRPS-I.
- Het intraveneus toedienen van 10-20 mg ketanserine kan worden overwogen bij de behandeling van CRPS-I-patiënten.
- Het routinematig intraveneus toedienen van reserpine, droperidol en atropine wordt niet aanbevolen bij CRPS-I-patiënten.
- Bij patiënten met een koude CRPS-I die niet voldoende reageren op vaatverwijdende medicatie, kan een percutane sympathicusblokkade met lokale anesthetica worden overwogen. Een definitieve sympathicusblokkade met radiofrequente laesies, fenol of alcohol kan worden overwogen in onderzoeksverband, als een proefblokkade succesvol is geweest.
- Pijnbestrijding met ruggenmergstimulatie bij nauwkeurig geselecteerde, chronisch CRPS-I-patiënten die niet hebben gereageerd op overige therapieën, is verantwoord. Toepassing van ruggenmergstimulatie bij overige CRPS-I-patiënten dient bij voorkeur plaats te vinden in onderzoeksverband.
- Amputatie kan bij CRPS-I-patiënten alleen worden overwogen in een gespecialiseerd centrum bij ernstig recidiverende infecties en bij ernstige functiestoornissen om de kwaliteit van leven te verbeteren.
- Grote terughoudendheid moet worden betracht bij de toepassing van een operatieve sympathectomie voor pijnbestrijding bij CRPS-I. Om effectiviteit en potentiële risico's in kaart te brengen dient de behandeling in onderzoeksverband plaats te vinden.

Paramedische, revalidatiegeneeskundige en psychologische behandeling

- Het is aan te bevelen fysiotherapeutische behandeling, waarbij functioneel herstel centraal staat, in een zo vroeg mogelijke fase van CRPS-I te starten.
- TENS (transcutane elektrische zenuwstimulatie) kan zonder risico als aanvullende therapie worden geprobeerd bij CRPS-I-patiënten. Het is alleen zinvol de behandeling te continueren als deze als werkzaam wordt ervaren.
- De werkgroep beveelt aan patiënten met CRPS-I aan de bovenste extremiteit te verwijzen voor ergotherapeutische behandeling.
- Als er diverse behandelaars gelijktijdig bij de behandeling van CRPS-I-patiënten zijn betrokken, is het wenselijk dat er één behandelaar optreedt als 'case-manager'.
- De werkgroep adviseert bij CRPS-I een psycholoog te consulteren indien de behandelaar een discrepantie vaststelt tussen objectieveerbare klachten en het (pijn)gedrag van de patiënt, stagnatie in de (somatische) behandeling optreedt, de lijdensdruk ten gevolge van de klachten hoog is, of als de patiënt er zelf om vraagt.

Behandeling van kinderen met CRPS-I

- De werkgroep is van mening dat nader onderzoek noodzakelijk is om de effecten van medicamenteuze en invasieve interventies bij kinderen met CRPS-I in kaart te brengen. Voorzichtigheid is geboden bij het toepassen van in deze richtlijn beschreven behandelingen bij kinderen. Bijzondere aandacht dient hierbij uit te gaan naar dosering en (medische) begeleiding van het kind.
- De werkgroep adviseert kinderen met CRPS-I fysiotherapeutisch te behandelen.
- De werkgroep adviseert bij multidisciplinaire behandeling van kinderen met CRPS-I ook ergotherapie op te nemen.
- Psychologische diagnostiek en behandeling bij kinderen met CRPS-I moet bij voorkeur worden uitgevoerd door een kinder- en jeugdpsycholoog.

Communicatie, voorlichting en preventie

- De werkgroep is van mening dat alle artsen en hulpverleners tijdens alle consulten met patiënten met CRPS-I actief moeten informeren en moeten luisteren naar lichamelijke klachten, gedrag en sociale factoren, en gericht en gedoseerd voorlichting dienen te geven.
- Schriftelijke informatie wordt gegeven ter ondersteuning van de mondelinge voorlichting door de hulpverlener en mag niet als vervanging daarvan dienen.
- De bedrijfsarts beoordeelt of en welke werkplekaanpassingen of organisatorische maatregelen noodzakelijk zijn om de patiënt met CRPS-I in staat te stellen op een medisch gezien verantwoorde manier deel te nemen aan het arbeidsproces (afweging van belasting en belastbaarheid).
- De werkgroep beveelt aan de diagnose Complex Regionaal Pijn Syndroom type I (met de neventermen ‘atrofie van Sudeck’ en ‘posttraumatische dystrofie’) op te nemen in het Classificatiesysteem voor Arbo en Sociale Verzekeringen onder ‘Ziekten van het zenuwstelsel’.
- Als bij CRPS-I-patiënten een tijdcontingente benadering niet mogelijk blijkt of als onvoldoende informatie beschikbaar is om de belastbaarheid te kunnen beoordelen, consulteert de bedrijfsarts de behandelend collega.
- Om de kans op het ontstaan van CRPS-I bij polsfracturen bij volwassenen te verkleinen, dient men te overwegen 500 mg vitamine C per dag per os voor te schrijven gedurende 50 dagen.
- Perioperatieve toepassing van intraveneus guanethidine wordt niet geadviseerd voor de primaire preventie van CRPS-I.
- Perioperatieve toediening van calcitonine subcutaan wordt niet geadviseerd voor de primaire preventie van CRPS-I.
- Timing van de chirurgie: Het verdient aanbeveling te wachten met een chirurgische ingreep aan de (voorheen) aangedane extremiteit totdat de symptomen en verschijnselen van CRPS-I nagenoeg verdwenen zijn. Dit geldt niet indien de operatie tot doel heeft een mogelijk onderhoudende factor voor de CRPS-I weg te nemen.
- Het wordt aanbevolen de operatieduur en het gebruik van bloedleegte te minimaliseren.
- Adequate pre-, per- en postoperatieve pijnbestrijding wordt aanbevolen.

- Perioperatieve blokkaden van het ganglion stellatum of *i.v.* regionale blokkaden met clonidine 1 µg/kg (en niet guanethidine) kunnen worden overwogen bij chirurgie aan de bovenste extremiteit bij patiënten met doorgemaakte CRPS-I.
- Het gebruik van regionale anesthesie met sympathicolytisch effect (epidurale/spinale analgesie, plexus brachialis-blokkade), al dan niet gecombineerd met algehele anesthesie, kan worden overwogen bij operaties bij patiënten met doorgemaakte CRPS-I.
- Het gebruik van calcitonine perioperatief kan worden overwogen ter secundaire preventie van CRPS-I.
- Het gebruik van perioperatieve mannitol ter voorkoming van CRPS-I wordt niet aanbevolen.

Algemene inleiding

Aanleiding

Jaarlijks komen er in Nederland naar schatting tussen de 5.000 en 8.000 nieuwe patiënten met Complex Regionaal Pijn Syndroom type I (CRPS-I) bij. Concrete epidemiologische cijfers over incidentie en prevalentie ontbreken echter. Deze aandoening vereist doorgaans een langdurige, intensieve medische begeleiding en vormt daarmee een aanzienlijke belasting voor de beschikbare budgetten. Geschat wordt dat 20% van de patiënten na een doorgemaakte CRPS-I de gebruikelijke (maatschappelijke) rol in het dagelijks leven niet meer kan vervullen, daarmee bijdragend aan de huidige discussie over arbeidsverlies en arbeidsongeschiktheidsuitkeringen. Ook heeft de aandoening een belangrijke impact op de kwaliteit van leven van deze patiënten.

Aangezien er in Nederland nog geen overeenstemming bestaat over de diagnostiek en de te volgen strategie inzake behandeling van CRPS-I, leidt dit veelal tot onderbehandeling of soms overbehandeling van de klacht. Diverse sets diagnostische criteria worden naast elkaar gehanteerd en er worden veel verschillende therapieën bij deze patiëntengroep toegepast, waarvan voor sommigen de effectiviteit ter discussie staat. Zowel nationaal als internationaal vindt er discussie plaats over de diagnostische criteria en de te volgen behandelstrategie voor CRPS-I.

De complexiteit van deze problematiek, de betrokkenheid van diverse disciplines bij de behandeling en de gevolgen voor het psychosociaal functioneren maken een duidelijke uniforme richtlijn, waarmee tevens eenduidiger voorlichting aan de patiënt kan worden gegeven, noodzakelijk.

Tevens sluit de richtlijnontwikkeling aan op problematiek rondom vergoeding van verschillende interventies voor CRPS-I.

Bovengenoemde overwegingen waren voor de Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen en de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie aanleiding een multidisciplinaire, 'evidence-based' richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij CRPS-I. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO verleende hierbij methodologische expertise.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch, paramedisch en psychologisch handelen. Er wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is voor patiënten met CRPS-I. De richtlijn geeft aanbevelingen voor de diagnostiek, behandeling, nazorg, follow-up en voorlichting en begeleiding van kinderen en volwassen patiënten met CRPS-I.

De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook worden aanknopingspunten geboden voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Specifieke doelen van deze richtlijn voor CRPS-I zijn het verkrijgen van uniformiteit met betrekking tot de diagnostiek en behandeling in de diverse centra en het definiëren van de kaders waarbinnen de multidisciplinaire zorg van patiënten met CRPS-I dient plaats te vinden. In het bijzonder zal worden ingegaan op de indicaties voor behandeling van de klachten en de rol van de verschillende medische en paramedische disciplines daarin.

De ontwikkeling van een richtlijn zal tevens leiden tot verbeterde communicatie tussen behandelaars en toename van de evaluatiemogelijkheden voor behandelvormen en behandelingseffecten.

Doelgroep

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die bij de behandeling van patiënten met CRPS-I betrokken zijn, zoals: huisartsen, revalidatieartsen, reumatologen, anesthesiologen, neurologen, kinderartsen, chirurgen, neurochirurgen, plastisch chirurgen, orthopedisch chirurgen, bedrijfsartsen, verzekeringsartsen, psychologen, fysiotherapeuten en ergotherapeuten.

Probleemomschrijving en uitgangsvragen

De multidisciplinaire commissie die de richtlijn heeft samengesteld, heeft een aantal uitgangsvragen geformuleerd (zie *pag. 21-23*) die de problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en begeleidingsbeleid van patiënten met CRPS-I omschrijven.

Hierbij zijn beschreven: de incidentie, de pathogenese, de symptomatologie en factoren die het verdere beloop beïnvloeden, de diagnostiek en behandelingsmogelijkheden met hun effectiviteit en invloed op de kwaliteit van leven. Tevens is ook in diverse hoofdstukken vastgelegd wat thans wenselijk is bij de psychosociale begeleiding van patiënten met deze aandoening. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. De richtlijn beoogt dus niet volledig te zijn. Daarnaast zijn enkele richtinggevende hoofdstukken opgenomen. Alternatieve geneeswijzen werden in deze richtlijn niet meegenomen.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in het najaar van 2003 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met CRPS-I betrokken medische en paramedische disciplines, epidemiologen, een vertegenwoordiger van de Nederlandse Vereniging van Posttraumatische Dystrofie Patiënten en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (zie *Samenstelling van de werkgroep*). Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding al dan niet in academische achtergrond. Een map met verklaringen van werkgroepleden over mogelijke financiële belangenverstrengeling ligt ter inzage bij het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Er zijn geen bijzondere vormen van belangenverstrengeling gemeld.

Werkwijze van de werkgroep

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers van relevante disciplines. Daarnaast zorgde een kernredactie, bestaande uit de voorzitter, de secretaris en de adviseur van het CBO en de werkgroepleden dr. P.U. Dijkstra en dr. M.A. Kemler, voor de coördinatie en onderlinge afstemming van de subgroepen. De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer twee jaar gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De werkgroepleden schreven afzonderlijk of in de subgroepen teksten die tijdens plenaire vergaderingen werden besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. De voltallige werkgroep is tienmaal bijeen geweest om de resultaten van de subgroepen in onderling verband te bespreken. De teksten van de subgroepen zijn door de kernredactie samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Deze werd op 7 oktober 2005 op een landelijke richtlijn-bijeenkomst gepresenteerd voor commentaar. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn door de voltallige werkgroep vastgesteld en ter autorisatie naar de relevante beroepsverenigingen gestuurd.

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline, Embase, Cinahl en Psychinfo. Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Engels, Duits, Frans, Italiaans en Nederlands. Daarnaast werden ook handmatige zoekacties verricht en ook werden artikelen geselecteerd uit referentielijsten van reeds gevonden artikelen. Tevens werden recente richtlijnen aangaande CRPS-I geraadpleegd. Er werd gezocht vanaf 1980 tot juni 2004. Daarnaast werden enkele artikelen meegenomen die na deze datum zijn verschenen. Als trefwoorden voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt: Reflex-Sympathetic-Dystrophy, Complex-Regional-Pain-Syndromes; reflex sympathetic dystrophy; Sudecks atrophy; algodystrophy; posttraumatic dystrophy als MESH (Medical Subject Heading)-term en als vrij tekstwoord. Belangrijke selectiecriteria hierbij waren: vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht, zoals meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials (RCT's) en controlled trials (CT's). Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiëntcontroleonderzoeken of niet-vergelijkend onderzoek. Belangrijke criteria waren verder: voldoende omvang, voldoende follow-up, selectiebias voldoende uitgesloten en of het gevonden resultaat vertaalbaar is naar de Nederlandse situatie.

De kwaliteit van deze artikelen werd door de werkgroepleden beoordeeld aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsformulieren. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De artikelen werden vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de volgende indeling is gebruikt.

Tabel 1 Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie:	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblindgecontroleerde onderzoeken) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende diagnostiek:	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipelen, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijskracht	
1	ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2;
2	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

De beschrijving en beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje *Wetenschappelijke onderbouwing*. Het wetenschappelijk bewijs is samengevat in een *Conclusie*. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd, staat bij de conclusie vermeld met de *Mate van bewijs*.

De beschrijving en beoordeling van de artikelen wordt tevens per onderwerp samengevat in een 'evidence'-tabel. De 'evidence'-tabellen zijn niet opgenomen in de gedrukte versie van de richtlijn, ze zijn te vinden op de website van het CBO: www.cbo.nl.

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de *Conclusie*. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zo veel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid naar alle algemene en academische ziekenhuizen en naar alle relevante wetenschappelijke verenigingen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, en zal in verschillende vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Daarnaast wordt de integrale tekst van de richtlijn op de CBO-website geplaatst. Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zal de werkgroep in een volgende stap een implementatieplan opstellen en een lijst van indicatoren ontwikkelen aan de hand waarvan de implementatie kan worden gemeten. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren.

De richtlijn wordt getoetst bij de eindgebruiker in de verschillende regio's en wetenschappelijke verenigingen, waarbij ook visitaties zullen worden georganiseerd.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Als van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

Herziening

De richtlijn zal jaarlijks worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door een nog samen te stellen multidisciplinaire commissie. De Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen en de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie zullen als eerstverantwoordelijke van de huidige richtlijn de voorzitter leveren voor deze multidisciplinaire commissie. De commissie draagt de verantwoordelijkheid om tussentijdse peilingen bij de beroepsgroepen te verrichten naar behoefte voor herziening(en) van de huidige richtlijn. Bij essentiële ontwikkelingen kan in overleg met het CBO worden besloten om tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. Uiterlijk in 2010 zal de commissie een nieuwe multidisciplinaire werkgroep installeren voor een volledig herziene versie van de richtlijn.

Uitgangsvragen CRPS-I

Diagnostiek en epidemiologie

Diagnostiek

- Hoe wordt de diagnose CRPS-I gesteld?
- Is CRPS-I een louter klinische diagnose?
- Is er een indicatie nodig voor het verrichten van aanvullend onderzoek bij CRPS-I?

Epidemiologie

- Wat is de incidentie van CRPS-I?
- Zijn er predisponerende factoren aan te wijzen bij het ontstaan van CRPS-I?
- Zijn er subgroepen te onderscheiden binnen CRPS-I?
- Wanneer wordt een patiënt als genezen beschouwd?
- Wanneer is er sprake van een recidief van CRPS-I?

Beloop

- Zijn er ernstcategorieën te onderscheiden?
- Zijn er stageringen in het beloop van de klacht te onderscheiden?
- Wat is het natuurlijk beloop van de klacht?
- Welke prognostische factoren zijn van invloed op het beloop van de klacht?
- Welke parameters/meetinstrumenten worden gebruikt om de patiënten te volgen?

Medicamenteuze en invasieve behandeling

Medicamenteuze behandeling

- Welke medicamenteuze behandelingen zijn beschikbaar (onder te verdelen in 'scavengers', calciumantagonisten, paracetamol/NSAID's/opioïden, antidepressiva/anti-epileptica, anesthetica/spierrelaxantia, enzovoort)?
- Wat is de mate van bewijs voor deze medicamenteuze behandelingen?
- Wat is de plaats van deze medicamenteuze behandelingen binnen het behandelingspectrum voor CRPS-I?
- Worden er specifieke eisen gesteld aan de medicamenteuze behandeling van (jonge) kinderen met CRPS-I?

Invasieve behandelingen

- Welke invasieve behandelingen zijn beschikbaar voor CRPS-I (onder te verdelen in blokkadetechnieken, intrathecale behandelingen, ruggenmergstimulatie, lokale infiltraties, enzovoort)?
- Wat is de mate van bewijs voor deze invasieve interventies?

- Wat is de plaats van deze invasieve behandelingen binnen het behandelspectrum voor CRPS-I?
- Is er een indicatie voor chirurgisch ingrijpen bij CRPS-I?
- Welke chirurgische ingrepen zijn beschikbaar voor CRPS-I en wat is de mate van bewijs voor deze interventies?
- Is er een indicatie voor het uitvoeren van amputaties bij CRPS-I?
- Wat is de plaats van deze specifiek chirurgische ingrepen binnen het behandelspectrum voor CRPS-I?
- Worden er specifieke eisen gesteld aan de invasieve behandeling van (jonge) kinderen met CRPS-I?

Algemeen

- Zijn er contra-indicaties voor de diverse behandelingen?
- Wat is de kosteneffectiviteit van de diverse behandelingsmogelijkheden?

Paramedische, revalidatiegeneeskundige en psychologische behandeling

Paramedische en revalidatiegeneeskundige behandeling

- Welke fysiotherapeutische, ergotherapeutische en revalidatiegeneeskundige behandelingen zijn beschikbaar?
- Wat is de mate van bewijs voor deze interventies?
- Wat is de plaats van deze behandelingen binnen het behandelspectrum voor CRPS-I?
- Worden er specifieke eisen gesteld aan de fysiotherapeutische behandeling van (jonge) kinderen met CRPS-I?

Psychologische behandeling

- Welke psychologische behandelingen zijn beschikbaar voor CRPS-I?
- Wat is de mate van bewijs voor deze behandelingen?
- Wat is de plaats van deze psychologische behandelingen binnen het behandelspectrum voor CRPS-I?
- Worden er specifieke eisen gesteld aan de psychologische behandeling van (jonge) kinderen met CRPS-I?

Algemeen

- Zijn er contra-indicaties voor de behandelingen?
- Wat is de kosteneffectiviteit van de diverse behandelingsmogelijkheden?

Communicatie en voorlichting

- Welke algemene richtlijnen kunnen aan CRPS-I-patiënten en hun omgeving worden verstrekt (begeleiding, belastbaarheid, werk en werkhervatting)?
- Wat is de plaats van voorlichting binnen de behandeling van CRPS-I (voorkomen van verergering)?

Preventie

- Welke preventieve maatregelen zijn beschikbaar ter voorkoming van CRPS-I (na trauma, pre- en perioperatief)?
- Wat is de mate van bewijs voor deze maatregelen?
- Wat is de plaats van deze maatregelen binnen het behandelspectrum voor CRPS-I?

Implementatie richtlijn

- Hoe wordt de implementatie van de richtlijn gewaarborgd (voorlichting patiënt, behandelaar, beroepsverenigingen; via welke media)?
- Is er een beslisboom c.q. 'flowchart' voor de keuze van behandelingen op te stellen als leidraad voor de behandelaar?

Complex Regionaal Pijn Syndroom type I

Complex Regionaal Pijn Syndroom type I (CRPS-I) is een aandoening die zowel patiënten als hulpverleners voor veel problemen plaatst. De aandoening ontstaat veelal aan een arm of been, meestal als gevolg van een doorgemaakt trauma, en wordt gekenmerkt door een combinatie van autonome, sensorische en vasomotorische verschijnselen. Pijn, temperatuurverschil, bewegingsbeperking, kleurverandering, hyperesthesie, hyperalgesie, hyperpathie, tremor, onwillekeurige bewegingen, spierspasmen, paresen, pseudoparalysen, huid-, spieren botatrofie, hyperhidrose en veranderingen in haar- en nagelgroei worden bij dit ziektebeeld gemeld (*tabel 1*).¹ Veel is nog onbekend over deze aandoening, die wordt gekenmerkt door een grote diversiteit van verschijningsvormen en evenzovele behandelingsmethoden.

Tabel 1 Percentage patiënten met CRPS-I met verschijnselen onderverdeeld naar duur van de aandoening

	0-2 maanden	2-6 maanden	6-12 maanden	> 12 maanden
Pijn	92	88	97	97
Kleurverschil	97	96	90	84
Oedeem	86	80	61	55
Temperatuurverschil	98	91	89	91
Bewegingsbeperking	90	90	88	83
Toename klachten bij belasten	87	95	96	97
Hyperalgesie	69	75	72	85
Hyperpathie	69	79	79	81
Coördinatieproblemen	53	47	55	61
Tremor	54	44	48	50
Onwillekeurige bewegingen	19	24	44	47
Spierspasmen	11	13	27	42
Parese	98	93	91	97
Pseudoparese	16	7	15	26
Huidatrofie	38	37	74	44
Nagelatrofie	15	23	28	36
Spieratrofie	40	50	56	67
Botatrofie	7	41	48	52
Hyperhidrose	57	56	42	40
Veranderde haargroei	54	56	42	40
Veranderde nagelgroei	58	60	59	52

Uit: Veldman et al. 1993.¹

De wijze waarop het syndroom werd beschreven, is in de loop der jaren aan verandering onderhevig geweest. Ongeveer 72 verschillende benamingen zijn in de literatuur te vinden; de bekendste hiervan zijn Sudeckse dystrofie, posttraumatische dystrofie en sympathische reflexdystrofie.² Aan de hand van deze laatste benaming kan de discussie rondom één van de problemen die bij CRPS-I spelen, worden geïllustreerd: het ontbreken van een eenduidig pathofysiologisch mechanisme (zie ook *paragraaf 1.1* over pathofysiologie). De term sympathische reflexdystrofie (SRD) verwijst naar de vooronderstelling dat na een trauma het orthosympathisch zenuwstelsel een verhoogde activiteit zou vertonen ten gevolge van beschadiging van sensorische zenuwen.³ Deze theorie is recentelijk ter discussie komen te staan, vanwege aanwijzingen voor een verlaagde activiteit van het sympathisch zenuwstelsel.⁴⁻⁶ Naar aanleiding daarvan werd, in een consensusconferentie onder auspiciën van de International Association for the Study of Pain (IASP), voorgesteld de descriptieve term Complex Regionaal Pijn Syndroom te hanteren. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen CRPS type I, voorheen SRD, en type II, als een zenuwlaesie kan worden aangetoond (voorheen causalgie genoemd).^{7,8}

De meest recente definitie van de IASP van de klacht luidt als volgt:

‘Complex Regionaal Pijn Syndroom is een verzameling van lokaal optredende pijnlijke condities volgend op een trauma, die zich met name distaal uitend en in ernst en duur het verwachte klinisch beloop van het oorspronkelijke trauma overtreffen, veelal resulterend in een aanzienlijke beperking van de motoriek, daarbij gekenmerkt door een variabele progressie in de loop van de tijd.’⁸

Er bestaat veel discussie over de diagnostische criteria voor CRPS-I (zie *paragraaf 1.2* over diagnostiek). Het ontbreken van een objectieve klinische test, maar ook het ontbreken van een eenduidig pathofysiologisch mechanisme van CRPS-I draagt bij aan de discussie.

Als gevolg van de huidige criteria voor CRPS-I is het ook moeilijk vast te stellen wanneer iemand genezen is. Het is mogelijk dat een patiënt niet meer voldoet aan de criteria van CRPS-I, maar nog wel de restklachten heeft van een doorgemaakte CRPS-I.

Het gebrek aan eenduidige diagnostische criteria, alsmede het beperkte onderscheidend vermogen van de huidige diagnostische criteria, dragen ertoe bij dat CRPS-I lastig af te grenzen is van aandoeningen met vergelijkbare verschijnselen (zie *tabel 2*). Om deze reden is ervoor gekozen de beschrijving van de diagnostiek vooraf te laten gaan aan de beschrijving van de epidemiologie.

Een bijzondere plaats neemt het zogenoemde schouder-handsyndroom (SHS) in, optredend bij een hemiplegie.^{9,10} Hoewel voor SHS afzonderlijke diagnosecriteria bestaan, wordt dit syndroom ook wel als vorm van CRPS-I gezien. Aangezien veel van de verschijnselen bij SHS naar de mening van de werkgroep samenhangen met de hemiplegie, is dit syndroom in deze richtlijn buiten beschouwing gelaten.

Tabel 2 Differentiaaldiagnosen

Infecties
‘Entrapment’-syndromen (CTS)
Costoclaviculair compressiesyndroom (CCCS)
Compartimentsyndromen
Trombose
Reuma
Lymfoedeem
Conversie/automutilatie
‘Dis-/non-use’

Verschiedende behandelingen voor CRPS-I zijn beschreven. Het aantal methodologisch sterke onderzoeken naar de effecten van de verschillende behandelingen is echter beperkt. Opgemerkt dient te worden dat het merendeel van de onderzoeken is uitgevoerd bij patiënten in een vroegtijdig stadium van de klacht. Men dient zorgvuldig om te gaan met het toepassen van deze resultaten bij patiënten in latere stadia van de klacht. Grofweg kan de behandeling van CRPS-I bestaan uit medicamenteuze en/of invasieve medische behandeling, paramedische en psychologische behandeling. Er zijn aanwijzingen dat een vroege diagnose en het vroegtijdig starten met de behandeling van CRPS-I tot een grotere afname van klachten leiden dan een latere start.¹¹ Informatie over preventieve maatregelen ter voorkoming van CRPS-I is beperkt. Het multidimensionale karakter van CRPS-I en het feit dat effecten van de meeste behandelingen voor CRPS-I in combinatie met andere behandelingen zijn onderzocht, onderschrijven een multidisciplinaire behandeling bij zowel volwassenen als kinderen. Het is wenselijk dat bij multidisciplinaire behandeling één behandelaar optreedt als ‘case-manager’. Concrete bewijzen voor de (meer)waarde van multidisciplinaire behandeling van CRPS-I ontbreken echter. Een belangrijk onderdeel van de behandeling van CRPS-I is de voorlichting aan de patiënt en zijn/haar omgeving. Hier wordt in *hoofdstuk 4* verder op ingegaan. Een belangrijke rol bij de voorlichting aan de patiënt speelt de Nederlandse Vereniging van Posttraumatische Dystrofie Patiënten. Verwijzingen naar deze vereniging vindt u in *bijlage 6*. De verschillende behandelingsvormen zoals in deze richtlijn besproken, zijn samengevat in een stroomschema. Hierin wordt ook een mogelijke behandelsequentie voorgesteld. Ook voor dit stroomschema geldt dat de waarde hiervan nog niet wetenschappelijk is vastgesteld.

Hoofdstuk 1

Diagnostiek en epidemiologie/etiologie

1.1 Pathofysiologie

Inleiding

Over de pathofysiologie van CRPS-I is nog niet veel bekend. De onderzoeken zijn meestal observationeel. Het betreft doorgaans onderzoeken bij kleine aantallen patiënten waarbij slechts in enkele gevallen sprake is van een controlegroep. De conclusies van de onderzoeken zijn niet altijd de directe waarneming, maar vaak interpretaties van de waarneming door de onderzoekers. Er is geen instrument voorhanden binnen de EBRO-methodiek ter beoordeling van deze onderzoeken. Er kan onderscheid worden gemaakt in perifeer afferente, efferente en centrale mechanismen die een rol spelen bij het tot stand komen c.q. onderhouden van het ziektebeeld. Tot nu toe is er geen eenduidige verklaring voor de wijze waarop deze verschillende mechanismen met elkaar zijn verbonden.

Perifeer afferent

Er zijn aanwijzingen voor mogelijke betrokkenheid van een aantal perifeer afferente mechanismen bij de pathofysiologie van CRPS-I. Er zijn aanwijzingen voor een inflammatoir proces, een neuro-inflammatoir proces en weefselhypoxie. Ook zijn er anatomische veranderingen vastgesteld bij CRPS-I-patiënten. Als een (neuro-)inflammatoir proces een rol speelt, kan een immunologische predispositie een rol spelen. Er zijn aanwijzingen voor een immunologische verworven en/of genetische vatbaarheid bij het ontstaan van CRPS-I.

Inflammatie

Voor een inflammatoir proces bij CRPS-I bestaat er een aantal argumenten voor en tegen. Bij CRPS-I-patiënten zijn stoornissen in het hoogenergetisch fosfaatmetabolisme aangetoond met behulp van ^{31}P -NMR-spectroscopie. Dit kan worden veroorzaakt door cellulaire hypoxie of een verminderde zuurstofextractie. Dit fenomeen wordt ook gezien bij inflammatoire processen en kan een aanwijzing zijn voor een inflammatoir proces bij CRPS-I.¹² Een scintigrafisch onderzoek bij CRPS-I-patiënten toont vasculaire lekkage van macromoleculen. Ook dit kan een aanwijzing zijn voor een inflammatoir proces.¹³ In bloed van CRPS-I-patiënten kan echter geen activatie van het immuunsysteem worden vastgesteld.¹⁴ In bloedplasma werden geen verschillen in de concentraties van de cytokinen IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10 en TNF-alfa vastgesteld tussen patiënten met CRPS-I en gezonde proefpersonen.¹⁵ Deze observaties pleiten tegen een inflammatoir proces. Meer lokaal worden in vocht uit kunstmatig op de huid gemaakte blaren significant verhoogde concentraties IL-6 en TNF-alfa in de CRPS-I-aangedane extremiteit aangetroffen in vergelijking met een niet-aangedane extremiteit.¹⁶ Tryptase is ook significant verhoogd in blaarvocht in de CRPS-I-aangedane extremiteit in

vergelijking met een niet-aangedane extremiteit. Dit zijn aanwijzingen voor mestcelactiviteit, hetgeen weer wijst in de richting van een inflammatoir proces.¹⁷

Neuro-inflammatie

Er zijn aanwijzingen voor een neuro-inflammatoir proces bij CRPS-I. De concentraties van bradykinine, neuropeptide Y, Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) en vasoactief intestinaal peptide in bloed zijn verhoogd bij patiënten met CRPS-I in vergelijking met gezonde controlepersonen.¹⁸ Transcutane elektrostimulatie geeft eiwitextravasatie bij CRPS-I-patiënten, maar niet bij controlepersonen.¹⁹ Bij acuut CRPS-I is er een toename in de concentraties van CGRP.²⁰ Er is een Substance-P-geïnduceerde eiwitextravasatie bij CRPS-I-patiënten. Dit is niet het geval bij gezonde controlepersonen. Dit alles ondersteunt de theorie dat neurogene inflammatie mogelijk een rol speelt in de initiatie van CRPS-I.²¹ Substance P en neurokinine A en B hebben daarentegen een gelijke concentratie bij CRPS-I-patiënten in vergelijking met gezonde vrijwilligers.²²

Weefselhypoxie

Er zijn onderzoeksresultaten die wijzen op weefselhypoxie bij CRPS-I. Bij CRPS-I-patiënten is er in vergelijking met controlepersonen een hyperalgesie voor vloeistoffen met een lage pH. Dit geldt niet alleen voor de huid, maar ook voor diepere somatische structuren.²³ Bij CRPS-I-patiënten is er in vergelijking met controlepersonen een verhoogd huidlactaatgehalte. Dit suggereert een toename van anaërobe glycolyse als gevolg van chronische weefselhypoxie.²⁴ De capillaire hemoglobine-oxygenatie van de huid is normaal bij controlepersonen, afgenomen in de aangedane extremiteit na een operatieve ingreep, en afgenomen in de aangedane en controle-extremiteit bij CRPS-I. Dit suggereert hypoxie van de huid bij CRPS-I-patiënten. Een verminderde doorbloeding met als gevolg een verminderde voedingstoestand in een aangedane extremiteit kan een factor zijn die bijdraagt tot atrofie en ulceratie.²⁵

Anatomische veranderingen

Er zijn twee onderzoeken naar anatomische veranderingen bij CRPS-I. Bij chronisch CRPS-I zijn de efferente zenuwvezels histologisch niet aangedaan, van de afferente vezels zijn alleen de C-vezels aangedaan. Skeletspieren tonen een variëteit van histopathologische veranderingen, waarbij onder andere de capillaire membraan verdikt is.²⁶ Bij acuut CRPS-I van de onderste extremiteit zijn er geen aantoonbare stoornissen in de A- β -zenuwvezelreflex waargenomen.²⁷

Immunologische verworvenheid

In een onderzoek verricht naar mogelijke immunologisch verworven veranderingen werd een associatie tussen seropositiviteit voor parvovirus B12 en CRPS-I gevonden, hetgeen wijst op een mogelijke immunologisch verworven factor in het ontstaan van CRPS-I.²⁸

Genetische vatbaarheid

Er is een aantal onderzoeken verricht naar genetische afwijkingen bij CRPS-I-patiënten. Genetische afwijkingen kunnen een rol spelen bij een verandering in de immunologische respons. Genetische afwijkingen (HLA-DR2) in de Major Histocompatibility Complex-regio

van de korte poot van chromosoom 6 komen vaker voor bij chronisch CRPS-I.²⁹ HLA-DQ1 komt significant vaker voor bij patiënten met CRPS-I in vergelijking met controlepersonen.³⁰ Voorts zijn er associaties met HLA-DR13,³¹ het TNF2-allel bij warme dystrofie, en homozygotie bij CRPS-I in twee extremiteiten.³² Deze onderzoeken wijzen op een mogelijke genetische predispositie voor het verkrijgen van het ziektebeeld.

Perifeer efferent

Perifeer efferente mechanismen die beschreven zijn bij CRPS-I, zijn vasomotorische en sudomotorische veranderingen in het centraal zenuwstelsel, veranderingen op transmittersniveau en veranderingen op receptorniveau.

Vasomotorische stoornis

Er is een aantal onderzoeken die wijzen in de richting van een vasomotorische stoornis. De vasoconstrictieve respons van de thermogereguleerde huiddoorbloeding is vertraagd in alle fasen van CRPS-I. Dit suggereert een sympathische denervatie, die mogelijk ook de toename van de thermogereguleerde huiddoorbloeding in de warme fase van CRPS-I in vergelijking tot controlepersonen kan verklaren. Aangezien sympathische denervatie kan leiden tot een overgevoeligheid voor catecholaminen bij vasculaire structuren, is dit mogelijk ook een oorzaak van de afname van de thermogereguleerde huiddoorbloeding in volgende fasen van het ziektebeeld in vergelijking tot controlepersonen.^{4,33}

In latere fasen van CRPS-I is de thermogereguleerde huiddoorbloeding en de met capillaire microscopie waargenomen nutritieve doorbloeding afgenomen.³³ In de koude CRPS-I-fase en de fase waarin warmte en koude elkaar afwisselen, is er ondanks een afname van de huiddoorbloeding geen afname van de normale 'flow'-reservecapaciteit.³⁴

De sympathische huidrespons is normaal, lager of afwezig bij CRPS-I-patiënten. De stoornis in respons is sterker in het eerste jaar na het trauma.³⁵ De sympathische huidrespons is groter en sneller in het acute stadium van CRPS-I in vergelijking met een controle-extremiteit.³⁶ De toename van de thermogereguleerde huiddoorbloeding in de warme fase van CRPS-I wordt mogelijk veroorzaakt door spinale vasodilatatoire mechanismen die worden geïnitieerd door perifere zenuwschade aan de aangedane extremiteit.³⁷ De sympathische disfunctie in de warme fase van CRPS-I wordt distaal van het trauma veroorzaakt door autonome denervatie; in de latere fasen door overgevoeligheid voor catecholaminen. Proximaal is de sympathische activiteit toegenomen in alle stadia.³⁸ Sympathische reflexvasoconstrictie na centrale stimulatie is gestoord bij patiënten met CRPS-I.³⁹ Autonome symptomen worden gezien bij 98% van de CRPS-I-patiënten, maar veranderen vaak gedurende het verloop van de ziekte.⁴⁰ Bij CRPS-I-patiënten moeten in vergelijking met patiënten met een externe fixatie van een distale radiusfractuur extra veranderingen plaatsvinden in het perifere en centrale zenuwstelsel. Een stoornis in de functie van de sympathische vasoconstrictiereflex en hyperhidrose wordt alleen gezien bij CRPS-I-patiënten.⁴¹

Normale inhibitie van pijn tijdens sympathische activiteit is gestoord bij het merendeel van de CRPS-I-patiënten. De toename van de vasoconstrictieve respons in een aangedane extremiteit kan worden verklaard door adrenerge hypersensitiviteit.⁴² Bij acuut CRPS-I

leidt unilaterale inhibitie van de sympathische vasoconstrictieve neuronen tot een warmere extremiteit. Secundaire veranderingen in de neurovasculaire transmissie kunnen leiden tot vasoconstrictie en een koude huid bij chronisch CRPS-I.

Sudomotorische stoornis

Er is een aantal onderzoeken die een sudomotorische stoornis aantonen. De sudomotorische functie is in het algemeen gestoord bij gemiddeld en ernstig CRPS-I.⁴³ Sudomotorische stimulatie leidt tot meer en snellere transpiratie in een aangedane CRPS-I-extremiteit in vergelijking met een controle-extremiteit.⁴⁴ In de acute fase van CRPS-I is de controle over de vasomotorische functies verminderd en de controle over de sudomotorische functies versterkt. Dit kan een centrale stoornis zijn van de thermoregulatie, maar ook perifere mechanismen die een rol spelen in de vaso- en sudomotorische functie kunnen hierbij betrokken zijn.⁴⁵

Transmitters

Er is een aantal onderzoeken die een stoornis aantonen in het vaso- en sudomotorische efferente systeem op transmittersniveau. In plasma van CRPS-I-patiënten is de concentratie van 3,4-dihydroxyphenylethyleneglycol (DHPG), een intracellulaire metabool van noradrenaline, verlaagd aan de aangedane extremiteit. De concentratie van noradrenaline is ook lager in de aangedane extremiteit bij patiënten met uitgebreide allodynie en hyperhidrose. Deze observaties suggereren dat transpiratie en veranderingen in de perifere bloedstroom het resultaat zijn van een overgevoeligheid voor sympathische neurotransmitters.⁶ De serumnoradrenalineconcentratie is significant lager in de aangedane CRPS-I-extremiteit in vergelijking met de niet-aangedane extremiteit. De serumadrenalineconcentratie is niet verschillend. Dit suggereert verhoogde perifere receptorgevoeligheid met een pathologische respons op circulerende catecholaminen.⁵ De concentratie van neuropeptide Y (een vasoactieve neurotransmitter die samengaat met noradrenaline in sympathische vezels) is lager in CRPS-I-aangedane extremiteiten, met name bij allodynie en warmere extremiteiten.⁴⁶

Receptoren

Er is een onderzoek dat een mogelijke stoornis op receptorniveau aantoont in het vaso- en sudomotorische efferente systeem. Het aantal alfa-1-adrenerge receptoren is toegenomen in hyperalgetische huid van CRPS-I-patiënten.⁴⁷

Centrale mechanismen

Centrale mechanismen die beschreven zijn bij CRPS-I, zijn functionele veranderingen, motorische en sensibele veranderingen en psychologische factoren. De invloed van psychologische factoren op het ontstaan en verloop van CRPS-I wordt in *paragraaf 3.4* nog uitgebreider beschreven en wordt daarom in dit hoofdstuk slechts beperkt aangestipt.

Functionele veranderingen

Er zijn diverse onderzoeken die functionele veranderingen aantonen bij CRPS-I. Functionele MRI toont corticale regio's die specifiek betrokken zijn bij pijn bij patiënten met chronisch CRPS-I.⁴⁸ Bij CRPS-I-patiënten toont de contralaterale perfusie van de thalamus grote variatie. Dit suggereert veranderingen in de thalamus.⁴⁹

Motorische stoornissen

Motorische disfunctie komt regelmatig voor bij CRPS-I. Naast spierzwakte kunnen patiënten met CRPS-I een 'neglect'-syndroom ontwikkelen. De extremiteit voelt vreemd aan ('cognitive neglect') en mentale en visuele aandacht is nodig om een extremiteit te bewegen (motorische 'neglect').⁵⁰

Sensibele veranderingen

Bij CRPS-I is er geen significante verandering in afferente C-vezels. Er is wel sensitiviteit van nociceptie.⁵¹ Bijna de helft van de CRPS-I-patiënten heeft stoornissen in de spinothalamische, trigeminothalamische en corticospinale functie. Dit kan een representatie zijn van medulladisfunctie. Een derde van de overige CRPS-I-patiënten heeft aantoonbare spinale of hersenpathologie.⁵² Er zijn vaak sensorische veranderingen bij CRPS-I-patiënten buiten het gebied van de pijnlijke extremiteit. De toename in frequentie van mechanische allodynie en bewegingsstoornissen bij patiënten met hemisensorische veranderingen of sensorische veranderingen in het bovenste kwadrant is een aanwijzing voor centrale mechanismen in de pathogenese van CRPS-I.⁵³ Bij acuut CRPS-I is er geen hyperalgesie voor warmte. Er is geen mechanische hyperalgesie voor statische stimuli, wel een mechanische hyperalgesie voor fasische stimuli en een 'wind-up'-fenomeen.⁵⁴ Patiënten met CRPS-I tonen een veranderde centrale sensomotorische reactie op tactiele stimuli van de vingertip.⁵⁵ Bij CRPS-I is er sprake van 'referred' sensaties. Dit bewijst centrale reorganisatie.⁵⁶

Samenvatting

Over de pathofysiologie van CRPS-I is niet veel bekend. Er kan onderscheid worden gemaakt in perifeer afferente, efferente en centrale mechanismen. De conclusies in onderzoek zijn vaak interpretaties van waarnemingen en moeten met de nodige voorzichtigheid worden gehanteerd.

Perifeer afferente mechanismen die beschreven zijn, zijn inflammatie, neuro-inflammatie en weefselhypoxie. Er zijn anatomische veranderingen vastgesteld. Er zijn aanwijzingen voor een immunologische verworven en/of genetische vatbaarheid bij het ontstaan van CRPS-I.

Perifeer efferente mechanismen die beschreven zijn, zijn vasomotorische en sudomotorische veranderingen, veranderingen op transmittersniveau en veranderingen op receptorniveau.

Centrale mechanismen die beschreven zijn, zijn functionele veranderingen, motorische, sensibele veranderingen.

1.2 Diagnostiek

Diagnostiek van CRPS-I

Er is in Nederland en internationaal gezien geen eenduidigheid in de wijze waarop de diagnose CRPS-I dient te worden gesteld. Is er sprake van een typische en acute vorm van CRPS-I in al zijn facetten, dan is de klinische diagnose vaak eenvoudig te stellen. In het merendeel van de gevallen is CRPS-I echter niet in de klassieke vorm met alle verschijnselen aanwezig. De kans bestaat dan dat de diagnose niet, niet juist of met een vertraging wordt gesteld. In de literatuur worden geen aparte diagnostische criteria voor kinderen vermeld.

Wetenschappelijke onderbouwing

In de loop der jaren is op verschillende wijzen getracht duidelijkheid te verschaffen in de wijze waarop de diagnose dient te worden gesteld.^{1,7,57,58}

Pijn zonder autonome disfunctie en autonome disfunctie zonder pijn voldoen volgens Amadio et al. en de American Association for Hand Surgery (AAHS)⁵⁷ niet aan de definitie van reflexsympathische dystrofie (RSD). Hun term Sympathetically Maintained Pain Syndrome wordt echter door Stanton-Hicks et al.⁸ afgedaan als een variabel fenomeen dat dient te worden gezien als een symptoom, en dat wordt geassocieerd met diverse afwijkingen, waaronder CRPS-I.

De IASP heeft in 1994⁷ een consensusbijeenkomst georganiseerd waarin de term Complex Regional Pain Syndrome (CRPS-I) met bijbehorende diagnostische criteria werd geïntroduceerd (zie tabel 3).

Deze classificatie is descriptief van karakter en niet gebaseerd op pathofysiologie of wetenschappelijke bevindingen, maar het resultaat van consensus op basis van meningen van deskundigen.⁸ Pijn is de *sine qua non* voor deze diagnose.

Zowel binnen de IASP zelf als daarbuiten bestaat kritiek op deze classificatie van CRPS-I. Galer et al. toonden bij 18 CRPS-I-patiënten aan dat de specificiteit onvoldoende is.⁵⁹ Zowel Galer et al.⁵⁹ als Harden et al.⁶⁰ stellen dat de criteria dienen te worden gevalideerd door empirische onderzoeken. De IASP-criteria blijken vooralsnog in slechts 15% van alle recente onderzoeken op dit terrein te worden gehanteerd.^{61,62}

Bruehl et al. doen aan de hand van 117 patiënten met CRPS-I een voorstel voor verandering van de criteria, opdat de specificiteit wordt verhoogd (tabel 4).⁵⁸ Helaas gaat dit gepaard met een verlies van sensitiviteit. Dit beeld wordt bevestigd door Van de Vusse et al.⁶³

De modificatie volgens Bruehl et al.⁵⁸ is tot op heden nog niet aangenomen of overgenomen door de IASP. Met deze 'research-diagnostische criteria' van Bruehl et al. kan mogelijk wel een beter onderscheid worden gemaakt tussen CRPS-I en andere neuropathische pijnen.

Baron et al.⁶⁴ nemen in een commentaar een voorschot op weer een andere aanpassing van deze diagnostische criteria (zie bijlage 1). Ook deze zijn nog niet geratificeerd.

Als bezwaren tegen de IASP-criteria kunnen de kleine aantallen die in de diverse onderzoeken worden opgevoerd, en de noodzakelijke aanwezigheid van pijn en/of sensibiliteits-

stoornissen worden gezien. Voorstanders zien dit laatste aspect juist weer als voordeel van deze criteria.

Om de diagnose CRPS-I te stellen volgens bovengenoemde criteria is er geen laboratoriumonderzoek nodig, evenmin als het vaststellen van symptoomverlichting na zenuwblokkade (sympathicusblokkade).⁵⁹ Als men deze criteria volgt, kan de diagnose CRPS-I worden gesteld aan de hand van anamnese en lichamelijk onderzoek.⁶⁰ Zie verder *paragraaf 1.3* over aanvullende diagnostiek.

De met name in Nederland frequent gehanteerde criteria van Veldman et al.¹ (tabel 5) zijn eveneens gebaseerd op anamnese en lichamelijk onderzoek. Verschil met de IASP-criteria is echter dat pijn niet per se aanwezig hoeft te zijn. Ook rapporteerden Veldman et al.¹ dat er bij hun 829 patiënten met RSD in circa 10% van de gevallen geen oorzakelijke noxe kon worden vastgesteld (spontaan optredende RSD). Daarnaast hoeven volgens Veldman et al. niet altijd sensibiliteitsstoornissen aanwezig te zijn.

Er bestaat een grijs gebied waarin symptomen optreden die na elke operatie, wond- of fractuurgenezing kunnen voorkomen. Dit zijn (geringe) pijn, zwelling (oedeem), roodheid en warmte. We kennen deze verschijnselen ook als de klassieke symptomen van dolor, calor, rubor, tumor en functio laesa bij een ontstekingsreactie. Het is niet altijd duidelijk of dit valt binnen de normale grenzen van genezing of dat zij het begin aangeven van CRPS-I.^{1,65}

Veldman et al. beschreven de criteria voor het stellen van de diagnose zodanig dat vage omschrijvingen worden vermeden.¹ De symptomen die bij lichamelijk onderzoek waarneembaar zijn, corresponderen met objectieve tests en maken aanvullend onderzoek voor diagnostiek overbodig.⁶⁶

Perez et al.⁶⁷ onderzochten de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid bij het stellen van de diagnose CRPS-I volgens (gemodificeerde) criteria van Veldman et al.¹ Deze werd als goed beoordeeld, evenals de mate van overeenstemming voor de afwezigheid van CRPS-I.

Samenvattend kan worden gesteld dat de diagnose CRPS-I wordt gesteld aan de hand van klinische criteria. Het ontbreken van inzicht in de pathofysiologie en de afwezigheid van een goede referentietest, laat staan een gouden standaard, noopt ons hiertoe.⁶⁴

Conclusie

Niveau 4

De werkgroep is van mening dat de diagnose CRPS-I kan worden gesteld op basis van anamnese en bevindingen bij lichamelijk onderzoek. Hiertoe staan ons de criteria van Veldman et al. en de IASP ter beschikking.

D Amadio 1997⁵⁷; Atkins 2003⁶⁵; Baron 2005⁶⁴; Van de Beek 2002⁶²; Bruehl 1999⁵⁸; Galer 1998⁵⁹; Harden 1999⁶⁰; Merskey 1994⁷; Oerlemans 1999⁶⁶; Perez 2002⁶⁷; Reinders 2002⁶¹; Stanton-Hicks 1995⁸; Veldman 1993¹; Van de Vusse 2003⁶³

Overige overwegingen

Er bestaat geen specifieke test of een onderzoek waarmee de diagnose CRPS-I kan worden gesteld.

De huidige diagnostische criteria van de IASP⁷ en van Veldman et al.¹ lijken voldoende sensitief. Ze zouden echter tot overdiagnostiek kunnen leiden. Atkins et al.⁶⁵ zien dit niet als een bezwaar.

Aanscherpen van deze criteria zoals Bruehl et al. dat voorstellen,⁵⁸ zou kunnen leiden tot onderdiagnostiek. Als men twijfelt tussen neuropatische pijnen en CRPS-I kunnen de door Bruehl gemodificeerde criteria worden toegepast.

De werkgroep kon niet tot overeenstemming komen met betrekking tot de keuze tussen de IASP en Veldman et al.

Aangezien in de literatuur diverse criteria worden beschreven, is in deze richtlijn een beschrijving van veelgenoemde criteria in *bijlage 1* toegevoegd.

Aanbeveling

De klinische diagnose CRPS-I kan worden gesteld aan de hand van de criteria van Veldman et al. en de IASP. De voorkeur van de werkgroep voor de Nederlandse situatie gaat uit naar de criteria van Veldman et al.

Voor wetenschappelijk onderzoek wordt geadviseerd de patiëntengroepen te beschrijven met de criteria van Veldman et al. en/of IASP en/of Bruehl et al.

Tabel 3 IASP-criteria voor de diagnose CRPS-I⁷

1	Ontstaat na een uitlokkende gebeurtenis (noxe) (type I) of zenuwletsel (type II)
2	De aanwezigheid van spontane pijn of allodynie/hyperalgesie in een gebied dat niet behoort tot het verzorgingsgebied van een perifere zenuw en dat disproportioneel is ten aanzien van de uitlokkende gebeurtenis
3	De aanwezigheid – anamnestic of bij lichamelijk onderzoek – van oedeem, abnormale huiddoorbloeding of abnormale sudomotorische activiteit in de regio van de pijn sedert de uitlokkende gebeurtenis
4	De diagnose wordt verworpen bij aanwezigheid van condities die een verklaring kunnen bieden voor de mate van pijn en disfunctie

In ieder geval moet aan criteria 2, 3 en 4 worden voldaan.

Tabel 4 Voorgestelde aangepaste diagnostische criteria voor CRPS-I-researchdoeleinden volgens Bruehl et al.⁵⁸

1	Continue persisterende pijn die in geen verhouding staat tot ernst van doorgemaakt letsel
2	Eén symptoom uit elk van de vier volgende categorieën dient door patiënt te worden vermeld: <ul style="list-style-type: none"> • sensorisch: hyperesthesie • sudomotorisch/oedeem: oedeem en/of verandering in zweten en/of transpiratie-asymmetrie • vasomotorisch: temperatuurasymmetrie en/of huidskleurveranderingen en/of huidskleurasymmetrie • motorisch/trofisch: verminderd bewegingstraject en/of motorische disfunctie (zwakte, tremor, dystonie) en/of trofische veranderingen (haren, nagels, huid)
3	Eén teken in twee of meer van de volgende categorieën dient bij lichamelijk onderzoek aanwezig te zijn: <ul style="list-style-type: none"> • sensorisch: bewijs van hyperalgesie (pinpriktest) en/of allodynie (bij lichte aanraking) • vasomotorisch: bewijs van temperatuurasymmetrie en/of huidskleurveranderingen en/of -asymmetrie • sudomotorisch/oedeem: bewijs van oedeem en/of zweetverandering en/of transpiratieasymmetrie • motorisch/trofisch: bewijs van afname van bewegingstraject en/of motorische disfunctie (zwakte, tremor, dystonie) en/of trofische veranderingen (haren, nagels, huid)

Tabel 5 Diagnostische criteria RSD volgens Veldman et al.¹

1	Vier of vijf van de volgende criteria: <ul style="list-style-type: none"> • onverklaarde diffuse pijn • verschil in huidskleur • diffuus oedeem • verschil in huidtemperatuur • actieve bewegingsbeperking
2	Het ontstaan of verergeren van de symptomen na inspanning
3	Symptomen in een gebied groter dan het gebied van het primaire letsel of operatie en in ieder geval in het gebied distaal van het primaire letsel

1.3 Aanvullende diagnostiek en kwantificering klinische symptomatologie

Samenvatting

- I In de dagelijkse praktijk van de diagnostiek bij CRPS-I-patiënten heeft geen van de in dit hoofdstuk beschreven aanvullende diagnostische methoden een additieve diagnostische waarde voor de diagnose CRPS-I. Dit geldt voor:
- **beeldvormende technieken:** röntgendiagnostiek, MRI, functionele-MRI, PET, SPECT, driefasenbotscan, botdichtheidmetingen, Indium-III-IgG-scans;
 - **algemeen bloedonderzoek:** hematologie, chemie;
 - **specifiek bloedonderzoek:** immuunparameters, neurotrope virustiters, ontstekingsparameters;
 - **huidonderzoek:** ontstekingsparameters, histochemische markers;
 - **huidtemperatuur:** absolute huidtemperatuurmetingen, thermografie;

- **sympathische en sudomotorie functietests:** laser-doppler-fluxmetrie, ‘computer-assisted’ veneuzestuwingsplethysmografie, ‘resting sweat output’, ‘thermoregulatory sweat test’ en ‘quantitative sudomotor axon reflex test’, sympathische huidrespons;
- **neurofysiologisch onderzoek:** zenuwgeleiding, electromyografie, SSEP, transcraniële magnetische stimulatie, H-reflex, polysomnografie en magnetische encefalografie;
- **kwantitatieve sensorische tests**

2. Bovenstaande conclusie geldt niet voor het algemeen bloedonderzoek en het neurofysiologische onderzoek wanneer bij een patiënt een andere diagnose wordt vermoed.

3. Onderzoeksmethoden die uitsluitend zijn ontwikkeld voor kwantificering en objectivering van klinische bevindingen bij CRPS-I-patiënten hebben géén additieve diagnostische waarde voor de diagnose CRPS-I als zodanig. Wel kunnen de onderzoeksmethoden belangrijk zijn binnen het kader van het voldoen aan CRPS-criteria en een parameter zijn voor het beloop in het kader van onderzoek. Dit geldt voor:

- absolute temperatuurmeting met een infraroodthermometer;
- kwantitatieve sensorische tests;
- ‘resting sweat output’, ‘thermoregulatory sweat test’ en ‘quantitative sudomotor axon reflex test’;
- sympathische huidrespons;
- volumetrie en vingerdiameter bij oedeem van de extremiteiten;
- visueel-analoge-schaalpijn;
- somscore op stoornisniveau;
- vragenlijst vaardigheden;
- ‘upper limb activity monitor’;
- ‘Radboud skills test’;
- ‘RSQ & questionnaire rising and sitting down’;
- ‘foot function test’.

Analyse literatuur

In de analyse van de verschillende soorten aanvullende diagnostiek werden 135 onderzoeken betrokken. In 57% van de onderzoeken worden inclusiecriteria vermeld, waarbij 16 verschillende CRPS-I- of RSD-criteria worden gehanteerd. Dit betekent dat in een aanzienlijk deel van de onderzoeken (43%) geen of vaag omschreven inclusiecriteria voor CRPS-I of RSD worden aangegeven. De populatiegrootte bij de verschillende onderzoeken wisselt sterk, waarbij het in 56% van de onderzoekspopulaties 30 subjecten of minder betrof.

De symptomatologie van CRPS-I kan gerelateerd zijn aan het stadium waarin het ziektebeeld zich bevindt, en daarom is het van belang voor onderlinge vergelijkbaarheid van de

onderzoeken binnen een diagnostische modaliteit. In 40% van de onderzoeken worden geen gegevens over de ziekteduur beschreven, en zo wel, dan is de spreiding in de onderzoekspopulatie vaak groot.

In 58% van de onderzoeken wordt er een controlegroep gehanteerd met gezonde proefpersonen of andersoortige traumapatiënten. Slechts in 5% van de onderzoeken is er sprake van een test-hertestprocedure van de diagnostische modaliteit bij gezonde subjecten om de reproduceerbaarheid van de diagnostische test te evalueren.

Data over de sensitiviteit en specificiteit worden in slechts 13% van de gevallen vermeld. In geen enkel geval wordt een referentietest tegelijkertijd met de indextest in het onderzoek betrokken. Alle bovengenoemde beperkingen in ogenschouw nemend, kan worden gesteld dat op grond van deze onderzoeken het moeilijk is bindende adviezen te geven over de additionele diagnostische waarde van de verschillende diagnostische tests bij CRPS-I.

1.3.1 Aanvullende diagnostiek bij CRPS-I: beeldvormende technieken

1.3.1.1 Driefase-botscan

In CRPS-I wordt de driefase-botscan (DFBS) veelvuldig gebruikt als additioneel diagnosticum.⁶⁸⁻⁷⁹ Toegenomen bloeddoodstroming in de aangedane extremiteit samen met een toegenomen diffuse activiteit in de ‘bloedpoolfase’ en een toegenomen peri-artculaire ‘uptake’ in de late statische (‘delayed’) fase van DFBS worden verondersteld pathognomisch te zijn voor CRPS-I.^{70,71}

De interobserveersvariabiliteit van DFBS laat kappawaarden van 0,50 tot 0,65 zien, voor een eindiagnose gebaseerd op bevindingen van alle verschillende fasen van de DFBS. Kappawaarden voor de afzonderlijke fasen van DFBS zijn niet voorhanden.⁷⁶ Gegevens over intra-observeersovereenstemming bij DFBS zijn niet bekend.

In een van de onderzoeken werden indium-111-IgG-scans beschreven; deze zouden beter zijn dan DFBS.¹³ Geen enkel onderzoek evalueert echter DFBS en indium-111-IgG-scans gelijktijdig bij CRPS-I.

Data over specificiteit en sensitiviteit zijn bij een aantal onderzoeken weergegeven (zie *achtergronddocument*, ‘Evidence’-tabel *Diagnostiek: Botscan* op www.cbo.nl). Geen van de onderzoeken betreft een referentietest in de analyse. In een review van beperkte kwaliteit wordt het gebruik van DFBS bij CRPS-I-patiënten afgeraden.⁷⁴

Op grond van methodologische tekortkomingen, zoals onduidelijke CRPS-I-criteria, grote spreiding van de ziekteduur en het ontbreken van referentietests in de onderzoeken, kunnen het onderscheidend vermogen en/of de additieve diagnostische waarde van DFBS bij CRPS-I-patiënten niet worden vastgesteld.

Conclusie

Niveau 4

De additieve diagnostische waarde van driefase-botskans en indium-111-IgG-scans bij CRPS-I-patiënten is niet aangetoond.

D Atkins 1993⁶⁸; Holder 1984⁶⁹; Intenzo 1989⁷⁰; Kozin 1981⁷¹; Kozin 2005⁷³; Lee 1995⁷⁴; O’Donoghue 1993⁷⁶; Oyen 1993¹³

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat driefase-botskans en indium-III-IgG niet als diagnosticum hoeven te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I.

1.3.1.2 Botdensiteitsmeting bij CRPS-I

Slechts vier onderzoeken met botdichtheidsmetingen konden worden geïdentificeerd, waarvan in geen enkel geval data beschikbaar waren over sensitiviteit en specificiteit (zie achtergronddocument, 'Evidence'-tabel Diagnostiek: Botdichtheid op www.cbo.nl).⁸⁰⁻⁸³

In een prospectief onderzoek van 60 tibiafracturen ontwikkelden 18 patiënten CRPS-I, waarbij een significante verlaagde botdichtheid werd gevonden in vergelijking met de groep patiënten die geen CRPS-I ontwikkelde.⁸³ In dit onderzoek waren geen CRPS-I-criteria gedefinieerd. De diagnostische waarde van botdichtheidsmetingen kon in een 'cross-over'-onderzoek niet worden aangetoond.⁸⁰

Op grond van een beperkt aantal onderzoeken en methodologische tekortkomingen, zoals onduidelijke CRPS-I-criteria, grote spreiding van de ziekteduur en het ontbreken van sensitiviteits- en specificiteitsdata, kunnen het onderscheidend vermogen en/of de additieve diagnostische waarde van het meten van de botdichtheid bij CRPS-I-patiënten niet worden aangetoond.

Conclusie

Niveau 4 De additieve diagnostische waarde van botdichtheidsmetingen bij CRPS-I-patiënten is niet aangetoond.

D *Chapurlat 1996*⁸⁰; *Kumar 2001*⁸¹; *Müller 2000*⁸²; *Sarangi 1993*⁸³

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat botdichtheidsmetingen niet als diagnosticum hoeven te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I.

1.3.1.3 Röntgendiagnostiek bij CRPS-I

Röntgenologische afwijkingen bij CRPS-I-patiënten werden in acht onderzoeken gevonden.^{43,73,75,78,83,87} Het gaat hierbij vooral om het aantonen van radiologische afwijkingen zoals diffuse osteoporose en vlekkerige demineralisatie, met name in de periarticulaire regionen, gecombineerd met een subperiostale botresorptie.

Een beperkt aantal onderzoeken vermeldt data over specificiteit en sensitiviteit (zie achtergronddocument, 'Evidence'-tabel Diagnostiek: Röntgen op www.cbo.nl).^{78,84,86}

Op grond van de lage sensitiviteit in twee onderzoeken,^{78,86} het beperkte aantal onderzoeken met tevens nog methodologische tekortkomingen, zoals onduidelijke CRPS-I-criteria en het ontbreken van referentietests, kunnen het onderscheidend vermogen en/of de additieve diagnostische waarde van het kwalitatief beoordelen van röntgenfoto's bij CRPS-I-patiënten niet worden aangetoond.

Conclusie

Niveau 4 De additieve diagnostische waarde van het kwalitatief beoordelen van röntgenfoto's bij CRPS-I-patiënten is niet aangetoond.

D *Bickerstaff 1991*⁸⁴; *Bickerstaff 1993*⁸⁵; *Gratl 2003*⁸⁶; *Kozin 2005*⁷³; *Moriwaki 1997*⁷⁵; *Plewes 2005*⁸⁷; *Rommel 1995*⁴³; *Sarangi 1993*⁸³; *Todorovic 1995*⁷⁸

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat röntgendiagnostiek niet als diagnosticum hoeft te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I.

1.3.1.4 MRI, f-MRI, PET en SPECT bij CRPS-I

MRI-onderzoek van de aangedane extremiteiten bij CRPS-I werd in vier onderzoeken uitgevoerd,⁸⁸⁻⁹¹ waarbij in drie onderzoeken data over specificiteit en sensitiviteit waren vermeld.⁸⁸⁻⁹⁰ Door het ontbreken van een controlegroep, data over de duur of het stadium van de aandoening en CRPS-I-criteria in het onderzoek met de hoogste gevonden sensitiviteit,⁹¹ tezamen met de lage sensitiviteit in een ander onderzoek,⁸⁹ maakt MRI bij CRPS-I-patiënten niet geschikt als aanvullend diagnosticum.

Hetzelfde geldt voor andere nieuwe beeldvormende technieken zoals functionele MRI (f-MRI),^{48,92} positronemissietomografie (PET-scan)^{93,94} en 'single photon'-emissietomografie (SPECT).⁴⁹ Deze onderzoeken zijn eerder bedoeld om meer inzicht te verkrijgen in de pathofysiologie dan dat zij een bijdrage leveren aan de diagnostiek van CRPS-I (zie achtergronddocument, 'Evidence'-tabel Diagnostiek: MRI/PET-scan/SPECT op www.cbo.nl).

Conclusie

Niveau 4 De additieve diagnostische waarde van MRI, functionele MRI, PET-scan en SPECT bij CRPS-I-patiënten is niet aangetoond.

D *Apkarian 2001*⁴⁸; *Fukumoto 1999*⁴⁹; *Goldstein 2000*⁹³; *Grachev 2002*⁹²; *Graif 1998*⁸⁸; *Iadarolo 1995*⁹⁴; *Koch 1991*⁸⁹; *Schimmerl 1991*⁹⁰; *Schweitzer 1995*⁹¹

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat MRI, functionele MRI, PET en SPECT niet als diagnosticum hoeven te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I.

1.3.2 Aanvullende diagnostiek bij CRPS-I: bloedonderzoek

Diverse parameters zijn bij CRPS-I-patiënten in het serum onderzocht. Algemene serumparameters, zoals BSE, leuko's, alkalische fosfatase, CPK, eiwitspectrum, IgG, IgA en IgM,

laten geen verschil zien tussen CRPS-I-patiënten en gezonde personen.¹⁴ Dat geldt ook voor immuunparameters, zoals lymfocyten- en T-celpopulaties¹⁴, HLA-typing,^{14,29,30} serumlactaat,²⁴ CRPG,^{20,95} adrenalinen,⁴⁶ bradykinine,⁹⁵ cytokinen, IL-6, IL-1 β en TNF- α ¹⁶ en titers van neurotrope virussen,²⁸ catecholaminen,⁹⁶ en endotheline-1 (zie *achtergronddocument*, 'Evidence'-tabel *Diagnostiek: Laboratoriumparameters serum* op www.cbo.nl).⁹⁷

Op grond van methodologische tekortkomingen, zoals kleine onderzoekspopulaties, onduidelijke CRPS-I-criteria, grote spreiding van ziekte duur en het ontbreken van sensitiviteits- en specificiteitsdata, kan geen eenduidige conclusie worden getrokken voor de toepassing in de praktijk van de aanvullende serumdiagnostiek bij CRPS-I-patiënten.

Conclusie

Niveau 4	De additieve diagnostische waarde van het algemeen en specifiek bloedonderzoek bij CRPS-I-patiënten is niet aangetoond.
	D Birklein 2000 ²⁴ ; Birklein 2001 ²⁰ ; Blair 1998 ⁹⁵ ; Drummond 1994 ⁴⁶ ; Eisenberg 2004 ⁹⁷ ; Figuerola 2002 ⁹⁶ ; Huygen 2002 ¹⁶ ; Kemler 2000 ³⁰ ; Mailis 1994 ²⁹ ; Ribbers 1998 ¹⁴ ; Van de Vusse 2001 ²⁸

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bloedonderzoek niet als diagnosticum bij verdenking op CRPS-I hoeft te worden toegepast, tenzij een andere diagnose wordt vermoed die met behulp van bloedonderzoek kan worden aangetoond.

1.3.3 Aanvullende diagnostiek bij CRPS-I: huidonderzoek

Enkele onderzoeken bij CRPS-I beperken zich tot laboratoriumonderzoek van de huidparameters, zoals lactaat,²⁴ interleukine-6 in blaren,¹⁶ TNF- α in blaren,¹⁶ verhoogde Substance-P-geïnduceerde extravasatie van eiwitten,²¹ HbO₂,²⁵ en histochemische markers.^{18,47} De bevindingen van het overgrote deel van de in de onderzoeken geëvalueerde huidparameters zijn niet in andere onderzoeken gereproduceerd (zie *achtergronddocument*, 'Evidence'-tabel *Diagnostiek: Laboratoriumparameters huid* op www.cbo.nl).

Op grond van methodologische tekortkomingen, zoals kleine onderzoekspopulaties, onduidelijke CRPS-I-criteria, grote spreiding van ziekte duur en het ontbreken van sensitiviteits- en specificiteitsdata en een beperkt aantal onderzoeken, kan geen eenduidige conclusie worden getrokken voor de toepassing in de praktijk van de aanvullende huiddiagnostiek bij CRPS-I-patiënten.

Conclusie

Niveau 4	De additieve diagnostische waarde van huidonderzoek bij CRPS-I-patiënten is niet aangetoond.
	D Birklein 2000 ²⁴ ; Calder 1998 ¹⁸ ; Drummond 1996 ⁴⁷ ; Huygen 2002 ¹⁶ ; Koban 2003 ²⁵ ; Leis 2003 ²¹

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat huidonderzoek niet als diagnosticum hoeft te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I.

1.3.4 Aanvullende diagnostiek bij CRPS-I: temperatuur huid

Bij CRPS kan het verschil in huidtemperatuur van de aangedane zijde en niet-aangedane zijde worden gemeten met een infraroodthermometer of infraroodthermografie. Bij deze laatste methode kunnen tevens verschillende stimuluscondities worden toegepast zoals koude- en warmtestress.

1.3.4.1 Absolute temperatuur

Normatieve waarden met betrekking tot het absolute temperatuurverschil tussen links en rechts (L/R-verschil) met een infraroodthermometer variëren in de diverse onderzoeken: 0,5 °C,⁹⁸ 0,6 °C,^{99,100} 0,9 °C¹⁰¹ en 1,0 °C.¹⁰² Een verschil van 1,5 °C wordt geadviseerd om te differentiëren tussen normale posttraumatische beelden en CRPS-I-patiënten.⁴⁰ Slechts twee onderzoeken vermelden data over sensitiviteit en specificiteit wat betreft absolute L/R-temperatuurverschillen (zie *achtergronddocument*, 'Evidence'-tabel *Diagnostiek: Absolute temperatuur* op www.cbo.nl).^{103,104} Meting van een absoluut L/R-verschil van de temperatuur heeft een lage sensitiviteit en neemt toe bij een koude stimulus. Daarnaast heeft deze methode met de infraroodthermometer het nadeel dat de gemeten temperatuur van plaats tot plaats in hetzelfde gebied kan verschillen, dat er verschil bestaat tussen dorsale zijde en palmaire zijde van de hand en dat de temperatuur niet constant is in de tijd.⁶⁶ De intra-observeerdersreproduceerbaarheid van de absolute temperatuur of verschillende locaties van de hand met behulp van een infraroodthermometer is hoog ($r = 0,96$ en $r = 0,94$ (twee observeerders)). Ook het L/R-verschil heeft een zeer goede interobserveerdersreproduceerbaarheid ($r = 0,96$ en $r = 0,97$ (twee observeerders)).¹⁰⁵ Hoewel het subjectieve temperatuurverschil met behulp van een visueel analoge schaal (VAS) adequaat door CRPS-I-patiënten kan worden gescoord, bestaat er geen enkele relatie met deze subjectieve methode en de absolute gemeten temperatuur door middel van een infraroodthermometer.¹⁰⁶ De duur van de aandoening speelt een cruciale rol met betrekking tot het meten van temperatuurverschillen bij CRPS-I. Gezien de grote spreiding van de ziekte duur in het onderzoek van Wasner moeten de gevonden sensitiviteits- en specificiteitsdata met voorzichtigheid worden gehanteerd.¹⁰⁴

1.3.4.2 Thermografie

Infraroodthermografie wordt verondersteld een betrouwbaardere methode te zijn om diffuse versus lokale temperatuur verschillen te kunnen meten. Ook bij deze methode kunnen verschillende stimuluscondities worden toegepast, zoals koude- en warmtestress.^{41,99,107-110}

Slechts drie onderzoeken vermelden data over sensitiviteit en specificiteit (zie *achtergrond-document*, 'Evidence'-tabel Diagnostiek: Absolute temperatuur op www.cbo.nl).^{99,108,109}

Op grond van methodologische tekortkomingen, zoals kleine onderzoekspopulaties, onduidelijke CRPS-I-criteria, grote spreiding van ziekte duur en het ontbreken van referentietests, is de additieve diagnostische waarde van huidtemperatuurmetingen met of zonder stimuli (arbeidsintensief) beperkt.

Conclusie

Niveau 4	<p>Er is een beperkte additieve diagnostische waarde van absolute huidtemperatuurmetingen en thermografie (met of zonder stimuli) bij CRPS-I-patiënten.</p> <p>Wel kan deze voor kwantificering van temperatuur binnen het kader van CRPS-I-criteria van belang zijn. Een verschil van 1,5 °C wordt geadviseerd om te differentiëren tussen normale posttraumatische beelden en CRPS-I-patiënten.</p> <p>D Birklein 2000⁴⁰; Birklein 2001⁴¹; Bruehl 1996⁹⁹; Chelimsky 1995¹⁰³; Cooke 1989¹⁰⁰; Feldman 1991¹⁰¹; Gulevich 1997¹⁰⁸; Huygen 2004¹⁰⁹; Karstetter 1991⁹⁸; Low 1994¹⁰²; Oerlemans 1999¹⁰⁵; Oerlemans 1999¹⁰⁶; Sherman 1994¹¹⁰; Wassner 2002¹⁰⁴</p>
----------	---

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat absolute huidtemperatuurmetingen en thermografie (met of zonder stimuli) niet als diagnosticum hoeven te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I.

1.3.5 Aanvullende diagnostiek CRPS-I: sympathische functietests

1.3.5.1 Perifere vasoconstrictiereflex

De meest gebruikte methode om de bloedcirculatie in de aangedane extremiteit te evalueren is de laser-Doppler-fluxmetrie. Daarnaast wordt tevens gebruikgemaakt van dynamisch vaatonderzoek met ⁹⁹Tc^m-HSA (humaan serumalbumine)¹¹¹ en 'computer-assisted' veneuzestuwingsplethysmografie.¹¹²

In de meeste onderzoeken wordt Doppler-fluxmetrie gecombineerd met diverse stimuli om de vasoconstrictierespons te evalueren. Vijftien onderzoeken konden worden geïdentificeerd (zie *achtergrond-document*, 'Evidence'-tabel Diagnostiek: Doorbloeding op www.cbo.nl).^{4,19,33,34,37-39,41,102,113-117}

Bij zeven onderzoeken waren er steeds verschillende inclusiecriteria gehanteerd, acht onderzoeken vermeldden geen of vaag omschreven inclusiecriteria. Ritmische huiddoorbloeding werd wel bij gezonde proefpersonen maar niet bij patiënten met CRPS-I gezien.¹¹³ Opvallend in één onderzoek was de bevinding van een verminderde vasoconstrictierespons in de niet-aangedane zijde.¹¹⁸

De bevinding dat ook een normale vasoconstrictierespons, gemeten met laser-Doppler-fluxmetrie, werd gezien bij posttraumatische patiënten zonder tekenen van CRPS-I, opent mogelijkheden van deze methode als diagnosticum.^{41,112}

Op grond van methodologische tekortkomingen, zoals onduidelijke CRPS-I-criteria, grote spreiding van de ziekte duur en het ontbreken van sensitiviteits- en specificiteitsdata, is voornog niet bewezen dat laser-Doppler-fluxmetrie een additieve diagnostische waarde heeft bij CRPS-I. Wel zijn er aanwijzingen dat deze methode potentiële waarde heeft om onderscheid te maken tussen CRPS-I-patiënten en andere posttraumatische patiëntenpopulaties.

Conclusie

Niveau 4	<p>De additieve diagnostische waarde van laser-Doppler-fluxmetrie en 'computer-assisted' veneuzestuwingsplethysmografie bij CRPS-I-patiënten is niet aangetoond.</p> <p>D Bej 2005¹¹³; Birklein 1998³⁹; Birklein 2001⁴¹; Block 1991¹¹¹; Kurvers 1994⁴; Kurvers 1995³³; Kurvers 1995³⁴; Kurvers 1996³⁷; Kurvers 1996³⁸; Low 1983¹¹⁴; Low 1994¹⁰²; Malcom O 1993¹¹⁶; Rosen 1988¹¹⁹; Schurmann 1999¹¹²; Schurmann 2000¹¹⁸; Wassner 2001¹¹⁵; Weber 2001¹⁹</p>
----------	--

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat laser-Doppler-fluxmetrie en 'computer-assisted' veneuzestuwingsplethysmografie niet als diagnosticum hoeven te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I.

1.3.5.2 Sudomotorische functietests

Bij CRPS-I kan de sympathische functie door middel van de zweetsecretie kwalitatief worden bepaald door het meten van de huidpotentiaal.^{120,121} Van deze methode zijn echter geen onderzoeken geïdentificeerd waarin gezonde proefpersonen en CRPS-I-patiënten zijn vergeleken.

Kwantitatief kan men zowel de basale zweetsecretie (Resting Sweat Output (RSO)) meten, als de zweetsecretie bij opwarmen van het lichaam (Thermoregulatory Sweat Test (TST)). De lokale zweetsecretie kan worden bestudeerd door beïnvloeding van een axonreflex door lokaal carbachol aan te brengen (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test (QSART)) (zie *achtergrond-document*, 'Evidence'-tabel Diagnostiek: Sudomotorische tests op www.cbo.nl).

De RSO kan aan de aangedane zijde en niet-aangedane zijde zowel toegenomen^{41,122} als verminderd zijn,¹⁰² of geen verschil tonen.⁴⁴ Over de RSO bij CRPS-I zijn geen onderzoeken voorhanden wat betreft de sensitiviteit en specificiteit.

Bij CRPS-I is de zweetrespons significant verhoogd, zowel bij de TST^{41,44,123} als bij de QSART.^{44,122,123} De latentietijd waarbij de zweetrespons bij de TST en de QSART optreedt, is bij de aangedane zijde van CRPS-I-patiënten verlengd.⁴⁴ Dat de ziekte duur van belang is bij de TST en de QSART werd geïllustreerd in een prospectief onderzoek, waarbij na twee jaar de TST nog steeds abnormaal was en de QSART genormaliseerd.¹²³

Slechts één onderzoek vermeldt gegevens over specificiteit, waarbij de combinatie van een toegenomen RSO en de verlaagde QSART een specificiteit van 98% liet zien.¹⁰³ Dit onderzoek was echter retrospectief van opzet, waarbij tevens onduidelijke inclusiecriteria waren gebruikt en geen gegevens over de sensitiviteit werden vermeld (zie *achtergronddocument*, 'Evidence'-tabel *Diagnostiek: Sudomotorische tests* op www.cbo.nl).

Conclusie

Niveau 4	De additieve diagnostische waarde van de Resting Sweat Output, de Thermoregulatory Sweat Test en de Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test bij CRPS-I-patiënten is niet aangetoond. Deze methoden kunnen wel van belang zijn voor kwantificering van sympathische disregulatie binnen het kader van CRPS-I-criteria.
	D <i>Birklein 1997</i> ⁴⁴ ; <i>Birklein 1999</i> ¹²³ ; <i>Birklein 2001</i> ⁴¹ ; <i>Chelimsky 1995</i> ¹⁰³ ; <i>Cronin 1982</i> ¹²⁰ ; <i>Knezevic 1985</i> ¹²¹ ; <i>Sandroni 1998</i> ¹²²

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de Resting Sweat Output, de Thermoregulatory Sweat Test en de Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test niet als diagnosticum hoeven te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I.

1.3.5.3 Sympathische huidrespons

De sympathische huidrespons (SSR) is een methode die door middel van het meten van de elektrische weerstand van de huid wordt verondersteld de functie van het autonome perifere zenuwstelsel te evalueren.¹²¹ Standaardisatie van de methode en interpretatie is één van de problemen van deze methode.¹²⁴ Percentages van een afwijkende SSR variëren sterk van 0%⁹⁶ tot 100%,^{36,43} waarbij moet worden aangetekend dat het om zeer kleine onderzoekspopulaties ($n < 10$) gaat (zie *achtergronddocument*, 'Evidence'-tabel *Diagnostiek: Sympathische huidrespons (SSR)* op www.cbo.nl). Het reeds eerder genoemde gebrek aan standaardisatie en interpretatie maakt deze methode ongeschikt voor routinediagnostiek bij verdenking op CRPS-I.

Conclusie

Niveau 4	De additieve diagnostische waarde van het routinematig toepassen van het meten van de sympathische huidrespons bij CRPS-I-patiënten is niet aangetoond. Wel kan deze methode van belang zijn voor het kwantificeren van perifere zenuwletsels binnen het kader van de CRPS-criteria.
	D <i>Arunodaya 1995</i> ¹²⁴ ; <i>Clinchot 1996</i> ³⁶ ; <i>Figuerola 2002</i> ⁹⁶ ; <i>Knezevic 1985</i> ¹²¹ ; <i>Rommel 1995</i> ⁴³

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat meting van de sympathische huidrespons niet als diagnosticum hoeft te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I.

1.3.6 Aanvullende diagnostiek bij CRPS-I: neurofysiologisch onderzoek

1.3.6.1 Zenuwgeleiding

Zenuwgeleidingsonderzoek bij CRPS-I is essentieel om te differentiëren tussen CRPS van het type I en type II. Slechts enkele onderzoeken bij CRPS-I hebben zenuwgeleidingsonderzoek uitgevoerd.^{35,58,125,126} In het onderzoek van Rommel werd bij 16 van de 35 patiënten een gestoorde zenuwgeleiding gevonden, waarvan tien in een perifere zenuw en zes in diverse perifere zenuwen.¹²⁵ Bij acht patiënten, die voldeden aan de criteria voor CRPS-I, werden bij zenuwgeleidingsonderzoek discrete afwijkingen gevonden die niet boven de 10% van de normaalwaarden lagen. Bij een overschrijding van 20% van de normaalwaarden moet een perifere zenuwaandoening of CRPS-II worden verondersteld (zie *achtergronddocument*, 'Evidence'-tabel *Diagnostiek: Neurofysiologie zenuwgeleiding* op www.cbo.nl).¹²⁷

1.3.6.2 SomatoSensory Evoked Response

De SomatoSensory Evoked Response (SSEP) evalueert het gehele somatosensorische traject van perifere zenuw tot cerebrale cortex. Zowel normale SSEP's¹²⁸ als afwijkende SSEP's^{55,125,126,129} worden bij CRPS-I gevonden. Meestal zijn deze afwijkende SSEP's terug te voeren óf op een aandoening van het perifere zenuwstelsel óf op CRPS-II. Echter ook bij enkele patiënten die voldoen aan de criteria voor CRPS-I, worden afwijkende SSEP's geregistreerd.¹²⁵

SSEP is bij CRPS-I-patiënten geïndiceerd als een centrale disfunctie, op basis van het neurologisch onderzoek, wordt vermoed en moet, bij afwijkende resultaten, tot nader onderzoek leiden (MRI-cerebrum) (zie *achtergronddocument*, 'Evidence'-tabel *Diagnostiek: Neurofysiologie zenuwgeleiding* op www.cbo.nl).

1.3.6.3 Elektromyografie

Elektromyografie (EMG) heeft bij de diagnostiek van CRPS nauwelijks een additieve diagnostische waarde en heeft het risico in zich dat de CRPS-I verergert omdat het een invasief onderzoek is.

Meestal werd EMG in onderzoeken gebruikt in het kader van evaluatie van motorische functiestoornissen, waarbij overigens geen neurogene afwijkingen konden worden vastgesteld.^{126,128,130,131}

Spontane EMG-activiteit werd alleen bij CRPS-I na een CVA gezien en is waarschijnlijk het gevolg van een aandoening van het tweede neuron (zie *achtergronddocument, 'Evidence'-tabel Diagnostiek: Neurofysiologie zenuwgeleiding* op www.cbo.nl).¹³²

Andere onderzoekstechnieken, zoals transcraniale magnetische stimulatie,^{128,133} H-reflex,¹²⁸ polysomnografie,¹²⁸ magnetische encefalografie,¹³⁴ hebben gezien het zeer kleine aantal onderzoeken nog geen plaats in de routinediagnostiek bij CRPS-I.

Conclusie

Niveau 4

Elektromyografie, zenuwgeleidingonderzoek en SomatoSensory Evoked Response zijn essentieel om een zenuwlaesie c.q. disfunctie van het centraal zenuwstelsel aan te tonen, waarbij wat betreft de zenuwgeleiding een afwijking van > 20% van normaal moet worden aangehouden. De waarde van het routinematig toepassen van deze technieken bij de diagnostiek van CRPS-I is nog niet aangetoond.

D Bruehl 1999⁵⁸; Cheng 1995¹³²; Drory 1995³⁵; Hyman 1991¹²⁹; Juottonen 2002⁵⁵; Maihofner 2003¹³⁴; Marsden 1984¹³⁰; Navani 2003¹³¹; Rommel 2001¹²⁵; Verdugo 2000¹²⁶; Rommel 2005¹²⁷; Schwenkreis 2003¹³³; Van de Beek 2000¹²⁸

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat zenuwgeleiding, elektromyografie en SomatoSensory Evoked Response niet routinematig als diagnosticum hoeven te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I.

1.3.7 Aanvullende diagnostiek bij CRPS-I: kwantitatieve sensorische tests (QST)

Kwantitatieve sensorische tests (QST) worden toegepast om klinisch de gevonden sensibele afwijkingen te objectiveren. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in stimulusdrempels en stimulusafhankelijke pijndrempels.

Tast- of drukdrempels, met Semmes-Weinstein Pressure(135) of monofilamenten van Von Frey,⁵² werden bepaald bij CRPS-I-patiënten en gezonde proefpersonen, waarbij CRPS-I-patiënten zowel aan de aangedane zijde als niet-aangedane zijde verhoogde drempels toonden. Bij CRPS-I-patiënten met hemisensorische stoornissen aan de zijde van de dystrofische extremiteit werden verhoogde tast- of drukdrempels aan de ipsilaterale zijde buiten het gebied van de aangedane extremiteit gevonden in vergelijking tot de contralaterale zijde (zie *achtergronddocument, 'Evidence'-tabel Diagnostiek: QST sensorische drempels* op www.cbo.nl).¹²⁵

Hetzelfde gold voor warmte- en koudedrempels.^{52,125,136} Andere onderzoeken, waarbij de sensorische stoornissen beperkt waren tot de aangedane extremiteit, tonen echter geen verschil tussen aangedane en niet-aangedane zijde met betrekking tot warmte- en koudedrempels (zie *achtergronddocument, 'Evidence'-tabel Diagnostiek: Neurofysiologie zenuwgeleiding* op www.cbo.nl).^{135,137}

Pijndrempels bij verschillende soorten stimuli, zoals mechanische stimuli,^{52,54,138} warmte^{54,135,137,138} en koude stimuli, zijn in vergelijking met de niet-aangedane zijde verlaagd (zie *achtergronddocument, 'Evidence'-tabel Diagnostiek: Neurofysiologie zenuwgeleiding* op www.cbo.nl).^{135,137}

In de meeste bovengenoemde onderzoeken wordt gebruikgemaakt van een eenmalige (fasische) stimuloediening. Twee onderzoeken gebruiken herhaalde stimuli (summatie), waarbij 'wind-up'-gerelateerde hyperalgesie wordt geëvalueerd, en rapporteren eveneens verlaagde drempels.^{54,138} Als er summatie optreedt, vertonen de CRPS-I-patiënten meer pijn (zie *achtergronddocument, 'Evidence'-tabel Diagnostiek: Neurofysiologie zenuwgeleiding* op www.cbo.nl).¹³⁸

De additieve diagnostische waarde van repetetieve stimuli bij QST is vooralsnog niet duidelijk. Bij CRPS-I-patiënten bij wie diverse sensorische drempels en pijngerelateerde drempels kunnen worden bepaald, lijkt het een goede methode om klinisch gevonden sensorische stoornissen te objectiveren. Hierbij moet worden aangetekend dat de bevindingen op zichzelf staand niet specifiek voor CRPS-I zijn. Dit, mede gezien het feit dat er geen sensitiviteits- en specificiteitonderzoeken voor QST voorhanden zijn, maakt dat de additionele diagnostische waarde van QST vooralsnog niet is aangetoond.

Conclusie

Niveau 4

De additieve diagnostische waarde van kwantitatieve sensorische tests bij CRPS-I-patiënten is niet aangetoond. Wel kan deze techniek van belang zijn ter kwantificering van sensibele afwijkingen in het kader van de CRPS-criteria.

D Freeman 2003¹³⁶; Kemler 2000¹³⁵; Price 1992¹³⁸; Rommel 2001¹²⁵; Sieweke 1999⁵⁴; Tahmouh 2000¹³⁷; Thimineur 1998⁵²

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat kwantitatieve sensorische tests niet als diagnosticum hoeven te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I.

1.3.8 Kwantificering klinische symptomatologie en beloop CRPS-I

1.3.8.1 Oedeem

Oedeem is een veelvoorkomende bevinding bij CRPS-I (88-90%).^{66,139} In een onderzoek werd een lage interobserveerdersovereenstemming van klinisch vastgesteld oedeem bij CRPS-I-patiënten gevonden, met een kappa-waarde van 0,40.⁶³ Bij dit onderzoek was echter zowel de 'overall'-overeenstemming (0,75) als de prevalentie (0,72) laag, hetgeen de lage kappa-waarde mede kan verklaren.

Bij CRPS-I-patiënten zijn diverse methoden toegepast om het oedeem op indirecte wijze te kunnen kwantificeren. Bepaling van de vingerdiameter¹⁴⁰⁻¹⁴² en van de huidploidikte¹⁴⁰ en een volumetrische methode^{66,140} werden vooral toegepast bij de hand.

Een alternatieve methode met bio-elektrische impedantie (BIA) is wel bij lymfoedeem toegepast, maar niet bij CRPS-I-patiënten.¹⁴³

Volumetrie, waarbij het volumeverschil tussen de aangedane en niet-aangedane zijde wordt vergeleken, is een valide methode om oedeem van de hand te meten.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Een links-/rechtsverschil van meer dan 3,55% wordt als abnormaal beschouwd⁶⁶ en heeft een goede relatie met fysisch-diagnostisch onderzoek,⁶⁶ hoewel ook een aanzienlijke systematische variatie wordt waargenomen.¹⁴⁷

Slecht één prognostisch onderzoek bij polsfracturen vermeldt data over sensitiviteit (14%) en specificiteit (100%). Hierbij zijn echter onduidelijke CRPS-I-criteria gehanteerd en waren geen controlegroep en referentietest betrokken.¹⁴⁰

Volumetrie bij enkeloedeem (nooit toegepast bij CRPS-I-patiënten) is een reproduceerbare methode en vertoont een goede relatie met meting van de omtrek van de enkel.¹⁴⁸

De reproduceerbaarheid van het meten van de vingerdiameter, als maat voor oedeem van de hand, is alleen voor de handmatige methode geëvalueerd en laat een goede intra-observeerders- (0,98) en interobserveerderscorrelatiecoëfficiënt (0,96) zien.¹⁴¹

Eén prognostisch onderzoek bij polsfracturen maakt gebruik van een zogenoemde artro-circometer,¹⁴⁹ en vermeldt data over sensitiviteit (32%) en specificiteit (94%).¹⁴⁰ Bij deze onderzoeken worden onduidelijke CRPS-I-criteria gehanteerd en zijn geen controlegroep en referentietest in het onderzoek betrokken.¹⁴⁰ Een significante correlatie wordt gevonden tussen volumetrie enerzijds en vingerdiameter ($r = 0,57$) en huidplooiemeting anderzijds ($r = 0,36$), maar niet tussen huidplooiemeting en vingerdiameter (0,01).¹⁴⁰

Conclusie

Niveau 4	Volumetrie en het meten van de vingerdiameter als indirecte maat voor oedeem van de hand en de enkel kunnen worden gebruikt ter objectivering van CRPS-I-criteria. <i>D Atkins 1990¹⁴⁰; Iwata 2002¹⁴¹; Mawdsley 2000¹⁴⁸; Oerlemans 1999⁶⁶</i>
----------	--

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat meting van oedeem van de extremiteiten met behulp van volumetrie en vingerdiameter niet routinematig hoeft te worden toegepast in de dagelijkse praktijk bij CRPS-I-patiënten.

1.3.8.2 Motorische functiebeperking extremiteiten

Bij CRPS-I worden met betrekking tot motorische functiestoornissen hier alleen behandeld de bewegingsbeperking en het krachtsverlies van de aangedane extremiteit.

Krachtenverlies in de aangedane extremiteit wordt veelvuldig bij CRPS-I vastgesteld, waarbij het percentage varieert van 75 tot 99%.^{1,60,63,140,142,150-153} Kwantificering van de fysisch-dia-

gnostische parameter wordt meestal gedaan met behulp van een sfygomanometer¹⁴⁰ of dynamometer.^{1,151-153} De reproduceerbaarheid van deze methode is onduidelijk.

De waarde van objectivering van krachtsverlies bij CRPS-I is discutabel, omdat deze medebepaald kan worden door de aanwezigheid van pijn, oedeem of artrotische verschijnselen.¹⁵⁴

Het objectiveren van een klinisch gevonden bewegingsbeperking zowel actief als passief met behulp van een goniometer wordt als een betrouwbare methode voor de pols en hand aangemerkt,¹⁵⁵ hoewel er ook onderzoeken zijn die dit in twijfel trekken.¹⁴⁷ Bij CRPS-I lijkt de pols en de pink in de vroege fase het meest aangedaan.⁶⁶

Conclusie

Niveau 4	De waarde van meting van krachtsverlies met behulp van een sfygomanometer of dynamometer bij CRPS-I is discutabel, waardoor deze methode vooralsnog ongeschikt is voor kwantificering van fysisch-diagnostisch gevonden krachtsverlies bij CRPS-I. <i>D Atkins 1990¹⁴⁰; Oerlemans 2000¹⁵¹; Schasfoort 2003¹⁵²; Schasfoort 2004¹⁵³; Veldman 199³¹</i>
----------	--

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat het meten van krachtverlies met behulp van een sfygomanometer of dynamometer niet hoeft te worden toegepast in de dagelijkse praktijk bij CRPS-I-patiënten.

Conclusie

Niveau 4	Door het ontbreken van eenduidige data over de reproduceerbaarheid van bewegingsbeperkingen met behulp een goniometer, is deze methode vooralsnog ongeschikt voor kwantificering van fysisch-diagnostisch gevonden bewegingsbeperking bij CRPS-I. <i>D Dijkstra 2001¹⁴⁷; Horger 1990¹⁵⁵; Oerlemans 1999⁶⁶</i>
----------	---

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat meting van bewegingsbeperking met behulp van een goniometer niet routinematig hoeft te worden toegepast in de dagelijkse praktijk bij CRPS-I-patiënten.

1.3.8.3 Pijnmeting

Diverse pijnmeetinstrumenten worden in de literatuur gehanteerd om de mate van pijn te beschrijven. De visueel analoge schaal (VAS-pijn) wordt hierbij veelvuldig gehanteerd. De betrouwbaarheid van de VAS-pijn is in verschillende onderzoeken vastgesteld. Met betrek-

king tot de diagnostische waarde van de VAS-pijn werd een maximale sensitiviteit van 0,83 en een maximale specificiteit van 0,73 gevonden (bij een afkappunt van 3 cm op de VAS-pijn).¹⁵⁶ Als referentie in dit onderzoek werd echter bepaling van CRPS-I volgens de criteria van Veldman et al. genomen.¹ Informatie over de responsiviteit voor herhaalde metingen bij gebruik bij CRPS-I-patiënten ontbreekt.

Er bestaat een hoge correlatie ($r = 0,81-0,95$) tussen driemaaldaagse metingen van de VAS-pijn gedurende één week en een enkelvoudige meting van de VAS-pijn over de voorafgaande week.¹⁵⁷ De McGill Pain Questionnaire is een lijst van woorden die sensorische, affectieve componenten alsmede de ernst van pijn beschrijven. Zowel het aantal gekozen woorden (NWC-t; 0-20) als de waarde van de rangtelwoorden (PRI; 0-63) worden als maat voor de ernst van de pijn gehanteerd. Eén onderzoek vermeldt een combinatie van een maximale sensitiviteit (0,76) en specificiteit (0,65) bij een afkappunt van zes woorden (NWC-t).¹⁵⁶ Ook bij dit onderzoek ontbreken gegevens over de responsiviteit en werden de criteria van Veldman et al. als referentie gebruikt.

De Neuropathic Pain Scale (NPS) is een pijnwoordenlijst bestaande uit tien items die sensorische componenten van pijn beschrijven. De NPS werd onderzocht bij een groep patiënten met neuropathische pijn, waaronder 69 CRPS-patiënten.¹⁵⁸ De NPS bleek in staat behandelingseffecten te detecteren, en de vier items ('scherp', 'koud', 'gevoelig' en 'jeukend') discrimineerden tussen diagnosegroepen.

Conclusie

Niveau 4	Er is beperkt bewijs voor het nut van het gebruik van de VAS (ernst), de McGill en de NPS (kwaliteit). <i>D Forouzanfar 2002¹⁵⁹; Galer 1997¹⁵⁸; Perez 2005¹⁵⁶</i>
----------	---

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat naast de McGill Pain Questionnaire en de Neuropathic Pain Scale (NPS) (kwaliteit) de visueel analoge schaal (VAS) kan worden gebruikt voor het vaststellen van de ernst van de pijn bij CRPS-I-patiënten.

1.3.8.4 'Compound'-scores

Aangezien CRPS-I wordt gekarakteriseerd door een combinatie van symptomen, worden bij beoordelingen van patiënten in onderzoek vaak verschillende meetinstrumenten gebruikt. Als maat voor de ernst van de stoornis is de Somscore op Stoornis Niveau (SSN) ontwikkeld,^{160,161} waarin de meting van pijn (VAS en McGill), temperatuur (infraroodthermografie), volumeverschil (waterverplaatsingsvolumeters) en actieve bewegingsuitslag (universele goniometers) worden gecombineerd tot één enkelvoudige score. In één onderzoek liet de SSN een lage sensitiviteit (0,35) en een hoge specificiteit zien (0,98), waarbij de Veldman-criteria als referentiewaarde werden gebruikt.¹⁵⁶ Voor de onderste extremiteit werd bij 18 CRPS-I-patiënten volgens Veldman et al. de relatie tussen de SSN en de ernst van CRPS-I volgens de arts en de mate van vooruitgang volgens de patiënt onderzocht.¹⁶¹ Er werd een

samenhang gevonden tussen de ernst van de klacht en de hoogte van de SSN. Ook vond verandering in de SSN plaats in de richting van de verandering zoals weergegeven door de patiënt. Vergelijkbare bevindingen voor de responsiviteit zijn gevonden bij patiënten met CRPS-I (volgens Veldman et al.) van de bovenste extremiteit.¹⁶⁰

Conclusie

Niveau 4	De waarde van de Somscore op Stoornis Niveau (SSN) als maat voor de ernst van de stoornis is vooralsnog beperkt onderzocht. Voor wetenschappelijke doeleinden kan de SSN worden gebruikt voor de beschrijving van CRPS-I op stoornisniveau. <i>D Oerlemans 1998¹⁶⁰; Perez 2003¹⁶¹</i>
----------	--

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat objectivering van de mate van ernst van de stoornis met behulp van de Somscore op Stoornis Niveau (SSN) niet hoeft te worden toegepast in de dagelijkse praktijk bij CRPS-I.

1.3.8.5 Meetinstrumenten op activiteitsniveau

Vijf meetinstrumenten voor het vaststellen van beperkingen in activiteiten zijn voor CRPS-patiënten onderzocht, waarvan drie voor de bovenste extremiteit en twee voor de onderste. De betrouwbaarheid van de Vragenlijst Vaardigheden (Radboud Skills Questionnaire),¹⁶² gemeten bij 54 CRPS-I-patiënten (criteria van Veldman et al.), werden als goed beoordeeld, met lage variantiecoëfficiënten voor interbeoordelaars- en test-hertest-betrouwbaarheid (resp. 2,3-4,4% en 6,6% (mediane waarden)). Matige tot goede correlaties werden gevonden tussen de Vragenlijst Vaardigheden en andere vragenlijsten (Disabilities of Arm Shoulder and Hand (DASH) ($r = 0,74$); Sickness Impact Profile (SIP) ($r = 0,48-0,53$).¹⁶³ De Upper Limb Activity Monitor (ULAM),¹⁶⁴ een accellerometer gebruikt om de mate van (bewegingsgerelateerde) activiteit te meten, vertoonde een goede overeenstemming met door de patiënt (criteria volgens Veldman et al.) uitgevoerde activiteiten op basis van video-beelden. Activiteitsprofielen gemeten met de ULAM bij tien chronische CRPS-I-patiënten verschilden van die van gezonde proefpersonen ($n = 10$), hoewel dit verschil tijdens zitten en staan minder evident was. Correlaties tussen de ULAM en andere activiteitsvragenlijsten waren matig ($r =$ Vragenlijst Vaardigheden: $0,41-0,48$; DASH: $0,53-0,57$). De Radboud Skills Test (RST) is een test inzake activiteiten van het dagelijks leven (ADL-test) voor de CRPS-I aan één bovenste extremiteit. De inter- ($kappa = 0,47-0,96$) en intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid ($kappa = 0,61-1,00$) werden als goed tot uitstekend beoordeeld in een onderzoek bij 22 CRPS-I-patiënten (criteria volgens Veldman et al.).¹⁶⁵ Voor de onderste extremiteit werd de betrouwbaarheid van de Vragenlijst Traplopen (Walking Stairs Questionnaire; WSQ) en de Vragenlijst Opstaan en Gaan Zitten (Questionnaire Rising and Sitting Down; QRSD) bij 21 CRPS-I-patiënten (criteria van Veldman et al.) onderzocht. De test-hertest-betrouwbaarheid was goed tot zeer goed voor beide vragenlijsten ($r =$ WSQ:

0,79-0,90; QRSD: 0,85-0,89; ICC = WSQ: 0,78-0,87; QRSD: 0,84-0,87). Ook werden aanwijzingen gevonden voor een adequate responsiviteit van beide vragenlijsten. De WSQ en de QRSD werden in een grootschaliger onderzoek (n = 795; waaronder 70 CRPS-I-patiënten volgens criteria van Veldman et al.) met andere patiëntengroepen als valide en betrouwbaar beoordeeld.¹⁶⁶

De Foot Function Test (FFT) is een instrument waarmee bewegingsgerelateerde activiteiten voor de onderste extremiteit kunnen worden gemeten.¹⁶⁷ De inter- en intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid bij gezonde proefpersonen was goed tot zeer goed (resp. $r = 0,84-0,99$). Bij vergelijking met 21 CRPS-I-patiënten bleek de FFT goed te kunnen onderscheiden tussen gezonde personen en CRPS-I-patiënten tussen loopkrukafhankelijke en niet-loopkrukafhankelijke patiënten. Correlaties met andere functietests (zoals Three Minute Walk) en vragenlijsten (zoals Sickness Impact Profile) waren echter beperkt ($r = 0,02-0,30$), behalve voor de meer stoornisgerelateerde meting met behulp van myometers ($r = 0,73-0,77$).

Voor alle bovengenoemde tests, behalve voor de RSQ en QRSD, geldt dat zij nog verder validatie- en betrouwbaarheidsonderzoek moeten ondergaan. Behalve voor de RST, die als klinische test voor een ergotherapeutische setting is ontwikkeld, geldt dat de responsiviteit voor het meten van veranderingen nog niet adequaat is onderzocht. Er kan nog geen uitspraak worden gedaan ten aanzien van de waarde van bovengenoemde test voor het volgen van individuele patiënten in een klinische situatie. Voor wetenschappelijk onderzoek lijken bovengenoemde tests echter wel bruikbaar.

Conclusie

Niveau 4

De waarde van de Vragenlijst Vaardigheden, de Upper Limb Activity Monitor, de Radboud Skills Test, de Radboud Skills Questionnaire, de Walking Stairs Questionnaire, de Questionnaire Rising and Sitting Down en de Foot Function Test als klinische maat voor de ernst en het beloop van de beperking in activiteiten dient nader te worden onderzocht. Voor wetenschappelijke doeleinden kunnen bovengenoemde meetinstrumenten worden gebruikt voor de beschrijving van CRPS-I op activiteitsniveau.

D De Boer 2001¹⁶⁵; Kemler 2000¹⁶⁷; Oerlemans 2000¹⁶²; Perez 2002¹⁶⁶; Schasfoort 2002¹⁶⁴; Schasfoort 2005¹⁶³

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat objectivering van de mate van ernst van de beperking in activiteiten met behulp van de Vragenlijst Vaardigheden, de Upper Limb Activity Monitor, de Radboud Skills Test, de Radboud Skills Questionnaire, de Walking Stairs Questionnaire, de Questionnaire Rising and Sitting Down en de Foot Function Test niet hoeft te worden toegepast in de dagelijkse praktijk bij CRPS-I.

1.4 Epidemiologie

1.4.1 Epidemiologie van CRPS-I

Inleiding

De incidentie van CRPS-I wordt in de literatuur wisselend beschreven. Dit is mede afhankelijk van de criteria die men hanteert voor het stellen van de diagnose.

Na polsfracturen treedt CRPS-I frequent op. Dit wordt echter met een ruime variatie beschreven van 1%¹⁶⁸ tot wel 37%.¹⁶⁹

Andere groepen aandoeningen die tot CRPS-I kunnen leiden, zijn andere fracturen, wekdelenletsels of contusies, CVA (al dan niet met hemiplegie) en myocardinfarct. CRPS-I kan ook optreden als complicatie na een operatieve behandeling (CTS, perifere vaatchirurgie). Een aparte vermelding verdient CRPS-I bij kinderen.

Wetenschappelijke onderbouwing

De incidentie van CRPS-I in een open landelijke populatie in de Verenigde Staten wordt op 5,46 per 100.000 persoonjaren 'at risk' geschat.¹⁷⁰

CRPS-I wordt het meest gezien na polsfracturen en andere fracturen of 'crush'-letsels.¹⁷⁰

Incidentie CRPS-I na polsfracturen

In een prospectief onderzoek van 59 patiënten met een Colles-fractuur werd bij 37% van de gevallen (22 patiënten) CRPS-I geconstateerd.^{140,169}

In een prospectief interventieonderzoek¹⁷¹ werd in een placebogroep van 65 polsfracturen die conservatief met gips werden behandeld, in 22% van de gevallen (14 patiënten) CRPS-I vastgesteld volgens gemodificeerde Veldman-criteria.

Bij aanleggen van een gipsverband na een distale radiusfractuur wordt bij CRPS-I-patiënten een hogere druk in het gips gemeten. Het is niet duidelijk of de CRPS-I met oedeem de hogere druk veroorzaakt of dat door de hogere druk een CRPS-I ontstaat.¹⁷²

Een relatie met gipsklachten is ook door anderen vastgesteld: vroege klachten in gips zijn geassocieerd met een grotere kans op het optreden van CRPS-I. Zollinger et al. vonden na een polsfractuur bij CRPS-I-patiënten in 67% van de gevallen gipsklachten in tegenstelling tot diegenen die geen CRPS-I ontwikkelden, waarbij in slechts 18% van de gevallen sprake was van gipsklachten.¹⁷¹ Dit verschil bleek significant.

Er zijn diverse onderzoeken die geen relatie aantonen tussen het aantal reposities, de stand na repositie en de kans op het ontwikkelen van CRPS-I.^{140,169,171}

Er zijn twee onderzoeken die een relatie leggen tussen de ernst van de fractuur en de kans op het ontwikkelen van CRPS-I.^{171,173} Zollinger et al. vonden in hun prospectieve onderzoek van 119 polsfracturen in 18 gevallen CRPS-I. Van deze 18 waren er 11 (67%) van het AO-type B en C, en dus intra-articulair. Bij de 101 fracturen zonder CRPS-I was er in 33% van de gevallen sprake van een intra-articulaire fractuur. Hieruit concludeerden de auteurs dat

intra-artculaire comminutie bij polsfracturen een grotere kans op CRPS-I geeft. Deze relatie wordt in andere onderzoeken niet aangetroffen.^{86,140,174}

Incidentie CRPS-I na andere letsels (tabel 6)

Tabel 6 Incidentie CRPS-I na andere letsels

	Incidentie CRPS-I	N	
'Crush'-letsel voet	7%	4/58	Myerson et al. 1994 ¹⁷⁵
Carpale tunnel 'release'	2%	1/47	Sennwald et al. 1995 ¹⁷⁶
Capsulorafie schouder	9%	6/64	Mansat et al. 2000 ¹⁷⁷
Achillespeesruptuur	4%	1/27	Webb et al. 1999 ¹⁷⁸
CVA	35%	24/69	Daviet et al. 2002 ¹⁷⁹
Tibiafractuur	30%	18/60	Sarangi et al. 1993 ⁸³

Bij volwassenen wordt CRPS-I in de meerderheid van de gevallen aan de bovenste extremiteit gezien.^{1,170,180}

Circa 20% van de patiënten met CRPS-I aan de bovenste extremiteit heeft ook schouderklachten passend bij een tendinitis van een of beide bicepspezen.¹⁸¹

Door patiënten met een CVA die schouderklachten ontwikkelen vroegtijdig te behandelen met fysiotherapie en revalidatie, kan de incidentie van CRPS-I bij deze patiënten worden verlaagd.¹⁸² Soms wordt hier of na een myocardinfarct ook de term 'schouder-handsyndroom' gehanteerd.

1.4.2 Predisponerende factoren

Etniciteit

CRPS-I wordt het meest geconstateerd bij het Kaukasische ras: Allen et al.¹⁸³ en Galer et al.¹⁸⁴ noemen waarden van 70 tot 90%.

Bij CRPS-I wordt een verhoogd voorkomen van het HLA-DR2-¹⁵ en HLA-DQ1-antigen gevonden,^{29,30} hetgeen wijst op een erfelijke factor.

Eén onderzoek meldt een hogere seroprevalentie van parvovirus B19 bij CRPS-I (gemodificeerde IASP-criteria), met name in de onderste extremiteit.²⁸

CRPS-I komt tweemaal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.¹⁴⁰ In een populatieonderzoek was dit zelfs viermaal vaker.¹⁷⁰

Recidief

Een recidief, dat is een nieuwe periode van CRPS-I na aanvankelijk volledig herstel of een periode met weinig klachten, treedt op bij circa 9%. Het betreft vooral jonge patiënten met

een primair koud CRPS-I. Recidieven beginnen meestal spontaan en met weinig symptomen.¹⁸⁵ Recidieven of uitbreiding van CRPS-I kunnen zowel in dezelfde extremiteit als andere extremiteiten plaatsvinden.^{185,186}

1.4.3 Natuurlijk beloop en stagering

CRPS-I komt op elke leeftijd voor, van kinderleeftijd tot hoogbejaard, maar het meest frequent op 'middelbare' leeftijd (20-50 jaar). Vaak wordt een beloop van de ziekte volgens drie opeenvolgende stadia beschreven. Dit kan niet worden bevestigd in grote series patiënten.^{1,187} In een populatieonderzoek in de VS werden in driekwart van de gevallen spontane verbetering en genezing van het syndroom gezien.¹⁷⁰ Over de prognose van mogelijke subgroepen bij CRPS-I is door het ontbreken van literatuur geen uitspraak te doen.

1.4.4 Kinderen en CRPS-I

CRPS-I bij kinderen wordt niet frequent waargenomen en beschreven.¹⁸⁸ Het merendeel van de CRPS-I dat bij kinderen wordt gezien, betreft de onderste extremiteit.¹⁸⁹ De verhouding meisje:jongen is 3:1. In circa de helft van de gevallen is er sprake van een trauma.¹⁹⁰ Het beloop van de klachten bij kinderen lijkt milder dan bij volwassenen. Bij kinderen treedt volledige genezing op in het merendeel van de gevallen. In de literatuur wordt dit met enige variatie beschreven van 58 tot wel 93% van de kinderen.¹⁹⁰⁻¹⁹² Behandeling vindt plaats door middel van analgetica en fysiotherapie (zie hiervoor ook *paragraaf 4.2* over fysiotherapie bij kinderen met CRPS-I). Na schijnbare genezing wordt recidivering frequent waargenomen. Ook hierbij geldt dat dit in wisselende percentages wordt gerapporteerd van 10 tot 48%.^{190,191,193} De kans op een recidief blijkt bij kinderen met in de voorgeschiedenis een gedragsstoornis, eetstoornis of een vorm van psychosociale problematiek, groter te zijn.¹⁹⁴

Conclusies

Niveau 3	CRPS-I wordt in meerderheid bij het Kaukasische ras aangetroffen. CRPS-I wordt twee- tot driemaal zo vaak gediagnosticeerd bij vrouwen als bij mannen. B Birklein 1999 ¹⁸⁰ ; Veldman 1993 ¹ C Allen 1999 ¹⁸³ ; Galer 2000 ⁵⁰ ; Sandroni 2002 ¹⁷⁰
Niveau 3	De incidentie van CRPS-I wisselt per oorzakelijk letsel. De incidentie na polsfracturen is relatief hoog. C Atkins 1990 ¹⁴⁰ ; Daviet 2002 ¹⁷⁹ ; Mansat 2000 ¹⁷⁷ ; Myerson 1994 ¹⁷⁵ ; Sarangi 1993 ⁸³ ; Sennwald 1995 ¹⁷⁶ ; Webb 1999 ¹⁷⁸ ; Zollinger 1999 ¹⁷¹

1.4.5 Het gebruik van de fixateur externe en CRPS-I

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn twee RCT's die de conservatieve behandeling van distale radiusfracturen vergelijken met de behandeling met een externe fixateur.^{174,195} Howard et al. beschrijven 50 patiënten met een ernstig gedislloceerde Colles-fractuur die werden gerandomiseerd over twee groepen: 25 patiënten ondergingen een repositie onder Biers-blokkade en 25 patiënten kregen een externe Hofmann-fixateur.¹⁹⁵ CRPS-I kwam in beide groepen niet voor.

Roumen et al. includeerden 126 patiënten in een prospectief, gerandomiseerd onderzoek.¹⁷⁴ Alle patiënten ondergingen repositie onder lokale anesthesie en kregen een gipsspalk. Bij 14 patiënten (14%) ontwikkelde zich een reflexsympathische dystrofie volgens de criteria van Veldman. Hiervan waren er twee (9%) met gips behandeld, vier met fixateur externe (19%) en nog eens acht in een controlegroep (14%) (eveneens met gips behandeld). Er was geen correlatie met het ontwikkelen van CRPS-I en het anatomische eindresultaat.

In het cohortonderzoek van Gradl et al. werden 158 patiënten met een distale radiusfractuur na 8 en 16 weken beoordeeld op sensibiliteitsstoornissen, 'range of motion' (ROM), kracht, oedeem, temperatuur en radiologisch beeld.⁸⁶ De diagnose CRPS-I werd gesteld aan de hand van de criteria volgens Bruehl. De behandeling bestond uit gipsimmobilisatie, open reductie en fixatie met platen/schroeven of een uitwendige fixateur. De 18 patiënten die CRPS-I ontwikkelden (11%), werden vergeleken met de 140 patiënten zonder CRPS-I. Er was geen verschil in aard van de fractuur. De anatomische/radiologische uitkomst was slechter in de CRPS-I groep, hetgeen werd geweten aan de slechtere functionele resultaten. Er was geen verschil tussen beide groepen wat betreft de aard van de behandeling (conservatief versus operatief inclusief fixateur externe).

In een prospectief, niet-gerandomiseerd onderzoek vonden Suso et al. bij 28 patiënten die met een externe fixateur werden behandeld, in 17 gevallen (60,7%) een milde/matige (Bonica graad 3 en 2) 'reflex sympathetic dystrophy'.¹⁹⁶ Na behandeling met calcitonine en fysiotherapie waren de verschijnselen in vier tot acht maanden verdwenen.

Conclusie

Niveau 2	Er zijn geen aanwijzingen dat het gebruik van een fixateur externe bij patiënten met een ernstige distale radiusfractuur de kans op het ontwikkelen van een CRPS-I vergroot.
	B Howard 1989 ¹⁹⁵ ; Roumen 1991 ¹⁷⁴
	C Gradl 2003 ⁸⁶ ; Suso 1993 ¹⁹⁶

Overige overwegingen

De fractuur van de distale radius en met name de Colles-fractuur is bij volwassenen verantwoordelijk voor een belangrijk deel van de bekende gevallen van CRPS-I.¹

Een uitwendige fixatie wordt vooral toegepast bij de ernstige vormen van verbrijzeling (comminutie), instabiele fracturen en/of fracturen gepaard gaande met ernstige wekedelenschade.

Een selectie van de patiënten op basis van fractuurtype zou een toename van CRPS-I bij gebruik van een externe fixateur kunnen verklaren.

Zollinger et al.¹⁷¹ en Zuluk et al.¹⁷³ constateerden een grotere kans op CRPS-I bij fracturen met ernstiger comminutie en/of verplaatsing, maar Atkins et al.,¹⁴⁰ Roumen et al.¹⁷⁴ en Gradl⁸⁶ vonden die relatie niet. Ook blijkt uit onderzoeken geen relatie tussen (over)distractie,^{196,197} de mate van repositie van de fractuurdelen^{86,174,195} en CRPS-I. In de laatstvermelde onderzoeken is er sprake van een beter anatomisch herstel van de distale radius bij gebruik van een externe fixateur.

Aanbeveling

Bij de beslissing om een fixateur externe te gebruiken bij een distale radiusfractuur hoeft geen rekening te worden gehouden met een verhoogde kans op CRPS-I.

Hoofdstuk 2

Medicamenteuze en invasieve behandeling

2.1 Medicamenteuze behandeling

2.1.1 Pijnmedicatie bij CRPS-I

Algemene inleiding

Hoewel analgetica bij CRPS-I veelvuldig wordt toegepast in de klinische praktijk en de toepassing ervan wordt beschreven in verschillende behandelprotocollen en richtlijnen,¹⁹⁸⁻²⁰¹ is de wetenschappelijke onderbouwing voor gebruik bij CRPS-I zeer beperkt. Toepassing van de gebruikelijke analgetica lijkt te zijn gebaseerd op ervaringen uit andere gebieden. De toedieningssequentie wordt in Nederlandse praktijken wel gebaseerd op de WHO-ladder (zie *bijlage 2*).²⁰² Naast orale toediening van analgetica^{203,204} worden deze ook intraveneus²⁰⁵ of als perifere blokkadetechniek^{206,207} toegepast. Intraveneuze toediening van het anestheticum ketamine²⁰⁸ en epidurale anesthesie²⁰⁹ worden ook in het kader van pijnbehandeling bij CRPS-I beschreven.

2.1.1.1 Paracetamol

Wetenschappelijke onderbouwing

Het gebruik van paracetamol wordt beschreven in het kader van een adjuvant pijnprotocol bij een onderzoek naar de effectiviteit van ‘scavengers’ bij de behandeling van CRPS-I.¹¹ Er werden geen onderzoeken gevonden waarin paracetamol als afzonderlijke behandeling werd bestudeerd voor CRPS-I.

Conclusie

Niveau 4

Er is geen bewijs voor de effectiviteit van paracetamol bij de behandeling van pijn bij CRPS-I-patiënten.

D Mening van de werkgroepleden

Overige overwegingen

De toepassing van paracetamol in de pijnbestrijding is algemeen geaccepteerd, mede dankzij de laagdrempelige toepassing en het geringe bijwerkingenprofiel.

2.1.1.2 NSAID's

Wetenschappelijke onderbouwing

In twee onderzoeken wordt de effectiviteit van NSAID's bestudeerd.²⁰³ De auteurs concluderen hierbij dat calcitonine effectiever is in het verminderen van de botresorptie, maar doen geen uitspraken over de mate van pijnvermindering.

In een retrospectief onderzoek naar de effecten van 60 mg ketorolac door middel van een regionale intraveneuze blokkadoediening werden 61 CRPS-I-patiënten prospectief gevolgd.²⁰⁵ Van de patiënten vertoonde 26% een complete respons, 42% een partiële respons en 31% geen respons. Patiënten met allodynie reageerden significant slechter op de behandeling.

Conclusie

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit op de mate van pijnvermindering door NSAID's bij CRPS-I-patiënten.
	C Connelly 1995 ²⁰⁵

Overige overwegingen

NSAID's worden veelvuldig geassocieerd met bijwerkingen. Deze betreffen onder andere het maag-darmstelsel, de nierfunctie, de bloedstolling en bloeddruk, het centraal zenuwstelsel en de hartfunctie.²¹⁰ Hoewel bijwerkingen aan het maag-darmstelsel kleiner worden geacht bij de nieuwe generatie COX2-remmers, worden deze weer geassocieerd met een hogere incidentie van cardiale bijwerkingen.²¹¹ Tegenstrijdige data worden beschreven voor toepassing van NSAID's bij neuropathische pijn.²¹²

2.1.1.3 Opioiden

Wetenschappelijke onderbouwing

Eén RCT werd gevonden waarin de effecten van 'sustained release' orale morfine op placebo-gecontroleerde wijze werd onderzocht bij patiënten voorbehandeld met elektrische ruggenmergstimulatie (ESES).²⁰⁴ Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de mate van pijnvermindering en de gemiddelde duur tot activering van ESES. Gemiddeld werden 20 bijwerkingen per dag gemeld bij de morfinegroep, versus 2 per dag bij de placebogroep. In een ongecontroleerd onderzoek bij negen patiënten met CRPS-I of -II aan de bovenste extremiteit werden de effecten van continue infusie van morfine in de axillaire plexus volgend op een stellatumblokkade onderzocht.²⁰⁶ Significante pijnvermindering werd gevonden in rust en bij bewegen, evenals verbetering van de knijpkracht. De gemeten concentratie morfine in de 'steady state' was bij deze patiënten echter lager dan de minimaal effectieve analgetische concentratie.

Conclusies

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit wat betreft de vermindering van pijn door orale opioiden bij CRPS-I-patiënten.
	B Harke 2001 ²⁰⁴

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van continue infusie van morfine in de axillaire plexus bij de pijnbehandeling van CRPS-I-patiënten.
	C Azad 2000 ²⁰⁶

Overige overwegingen

Veel bijwerkingen worden beschreven bij de verschillende zwak en sterk werkende opioiden.²¹⁰

Hoewel specifieke informatie met betrekking tot zwak en sterk werkende opioiden voor CRPS-I nagenoeg ontbreekt, wordt in systematische reviews over de toepassing bij neuropathische pijn tramadol als effectief aangemerkt.²¹³ Tevens worden positieve kortetermijneffecten voor sterk werkende opioiden gemeld voor neuropathische en spierskeletpijn.²¹⁴ Over langetermijneffecten van opioiden, alsmede problemen over tolerantie en verslaving kan vooralsnog geen eenduidige uitspraak worden gedaan.²¹⁴

2.1.1.4 Lokale anesthetica

Wetenschappelijke onderbouwing

Drie onderzoeken werden gevonden waarin de effecten van lokale anesthetica bij CRPS-I werden bestudeerd. De onduidelijke interventie bij het retrospectieve onderzoek en het geringe aantal patiënten in het prospectieve onderzoeken beperken de kracht van de uitkomsten.²⁰⁷

In een open, ongecontroleerd onderzoek werd de mate van pijnvermindering en knijpkrachtverbetering bij negen CRPS-I- of -II-patiënten na stellatumblokkade bestudeerd.²⁰⁶ Gevonden werd een significante vermindering van de pijn evenals een significante verbetering van de pijnklacht.

In een open, niet-gecontroleerd onderzoek werden de effecten van epidurale toediening bestudeerd bij 14 patiënten met CRPS-I aan de knie.²⁰⁹ De behandeling werd vervolgd met continue toediening van een narcoticum. Geen gegevens werden beschreven ten aanzien van de pijnbestrijding; wel werd bij alle patiënten een verbetering van de bewegingsuitslag en bij 11 patiënten een volledige verbetering van de CRPS-I-symptomen waargenomen aan het einde van de follow-up. De beperkte beschrijving van de meetinstrumenten, 'baseline'-gegevens en follow-up bemoeilijken de beoordeling van dit onderzoek.

Conclusies

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van lokale anesthetica in de sympathische ganglia bij de pijnbehandeling van CRPS-I-patiënten.
	B Price 1998 ²⁰⁷
	C Azad 2000 ²⁰⁶

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van lokale anesthetica bij epidurale toediening bij CRPS-I-patiënten. Door toepassing van diverse interventies kan de effectiviteit van epidurale toediening van lokale anesthetica niet worden vastgesteld.
	C Cooper 1989 ²⁰⁹

2.1.1.5 Anesthetica

Wetenschappelijke onderbouwing

In een retrospectief onderzoek bij 33 CRPS-I- of -II-patiënten werd het effect van een subanesthetische ketamine-infusie geëvalueerd.²⁰⁸ Als gevolg van terugval ondergingen 12 patiënten een tweede infusieperiode, en drie patiënten een derde periode. Bij 83% van de patiënten verdween de pijn volledig. De gemiddelde duur van de pijnvermindering (gegevens voor 20 patiënten) was 9,4 maanden. Als bijwerkingen werden 'inebriation' (bedwelming), hallucinaties, duizeligheid, misselijkheid, licht gevoel in het hoofd en vaag zien genoemd.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat intraveneuze toediening van een subanesthetische dosis ketamine een pijnverlagend effect heeft bij CRPS-I-patiënten.
	C Correll 2004 ²⁰⁸

Overige overwegingen

Ketamine dient in een klinische setting te worden toegepast.

Aanbevelingen

Bij CRPS-I met pijnklachten is een subanesthetische dosis ketamine te overwegen. De werkgroep is van mening dat toediening van pijnmedicatie volgens de WHO-pijnladder tot en met stap 2 aan te bevelen is. Sterke opioïden dienen bij deze patiëntengroep niet te worden toegepast. Voorts beveelt de werkgroep aan meer onderzoek te verrichten naar het specifieke effect van pijnmedicatie bij CRPS-I.

2.1.2 Gabapentine

Algemene inleiding

Middelen tegen epilepsie werken ook bij pijnsyndromen. Het werkingsmechanisme is niet geheel bekend, maar berust waarschijnlijk op het verminderen van de hyperexcitabiliteit

van het centraal zenuwstelsel. Gabapentine is van alle anti-epileptische middelen verreweg het best bestudeerd.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn twee placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken gevonden waarbij gabapentine is getest bij patiënten met CRPS-I. Het eerste onderzoek met gabapentine bij neuropathische pijnsyndromen is uit 2002.²¹⁵ Uit dit onderzoek kan worden geconcludeerd dat gabapentine acht weken na het starten van de behandeling een bescheiden maar significante reductie geeft van neuropathische pijnklachten. Wat het precies heeft betekend voor de 28% CRPS-I-patiënten (volgens IASP-criteria), is onbekend.

Uit het tweede gerandomiseerde onderzoek kan worden geconcludeerd dat gabapentine een matig effect heeft op de pijn bij patiënten met CRPS-I (volgens IASP-criteria), maar het geeft wel een significante reductie van de sensibele afwijkingen in de aangedane extremiteit.²¹⁶ Geconcludeerd kan worden dat een subpopulatie van de CRPS-I-patiënten gunstig reageert op gabapentine.

Conclusie

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat gabapentine in doseringen van 600 tot 1.800 mg per 24 uur in de eerste acht weken, pijnklachten bij patiënten met CRPS-I enigszins kan reduceren. Tevens zijn er aanwijzingen dat gabapentine sensibele afwijkingen in de zin van hyperesthesie en allodynie reduceert. Het effect van gabapentine bij patiënten met CRPS-I op langere termijn is niet bekend.
	B Serpell 2002 ²¹⁵ ; Van de Vusse 2004 ²¹⁶

Overige overwegingen

Duizeligheid, slaperigheid en moeheid traden significant vaker op gedurende het gebruik van gabapentine dan gedurende het gebruik van een placebo.

Aanbeveling

Bij patiënten met CRPS-I valt het gebruik van gabapentine te overwegen. Indien een proefperiode van acht weken geen duidelijke pijnklachtenreductie of vermindering van de allodynie en hyperesthesie oplevert, dient het medicijn te worden gestaakt.

2.1.3 Overige anti-epileptische medicatie

Wetenschappelijke onderbouwing

Naast gabapentine zijn er twee andere anticonvulsieve middelen die kunnen worden gebruikt bij neuropathische pijn.

Carbamazepine wordt hoofdzakelijk gebruikt bij de bestrijding van trigeminusneuralgie. Er zijn geen onderzoeken bekend waarbij carbamazepine wordt getest bij patiënten met CRPS-I.

Over het gebruik van carbamazepine bij neuropathische pijn is in zijn algemeenheid slechts een beperkt aantal onderzoeken bekend. Er is een oud onderzoek waarin het effect wordt getest bij diabetische neuropathie.²¹⁷

Het andere veelgebruikte anti-epileptische medicijn dat wordt toegepast bij neuropathische pijn, is fenytoïne. Dit medicijn is voornamelijk getest bij diabetische polyneuropathieën.^{218,219}

In dit onderzoek is het langetermijneffect van dit medicament bekeken en werd geen verbetering van de pijnklachten op lange termijn gezien.

Conclusie

Niveau 4	Er is geen bewijs voor de effectiviteit voor pijnvermindering bij CRPS-I-patiënten van anti-epileptica, zoals carbamazepine, pregabaline en fenytoïne.
	<i>D Mening van de werkgroepleden</i>

Overige overwegingen

Een deel van de pijn bij CRPS-I is neuropathisch van aard. Gezien de ervaringen uit andere onderzoeken valt het gebruik van anti-epileptica bij neuropathische pijn bij CRPS-I te overwegen.

Aanbeveling

Indien bij CRPS-I aanvalsgewijze neuropathische pijn op de voorgrond staat, kan een proefbehandeling met carbamazepine, pregabaline of andere anti-epileptica worden overwogen.

2.1.4 Antidepressiva

Wetenschappelijke onderbouwing

Tricyclische antidepressiva beïnvloeden de noradrenerge neurotransmissie en worden veel toegepast bij constante neuropathische pijn en worden beschouwd als de beste middelen tegen neuropathische pijn op dit moment. Tricyclische antidepressiva hebben, naar men veronderstelt, verschillende mechanismen van werking tegen neuropathische pijn. Het werkingsmechanisme betreft het potentiëren van serotonerge en noradrenerge afdalende inhiberende banen, die daardoor hyperactiviteit ter plaatse van de achterhoorn verminderen.²²⁰

Tricyclische antidepressiva beïnvloeden ook de stemming van patiënt, met name de depressie, die vaak neuropathische pijn, maar ook CRPS-I begeleidt. Onderzoeken met tricyclische antidepressiva (voornamelijk amitriptyline) voor diabetische neuropathie tonen de effectiviteit van dit middel aan.²²¹ Er is zelfs 'level 1'- en 'level 2'-bewijs dat het gebruik van tricyclische antidepressiva bij de behandeling van postherpetische neuralgie positieve resultaten geeft. Er zijn twee goede RCT's^{222,223} en drie andere RCT's die de effectiviteit aantonen.²²⁴⁻²²⁶

Tricyclische antidepressiva die voor een verhoging van de synaptische concentraties van noradrenaline zorgen, zijn significant meer effectief dan tricyclische antidepressiva, die uitsluitend of primair serotonerge effecten hebben. Om die reden zijn er onderzoeken die aantonen dat met name amitriptyline of nortriptyline effectief zijn.²²⁷ Onderzoeken waarbij tricyclische antidepressiva worden getest bij patiënten met CRPS-I, zijn niet voorhanden.

Conclusie

Niveau 4	De effectiviteit van antidepressiva bij patiënten met pijn ten gevolge van CRPS-I is niet bewezen.
	<i>D Mening van de werkgroepleden</i>

Overige overwegingen

Een deel van de pijn bij CRPS-I is neuropathisch van aard. Gezien de ervaringen uit andere onderzoeken valt het gebruik van antidepressiva bij continue neuropathische pijn bij CRPS-I te overwegen.

Aanbeveling

Indien er bij CRPS-I een continue neuropathische pijn aanwezig is, kan een proefbehandeling met amitriptyline of nortriptyline worden overwogen.

2.1.5 Capsaïcine

Wetenschappelijke onderbouwing

Capsaïcine is 8-methyl-N-vanillyl-6-noneamide. Capsaïcine wordt gewonnen uit Spaanse pepers. Sinds enige jaren staat deze stof in de belangstelling wat betreft de behandeling van neuropathische pijn. Het werkingsmechanisme is onduidelijk, maar aangenomen wordt dat capsaïcine een selectief effect heeft op de nociceptoren die verbonden zijn aan de C-vezels. Onduidelijk is of dit effect reversibel is of blijvend. In twee onderzoeken is aangetoond dat er een verminderde gevoeligheid voor warmte bestaat bij patiënten die zijn behandeld met capsaïcine.^{228,229} Een aantal onderzoekers claimt dat het minder gevoelig maken van deze C-gebonden nociceptoren sterk afhankelijk is van de gebruikte dosis van capsaïcine.

Er is slechts één onderzoek bekend waarbij een extreem hoge dosering capsaiïne is toegepast bij een tiental patiënten met CRPS-I. De toegepaste dosering van capsaiïne was 5 tot 10%. Bij deze dosering kan alleen capsaiïne op de huid van de patiënt worden gesmeerd als het pijnlijke lichaamsdeel eerst wordt verdoofd door middel van epidurale anesthesie. De onderzoekers claimen succes bij 90% van de patiënten. Uit dit 'open-label'-onderzoek zijn wetenschappelijk nog geen conclusies te trekken.

Conclusie

Niveau 4	Er is geen bewijs voor de effectiviteit van capsaiïne bij CRPS-I-patiënten.
	D <i>Mening van de werkgroepleden</i>

Aanbeveling

Er is geen plaats voor de toepassing van capsaiïne in de behandeling van CRPS-I.

2.1.6 'Scavengers' en CRPS-I

Wetenschappelijke onderbouwing

De behandeling van CRPS-I met zuurstofradicaalremmers ofwel 'scavengers' is alleen in Nederland wetenschappelijk onderzocht. In 1987 is voor het eerst het gunstige effect van dimethylsulfoxide (DMSO) door middel van lokale applicatie bij CRPS-I-patiënten onderzocht.²³⁰ Dit prospectieve 'cross-over'-onderzoek toont bij een groep patiënten (n = 20) aan dat DMSO een gunstig effect heeft op de functie van de aangedane extremiteit. In een prospectief onderzoek met CRPS-I-patiënten (n = 26) wordt ook een significant effect van DMSO gemeten ten opzichte van de klassieke regionale ismelineblokkade.²³¹ In 1996 was Zuurmond de eerste die de DMSO-crème in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek vergeleek met een placebo bij een populatie van 32 CRPS-I-patiënten.²³² De DMSO (50%) cremor vaselini ceto-macrogolis FNA wordt vijfmaal daags op het aangedane gebied van de extremiteit gesmeerd. In dit onderzoek wordt een significant verschil gemeten na twee maanden behandeling ten aanzien van de CRPS-I-symptomen ten voordele van de DMSO-crème.

Perez et al. tonen in een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij een grote groep CRPS-I-patiënten (n = 146) aan dat DMSO-crème een gunstig effect heeft op de symptomen van CRPS-I.¹¹ Dit is het eerste onderzoek (subgroepanalyse) dat ook het effect van N-acetylcysteïne (NAC) in een dosis van driemaal daags 600 mg analyseert. Het blijkt dat NAC een significant beter effect heeft bij een primair koud CRPS-I dan de DMSO-crème.

De andere behandeling die in Nederland vaak vooral in de acute fase van CRPS-I wordt gegeven, is mannitol intraveneus. De therapie bestaat uit mannitol (10%) intraveneus gedurende één week. Resultaten uit een open ongecontroleerd onderzoek van Smeets et al. laten zien dat mannitoltoediening in de thuissituatie veilig en goedkoop kan verlopen en praktisch goed uitvoerbaar is.²³³ Bij 65% van de patiënten trad volgens de auteurs verbetering op. De effecten van mannitol zijn tot dusver nog niet in een (placebo)gecontroleerd onderzoek geanalyseerd.

Conclusies

Niveau 2	DMSO (dimethylsulfoxide)-crème (50%) vermindert de klachten bij CRPS-I-patiënten.
	A2 <i>Perez 2003¹¹</i> B <i>Geertzen 1994²³¹; Goris 1987²³⁰; Zuurmond 1996²³²</i>
Niveau 3	Het is aannemelijk dat driemaal daags 600 mg N-acetylcysteïne de klachten bij CRPS-I vermindert.
	A2 <i>Perez 2003¹¹</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat DMSO (dimethylsulfoxide)-crème 50% meer effect sorteert bij primair warme CRPS-I, en N-acetylcysteïne meer effect sorteert bij primair koude CRPS-I.
	C <i>Perez 2003¹¹</i>
Niveau 4	Er is geen bewijs dat mannitol effectief is bij de behandeling van CRPS-I.
	D <i>Smeets 1999²³³</i>

Overige overwegingen

In het algemeen genereert het gebruik van DMSO lagere (directe en indirecte) kosten dan N-acetylcysteïne. Op basis van subgroepanalyses kan echter worden gesteld dat N-acetylcysteïne lagere kosten en meer effecten genereert bij patiënten met een koude vorm van CRPS-I. Voor een warme vorm van CRPS-I genereert DMSO lagere kosten en meer effect.²³⁴

Aanbevelingen

Bij patiënten die minder dan een jaar CRPS-I hebben, is DMSO (dimethylsulfoxide)-crème 50% 5 dd (lokaal op de huid te appliceren) gedurende drie maanden aan te bevelen.

Bij patiënten die langer dan een jaar CRPS-I hebben, kan een proefbehandeling met DMSO-crème 5 dd lokaal gedurende een maand worden overwogen. Bestaat er een gunstig effect, dan kan de behandeling gedurende drie maanden worden gecontinueerd.

Bij patiënten met CRPS-I met een primair koude huidtemperatuur kan N-acetylcysteïne 3 dd 600 mg gedurende drie maanden worden overwogen.

Totdat in onderzoeksverband is bewezen dat mannitol effect heeft op het verminderen van oedeem, is de werkgroep van mening dat de behandeling met mannitol slechts in onderzoeksverband dient plaats te vinden.

2.1.7 Spierrelaxantia

2.1.7.1 Orale farmacotherapie

Wetenschappelijke onderbouwing

Een relatief onderbelichte categorie van het klinische spectrum van CRPS-I betreft de motorische verschijnselen. Deze kunnen bestaan uit parese, dystonie, myoclonieën en/of tremor. Een deel van de literatuur maakt melding van spasmen, waarbij het niet altijd duidelijk is of hier ook intermitterende dystonie of myoclonieën mee worden bedoeld.

Voor geen van de bovengenoemde motorische verschijnselen bestaat er gecontroleerd medicamenteus onderzoek met oraal te gebruiken spierrelaxantia. Er bestaan vijf descriptieve onderzoeken naar de bewegingsstoornissen bij patiënten met CRPS-I.^{130,235-238} Drie van de bovengenoemde onderzoeken beschrijven dat een klein aantal CRPS-I-patiënten met dystonie/spasmen voordeel ervaart van een behandeling met benzodiazepinen en hoge doseringen baclofen. De mate van verbetering wordt in het merendeel van de onderzoeken niet gespecificeerd.

Conclusie

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van spierrelaxantia bij de behandeling van bij CRPS-I voorkomende bewegingsstoornissen zoals dystonie en spierspasmen.
	C Bhatia 1993 ²³⁷ ; Van Hilten 2001 ²³⁸ ; Jankovic 1988 ²³⁵ ; Marsden 1984 ¹³⁰ ; Schwartzman 1990 ²³⁶

Overige overwegingen

Hoewel anticholinergica, carbamazepine en magnesiumzouten ook worden gebruikt bij de behandeling van dystonie of spasmen bij patiënten met CRPS-I, behoren deze vormen van medicatie strikt genomen niet tot de groep van spierrelaxantia. Ten aanzien van zowel dystonie als spasmen bestaat er geen gecontroleerd onderzoek bij de behandeling van dystonie/spasmen bij CRPS-I. Twee van de hierboven genoemde descriptieve onderzoeken melden dat anticholinergica nimmer (blijvend) effect hebben laten zien.^{237,238}

Bij gebruik van diazepam of clonazepam dient de voorschrijver alert te zijn op mogelijk verslavingsgevaar.

Aanbeveling

De werkgroepleden adviseren om in geval van dystonie, myoclonieën of spierspasmen bij patiënten met CRPS-I een behandeling te starten met:

1. oraal baclofen, volgens standaardopbouwschema;
2. diazepam of clonazepam, op geleide van effect en bijwerkingen langzaam te titreren.

2.1.7.2 Botulinetoxine

Wetenschappelijke onderbouwing

Er bestaat geen gecontroleerd onderzoek met botulinetoxine voor de behandeling van dystonie bij patiënten met CRPS-I. Recentelijk zijn de ervaringen met het gebruik van botulinetoxine A bij 14 patiënten met een zeer ernstige tonische dystonie van de hand ('clenched fist') beschreven.²³⁹ Bij vier van deze patiënten was de dystonie ontstaan in het kader van CRPS-I. 'Overall' werd een verbetering ten aanzien van pijn en spierrelaxatie bereikt bij vier van vijf handen; de mate van verbetering wordt echter niet beschreven. Enkele publicaties maken er melding van dat botulinetoxine-injecties niet of tijdelijk werken en zelden een verbetering van functionaliteit bewerkstelligen.^{235,238}

Conclusie

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs voor het effect van botulinetoxine A bij de behandeling van dystonie bij CRPS-I-patiënten.
	C Cordivari 2001 ²³⁹ ; Van Hilten 2001 ²³⁸ ; Jankovic 1988 ²³⁵

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er geen plaats is voor de behandeling met botulinetoxine A bij CRPS-I-patiënten met dystonie.

2.1.7.3 Intrathecale baclofentoediening

Wetenschappelijke onderbouwing

De intrathecale toediening van baclofen (ITB) is een invasieve behandeling die bij slechts een klein aantal therapierefractaire patiënten met alleen CRPS-I²⁴⁰ en CRPS-I met dystonie²⁴¹ is onderzocht. Alleen het laatste onderzoek werd voorafgegaan door een dubbelblind uitgevoerde placebogecontroleerde, 'cross-over'-screeningsprocedure met als doel te bepalen of een patiënt een kandidaat zou zijn voor implantatie van een programmeerbare pomp voor ITB. Vergeleken met een placebo gaven de baclofentoedieningen een significante verbetering op de uitkomstmaat. Zes patiënten werden vervolgens geïmplanteed en gedurende 1,7 jaar in een open onderzoek gevolgd met wisselend succes. Verder rapporteerden Zuniga et al. over een open onderzoek met ITB bij twee CRPS-I-patiënten zonder motorische stoornissen.²⁴⁰ Pijn, allodynie en autonome stoornissen reageerden goed op ITB.

Conclusie

Niveau 3

Er is onvoldoende bewijs voor het effect van de behandeling met intrathecale baclofen (ITB) bij dystonie bij CRPS-I-patiënten.

C *Van Hilten 2000²⁴¹; Zuniga 2002²⁴⁰*

Overige overwegingen

De belangrijkste bijwerkingen van de screening en continue toediening van ITB zijn post-punctionele hoofdpijn, verlaagd bewustzijn en blaasretentie.²⁴¹

Aanbeveling

Er is geen plaats voor intrathecale baclofen (ITB)-behandeling bij patiënten met CRPS-I. Intrathecale baclofen kan uitsluitend worden overwogen bij patiënten met CRPS-I indien dystonie op de voorgrond staat en conventionele therapie geen effect heeft gehad. De behandeling dient te worden uitgevoerd in onderzoeksverband.

2.1.8 CRPS-I-behandeling met corticosteroiden**Wetenschappelijke onderbouwing**

Corticosteroiden zijn bijnierschors hormonen met ontstekingsremmende werking. Sinds de jaren '70 worden corticosteroiden gebruikt bij de behandeling van CRPS-I in zowel open onderzoek^{242,243} als in een gecontroleerd onderzoek.²⁴⁴

In het enige placebogecontroleerde onderzoek (13 patiënten) met prednison werd een gunstig effect van prednison aangetoond ten opzichte van de placebogroep.²⁴⁴

Alle andere onderzoeken met prednison waren open onderzoeken waarbij prednison zowel per os²⁴² als intramusculair werd toegediend.²⁴³ In alle onderzoeken werd het effect van corticosteroiden als zeer gunstig beschreven.

Conclusie

Niveau 3

Corticosteroiden hebben mogelijk een effect bij CRPS-I. Over de duur en dosering bestaat geen duidelijkheid.

C *Christensen 1982²⁴⁴; Grundberg 1996²⁴³; Kozin 1981²⁴²*

Overige overwegingen

Er zijn onderzoeken van beperkte kwaliteit die een gunstig effect van corticosteroiden laten zien. Gezien de bijwerkingen adviseert de werkgroep corticosteroiden niet routinematig te gebruiken.

Aanbeveling

Er is geen plaats voor routinematige behandeling met corticosteroiden bij CRPS-I-patiënten.

2.1.9 Behandeling van CRPS-I met calcitonine (subcutaan en intranasaal)**Wetenschappelijke onderbouwing**

Calcitonine, een hormoon uit de C-cellen van de schildklier, remt osteoclasten in het bot waardoor de botresorptie afneemt. Daarnaast heeft calcitonine een analgetisch effect en verhoogt het de calciumuitscheiding via de nier.

Calcitonine kan subcutaan en via een neusspray worden toegediend. Er bestaan verschillende soorten calcitonine, waarvan zalmcalcitonine het meest effectief is. Met calcitonine intranasaal zijn twee placebogecontroleerde onderzoeken verricht,^{245,246} evenals met calcitonine subcutaan.^{247,248}

Er zijn twee meta-analyses en twee systematische reviews uitgevoerd waarin de effecten van calcitonine worden geëvalueerd. De meta-analyse van Kingery et al.²⁴⁹ geeft aan dat de effecten voor calcitonine tegenstrijdig zijn. De systematische review van Van den Berg et al. geeft aan dat er geen bewijs is voor de effectiviteit van calcitoninetoediening bij CRPS-I.²⁵⁰ De meta-analyse van Perez et al. daarentegen laat een positief gemiddeld effect op de pijn zien voor calcitoninetoediening,²⁵¹ en ook de review van Forouzanfar et al. beschrijft positieve resultaten voor calciumregulerende medicatie (waaronder calcitonine) voor gebruik bij CRPS-I-patiënten.²⁵²

Conclusie

Niveau 1

Het bewijsmateriaal voor calcitonine (zowel intranasaal als subcutaan) is tegenstrijdig.

A1 *Van den Berg 2002²⁵⁰; Forouzanfar 2002²⁵²; Kingery 1999²⁴⁹; Perez 2001²⁵¹*

Overige overwegingen

In Nederland is er slechts beperkte ervaring met de toediening van calcitonine bij patiënten met CRPS-I.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat op basis van tegenstrijdige onderzoeksresultaten geen eenduidig advies over de behandeling van calcitonine bij patiënten met CRPS-I kan worden gegeven.

2.1.IO Behandeling van CRPS-I met bisfosfonaten

Wetenschappelijke onderbouwing

Bisfosfonaten remmen osteoclasten in het beenmerg en worden gebruikt bij botaan- doeningen zoals de ziekte van Paget en bij de behandeling van osteoporose. Er bestaan ver- schillende structuuranalogen van bisfosfonaten, zoals etidronaat, clodronaat, pamidronaat, risedronaat en alendronaat. De resorptie uit de maag is vaak matig; vandaar de voorkeur voor intraveneuze toediening.

Bij CRPS-I kan er sprake zijn van verhoogde bot-‘turnover’ (driefasen-botscan) en soms is er vlekke botontkalking zichtbaar op de röntgenfoto. Vanaf 1992 zijn verschillende arti- kelen²⁵³⁻²⁵⁶ gepubliceerd over het effect van bisfosfonaten (intraveneus) als behandeling bij CRPS-I en recentelijk met een orale bisfosfonaat.²⁵⁷ Tot nu toe zijn er drie placebogecontro- leerde onderzoeken verricht.^{253,255,257}

In één onderzoek werd alendronaat drie dagen achter elkaar gegeven.²⁵³ In een ander onderzoek werd clodronaat gegeven.²⁵⁷ Beide zijn beschreven in de systematische review van Fourouzanfar et al.²⁵² In een derde onderzoek bestond de behandeling uit alendronaat (40 mg; dosis is vier keer zo hoog als bij osteoporose wordt gegeven).²⁵⁵ In de drie onderzoe- ken verbeterden de parameters in de patiëntengroep behandeld met bisfosfonaten significant meer dan in de placebogroep.

Conclusie

Niveau 1	Bisfosfonaten hebben een gunstig effect op ontstekingsverschijnselen bij patiënten met CRPS-I, waarbij op dit moment niet duidelijk is in welke dosering, hoe vaak en hoe lang de bifosfonaten dienen te worden gegeven.
	A1 Forouzanfar 2002 ²⁵²
	A2 Manicourt 2004 ²⁵⁵

Overige overwegingen

Er is beperkte ervaring in Nederland met het gebruik van bisfosfonaten bij CRPS-I. Bisfosfonaten intraveneus hebben relatief weinig bijwerkingen, maar de dosering, frequentie en duur zijn niet duidelijk. Alendronaat dagelijks 40 mg gedurende acht weken kan worden overwogen, vooral bij een verhoogd botmetabolisme.

Aanbeveling

Gezien de beperkte ervaring is het geven van bisfosfonaten bij CRPS-I-patiënten voorlopig alleen in onderzoeksverband te overwegen.

2.1.II Calciuminstroomblokkers

Inleiding

De gedachte achter de therapie van calciuminstroomblokkers bij CRPS-I bestaat uit de theorie dat de calciumblokker de perifere bloeddorstrooming zou verbeteren bij een CRPS-I van het koude type.²⁵⁸

Wetenschappelijke onderbouwing

In twee onderzoeken van matige kwaliteit en omvang werd het effect van calciuminstroom- blokkers als therapie bij CRPS-I onderzocht.^{259,260} Muizelaar et al. beschrijven dat calcium- blokkers vooral effect hebben bij CRPS-I in de acute fase.²⁵⁹ Beide onderzoeken zijn voor- namelijk beschrijvend en de uitkomsten zijn subjectief, waarbij de aard van de verbetering bij de patiënten niet wordt beschreven.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat calciuminstroomblokkers enig effect hebben in de acute fase bij CRPS-I. Naast verbetering van de bloeddorstrooming bestaan er bijwerkingen, waaronder tensiedaling en hoofdpijn.
	C Muizelaar 1997 ²⁵⁹ ; Prough 1985 ²⁶⁰

Aanbeveling

Bij patiënten met een koude vorm van CRPS-I kan een calciuminstroomblokker worden voorgeschreven. Een week na behandeling moet het effect hiervan worden geëvalueerd. Bij uitblijven van effect moet deze therapie worden gestaakt.

2.2 Invasieve behandeling

2.2.1 Sympathicusblokkade

Inleiding

Op dit moment is het onduidelijk in hoeverre het sympathisch zenuwstelsel betrokken is bij de pathofysiologie van CRPS-I. In een aantal gevallen wordt er een overactiviteit van de sympathicus verondersteld. Deze overactiviteit zou gepaard moeten gaan met een verhoogde concentratie van adrenaline of noradrenaline in de veneuze afvloed van de aangedane extre- miteit, maar in de praktijk is dit nooit gevonden.⁶ Bij onderzoek is er zelfs een verlaging van adrenaline en noradrenaline gevonden in de extremiteiten, hetgeen suggereert dat er mogelijk een overgevoeligheid is van de sympathische receptoren in de aangedane extremiteiten.⁴

Op dit moment lijkt het erop dat de rol van de sympathicus bij CRPS-I onduidelijk is. Er zijn diverse onderzoeken naar de effecten van intraveneuze sympathicusblokkade en percutane anesthesiologische sympathicusblokkaden van de bovenste en van de onderste extremiteiten, die geen of een onduidelijk effect laten zien.

2.2.1.1 Intraveneuze sympathicusblokkade

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn acht onderzoeken die de werking van intraveneuze guanethidine hebben bestudeerd in een patiëntenpopulatie met CRPS-I.^{231,261-267} De gebruikte doseringen van intraveneuze guanethidine variëren van 10 tot 30 mg. Vier van deze onderzoeken zijn gerandomiseerd uitgevoerd, waarbij guanethidine wordt uitgezet tegen een placebobehandeling, in de meeste gevallen NaCl 0,9%.^{261,263,265,267} De overige onderzoeken, waarbij het effect van guanethidine wordt bekeken, laten slechts een tijdelijk effect zien bij ongeveer eenderde van de patiënten. Drie van de onderzoeken zijn patiëntenonderzoeken met een zeer kleine omvang, waaruit nauwelijks conclusies te trekken zijn.²⁶⁸⁻²⁷⁰ Eén onderzoek beschrijft alleen het tijdelijk effect van *i.v.* lidocaïne op mechanische en thermische allodynie.²⁷¹ Intraveneuze blokkaden met guanethidine, lidocaïne, bretylium, clonidine, droperidol en reserpine zijn onderwerp van onderzoek geweest in een drietal reviewartikelen.^{249,251,252}

In een review worden 11 acceptabele artikelen beschreven met sympathicolytische middelen, intraveneus gegeven.²⁵¹ Conclusie van deze review is dat er geen bewezen effect is van intraveneuze sympathicusblokkade. De reviews van Kingery et al.²⁴⁹ en Forouzanfar et al.²⁵² wijzen in dezelfde richting.

Conclusie

Niveau I	Intraveneuze sympathicusblokkaden hebben geen meerwaarde (pijnreductie) ten opzichte van placebo bij patiënten met CRPS-I.
	A1 Kingery 1999 ²⁴⁹ ; Forouzanfar 2003 ²⁵² ; Perez 2001 ²⁵¹

Aanbeveling

Er is geen plaats voor de behandeling met intraveneuze sympathicusblokkaden bij patiënten met CRPS-I.

2.2.1.2 Overige intraveneuze behandeling

Wetenschappelijke onderbouwing

Een aantal geneesmiddelen is intraveneus getest op hun effectiviteit. Intraveneuze regionale blokkaden met bretylium en ketanserine laten een significante reductie van de pijn in de behandelingsgroep zien.^{272,273} Ketanserine 10 mg voor de arm en ketanserine 20 mg voor het been, bretylium *i.v.* tweemaal 1,5 mg/kg met lidocaïne laten een lichte reductie zien van de pijn. Geen effect heeft intraveneuze toediening van reserpine, droperidol en atropine.²⁴⁹

Conclusie

Niveau I	Er zijn aanwijzingen dat intraveneus 10-20 mg ketanserine bij patiënten met CRPS-I een pijnreducerend effect heeft. Reserpine, droperidol en atropine hebben geen pijnreducerend effect bij CRPS-I-patiënten.
	A1 Kingery 1999 ²⁴⁹ B Hanna 1989 ²⁷² ; Hord 1992 ²⁷³

Overige overwegingen

Gezien de matige kwaliteit en geringe omvang van het onderzoek kunnen de positieve bevindingen met betrekking tot de effecten van bretylium niet worden onderschreven. Bretylium is in Nederland niet geregistreerd.

Aanbevelingen

Het intraveneus toedienen van 10-20 mg ketanserine kan worden overwogen bij de behandeling van CRPS-I-patiënten.

Het routinematig intraveneus toedienen van reserpine, droperidol en atropine wordt niet aanbevolen bij CRPS-I-patiënten.

2.2.1.3 Percutane sympathicusblokkade

Wetenschappelijke onderbouwing

Traditioneel worden er bij patiënten met CRPS-I blokkaden verricht van de sympathicus. Voor de bovenste extremiteit kan dat zijn een blokkade van het ganglion stellatum, een blokkade van de thoracale sympathicus en bij de onderste extremiteit een blokkade van de lumbale sympathicus, meestal uitgevoerd op de niveaus L2 en L3. In de literatuur zijn verrassend weinig onderzoeken verricht naar het effect van deze blokkaden. Opvallend is dat er geen onderzoeken zijn gedaan bij CRPS-I-patiënten, waarbij op gerandomiseerde wijze het effect van sympathicusblokkaden uitgevoerd met lokale anesthetica wordt vergeleken met placeboblokkaden. In de literatuur is er één systematische review over de therapeutische rol van lokaal-anesthetische sympathicusblokkaden bij patiënten met CRPS-I.²⁷⁴ Hierin worden 29 onderzoeken geëvalueerd bij 1.144 patiënten met CRPS-I. De conclusie van deze review is dat als de onderzoeken kritisch worden beschouwd, het nog maar de vraag is of sympathicusblokkaden bij CRPS-I van enig nut zijn. Minder dan eenderde van de patiënten rapporteerde tijdelijke pijnklachtenreductie na een sympathicusblokkade, maar onduidelijk is of dit ten gevolge van een placebo-effect is. De uitkomst van ongecontroleerde onderzoeken overschat immers het therapie-effect. In de huidige evaluatie is een negental artikelen meegenomen. Deze hebben alle bewijsvoering van klasse B en C, waaronder twee gerandomiseerde onderzoeken; één onderzoek van Bonelli et al.,²⁷⁵ waarbij het effect van een stellatumblokkade

wordt vergeleken met intraveneuze guanethidine 20 mg. Beide methoden laten na drie maanden geen verschil in effectiviteit zien. Het andere gerandomiseerde onderzoek is van Price et al.²⁰⁷ Hierbij wordt in een zeer kleine patiëntengroep⁷ het effect van een lokaal anestheticum vergeleken met zout. Het onderzoek was te klein om er een uitspraak over te doen. Er zijn twee retrospectieve onderzoeken die het effect van een radiofrequente (RF) laesie op lumbaal niveau bekijken. In het onderzoek van Rocco et al. bij 20 patiënten, bij wie een RF-laesie op het niveau L2-L3 is verricht, maar soms ook L4, wordt geconcludeerd dat er bij veel patiënten een toename is van de temperatuur in de behandelde extremiteit, maar dat de reductie van pijn slechts van korte duur is.²⁷⁶ Op cervicaal niveau is één retrospectief onderzoek bekend.²⁷⁷ Een klein deel van de patiënten onderging een RF-laesie van het ganglion stellatum. Van de patiënten rapporteerde 37% reductie van de pijnklachten. Dellelijn et al. bestudeerden het effect van een ganglion stellatum-blokkade, uitgevoerd met bupivacaïne 0,25, en vergeleken op niet-gerandomiseerde wijze het effect hiervan met i.v. fentolamine 35 mg.²⁷⁸ Na de behandeling werd alleen het effect op korte termijn en op sensorische veranderingen geëvalueerd. Wang et al. bestudeerden retrospectief het effect van lumbale sympathicusblokkade en vergeleken dit met conservatieve behandeling.²⁷⁹ In dit slecht uitgevoerde retrospectieve onderzoek werd geconcludeerd dat de verbetering na een sympathicusblokkade 65% van de patiënten bedroeg en na conservatieve behandeling 41%. Gezien de matige kwaliteit van dit onderzoek zijn hieruit geen conclusies te trekken. In het onderzoek van Glynn et al., waarbij bupivacaïne rondom het ganglion stellatum werd gespoten, is onduidelijk of dit patiënten met CRPS-I betrof.²⁸⁰

Conclusie

Niveau 2	Routinematige toepassing van percutane sympathicusblokkaden bij patiënten met CRPS-I is niet zinvol.
	A2 <i>Cepeda 2002</i> ²⁷⁴
	B <i>Bonelli 1983</i> ²⁷⁵ ; <i>Dellelijn 1994</i> ²⁷⁸ ; <i>Price 1989</i> ²⁰⁷
	C <i>Forouzanfar 2000</i> ²⁷⁷ ; <i>Glynn 1993</i> ²⁸⁰ ; <i>Rocco 1995</i> ²⁷⁶ ; <i>Wang 1985</i> ²⁷⁹

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat percutane sympathicusblokkaden mogelijk zinvol zijn om de doorbloeding te verbeteren bij patiënten met een koude vorm van CRPS-I.

Aanbeveling

Bij patiënten met een koude vorm van CRPS-I die niet voldoende reageren op vaatverwijdende medicatie, kan een percutane sympathicusblokkade met lokale anesthetica worden overwogen. Een definitieve sympathicusblokkade met radiofrequente laesies, fenol of alcohol kan worden overwogen in onderzoeksverband, als een proefblokkade succesvol is geweest.

2.2.2 Ruggenmergstimulatie bij CRPS-I

Wetenschappelijke onderbouwing

Ruggenmergstimulatie is een behandeling waarbij een elektrode in de epidurale ruimte wordt geplaatst, aan de achterzijde van het ruggenmerg, op het niveau van de zenuwzotten die het pijngebied innervieren. Elektrische stroom van de elektrode veroorzaakt tintelingen – een gevoel dat de pijn onderdrukt. Het precieze werkingsmechanisme is niet bekend. De behandeling is belastend en zeer kostbaar en wordt daarom gereserveerd voor patiënten die voldoen aan strikte inclusiecriteria, bij wie psychopathologie is uitgesloten, en bij wie tijdens proefstimulatie duidelijke pijnvermindering optreedt en is vastgesteld dat het gehele pijngebied kan worden overdekt met tintelingen.²⁸¹

In de enige RCT werden patiënten met chronisch, uitbehandeld CRPS-I gerandomiseerd naar ruggenmergstimulatie plus fysiotherapie (n = 36), of alleen fysiotherapie (n = 18). Proefstimulatie was succesvol bij 24 van de 36 patiënten; alleen zij kregen een permanent systeem geïmplant. In de ‘intention to treat’-analyse daalde de pijnintensiteit in de groep met ruggenmergstimulatie plus fysiotherapie na zes maanden met 2,4 cm (VAS) en na twee jaar met 2,1 cm ten opzichte van de groep met alleen fysiotherapie. De kwaliteit van leven verbeterde alleen bij de 24 patiënten met een geïmplant systeem; de functie bleef ongewijzigd. Gedurende twee jaar traden bij negen van de 24 patiënten (38%) met een geïmplant systeem complicaties op waarvoor een extra operatie was vereist.^{282,283} Vanwege inclusie van maar één RCT is de waarde van de systematische review beperkt.²⁸⁴ Een aantal retrospectieve cohortonderzoeken meet pijnvermindering door ruggenmergstimulatie.²⁸⁵⁻²⁸⁷

Conclusie

Niveau 3	Na zorgvuldige selectie en succesvolle proefstimulatie leidt ruggenmergstimulatie bij patiënten met chronisch CRPS-I tot langdurige pijnvermindering en verbetering van de kwaliteit van leven, maar niet tot verbetering van functie.
	A2 <i>Kemler 2000</i> ²⁸²
	C <i>Bennett 1999</i> ²⁸⁷ ; <i>Calvillo 1999</i> ²⁸⁶ ; <i>Kemler 1999</i> ²⁸⁵ ; <i>Kemler 2004</i> ²⁸³

Overige overwegingen

Alle onderzoeken betroffen nauwkeurig geselecteerde, uitbehandelde patiënten met chronisch CRPS-I; er is geen wetenschappelijk bewijs voor effectiviteit van ruggenmergstimulatie bij niet-chronisch CRPS-I.

Een kosteneffectiviteitsanalyse toonde dat behandeling van chronisch CRPS-I met ruggenmergstimulatie goedkoper is dan standaardtherapie.²⁸⁸

Hoewel levensbedreigende complicaties bij ruggenmergstimulatie zeldzaam zijn, treden complicaties leidend tot reoperatie wel op bij 25-50% van de patiënten.²⁸⁹

Aanbeveling

Pijnbestrijding met ruggenmergstimulatie bij nauwkeurig geselecteerd, chronisch CRPS-I-patiënten die niet hebben gereageerd op overige therapieën, is verantwoord. Toepassing van ruggenmergstimulatie bij overige CRPS-I-patiënten dient bij voorkeur plaats te vinden in onderzoeksverband.

2.2.3 Amputatie en CRPS-I

Inleiding

Een amputatie is in het algemeen het inslaan van een nieuwe weg tot mogelijk herstel. Het beoogt het verhogen van de kwaliteit van leven. In sommige gevallen kan het levensreddend zijn (ernstige onbehandelbare ontstekingen met sepsisdreiging of in het geval van een oncologisch proces). Radeloze CRPS-I-patiënten komen nogal eens om een amputatie vragen als laatste redmiddel.

Wetenschappelijke onderbouwing

In de wetenschappelijke literatuur werden veelal gevalbeschrijvingen gevonden. Er werden twee retrospectieve onderzoeken gevonden.^{290,291} Een onderzoek werd uitgevoerd bij zeven patiënten met CRPS-I aan de bovenste extremiteit.²⁹¹ Drie patiënten waren tevreden, twee twijfelachtig en twee negatief gestemd over de resultaten van de amputatie. In een ander onderzoek werden 34 amputaties bij 28 patiënten uitgevoerd.²⁹⁰ Redenen waren pijn (n = 5), recidiverende infecties (n = 14) en om functioneel herstel te bevorderen (n = 15). Twee patiënten werden pijnvrij; tien infecties werden adequaat bestreden, en in negen gevallen werd functieverbetering bereikt. In 28 gevallen recidiveerde de CRPS-I. Toch bleken uiteindelijk 24 patiënten tevreden te zijn met hun amputatie.

Conclusie

Niveau 3 Er is onvoldoende bewijs dat amputatie positief bijdraagt aan de behandeling van CRPS-I.

C *Dielissen 1995*²⁹⁰; *Stam 1994*²⁹¹

Overige overwegingen

Bij potentieel levensbedreigende, onbehandelbare of recidiverende infecties kan een amputatie van de aangedane ledemaat niet altijd worden voorkomen.

Aanbeveling

Amputatie kan bij CRPS-I-patiënten alleen worden overwogen in een gespecialiseerd centrum bij ernstig recidiverende infecties en bij ernstige functiestoornissen om de kwaliteit van leven te verbeteren.

2.2.4 Operatieve sympathectomie bij CRPS-I

Wetenschappelijke onderbouwing

De effectiviteit van operatieve sympathectomie is samengevat in een systematische review van beperkte waarde,²⁹² omdat deze slechts is gebaseerd op een aantal retrospectieve cohort-onderzoeken.²⁹³⁻²⁹⁷ De cohortonderzoeken beschrijven groepen variërend van 7 tot 73 patiënten. Alle onderzoeken meten een duidelijke pijnvermindering door sympathectomie, maar de mate van pijnvermindering neemt af in de tijd. Een aantal onderzoeken met een follow-up van ten minste een jaar laten zien dat de kans op succes het grootst is als behandeling spoedig (< 3 maanden) na het initiële trauma plaatsvindt.²⁹⁵⁻²⁹⁷

Conclusie

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat een operatieve sympathectomie pijn bij CRPS-I kan verminderen.

C *AbuRahma 1994*²⁹⁷; *Bandyk 2002*²⁹⁴; *Bosco Vieira Duarte 2003*²⁹³; *Mailis 2003*²⁹²; *Schwartzman 1997*²⁹⁵; *Singh 2003*²⁹⁶

Overige overwegingen

Toepassing van operatieve sympathectomie is gebaseerd op bewijs van lage kwaliteit, ongecontroleerde onderzoeken en persoonlijke ervaring. Hoewel het logisch lijkt en is gesuggereerd dat operatieve sympathectomie vooral is geïndiceerd bij patiënten met bevestigde 'sympathicusafhankelijke pijn',²⁹⁴ zou volgens anderen het behandelresultaat hier niet mee zijn gecorreleerd.²⁹⁶ Na sympathectomie voor neuropathische pijn treedt compensatoire hyperhidrose op bij 18% en neuropathische complicaties bij 25% van de patiënten.²⁹⁸

Aanbeveling

Grote terughoudendheid moet worden betracht bij de toepassing van een operatieve sympathectomie voor pijnbestrijding bij CRPS-I. Om effectiviteit en potentiële risico's in kaart te brengen dient de behandeling in onderzoeksverband plaats te vinden.

Hoofdstuk 3

Paramedische, revalidatiegeneeskundige en psychologische behandeling

Inleiding paramedische zorg bij CRPS-I

Bij patiënten met CRPS-I is er naast afname van de belastbaarheid van de getroffen extremiteit sprake van pijn. De extremiteit reageert vaak heftig op geringe inspanning of belasting: de patiënt ervaart vaak een extreme toename van pijn na geringe activiteiten.

Als reactie op pijntoename bestaan er globaal twee gedragspatronen:

1. De patiënt immobiliseert de getroffen extremiteit vrijwillig. Hij legt bijvoorbeeld het been op een kussen of draagt de arm in een mitella en beweegt de extremiteit zo min mogelijk. Als de extremiteit toch moet worden bewogen, wordt zo veel pijn ervaren dat de immobilisatie wordt versterkt.
2. De andere reactie is dat de patiënt (extra) hard gaat oefenen om de extremiteit als het ware te trainen. Ook nu ontstaat een heftige pijnreactie, maar de patiënt interpreteert de pijn als een signaal voor ongetraindheid en gaat door met intensief oefenen.

De sleutel tot herstel bij CRPS-I lijkt te zijn gelegen in gedoseerd bewegen en het weer leren inschakelen van de aangedane extremiteit in het dagelijks functioneren. Bij een recentelijk ontstaan CRPS-I lijkt een meer pijncontingente behandeling geïndiceerd, die overgaat in een tijdcontingente behandeling bij langer bestaand CRPS-I; in feite het stadium van de chronische pijn.

Bij de pijncontingente behandeling worden de dosering en de progressie van de oefeningen en belasting voornamelijk bepaald door de pijnintensiteit. Bij een hoge pijnintensiteit is de behandelintensiteit mild en bij een lage pijnintensiteit wordt de behandelintensiteit hoger. Een hoge behandelintensiteit die een verhoging van de pijnintensiteit geeft, moet worden vermeden bij kort bestaand CRPS-I. Een kortdurende (één tot twee uur) toename van pijn bij deze vorm van behandeling wordt niet als schadelijk beschouwd. Binnen deze marges kunnen stimuli worden aangeboden en kan de patiënt oefenen. De patiënt wordt geleerd de lichaamsreacties volgend op activiteiten en andere prikkels te observeren en zijn bewegingsgedrag daaraan aan te passen. De pijncontingente behandeling heeft bij kort bestaand CRPS-I geleid tot een forse afname van klachten.^{299,300} Bovendien past deze aanpak goed bij het denkbeeld van de patiënt om de extremiteit te beschermen, waardoor het vertrouwen van de patiënt in de therapie toeneemt.

Bij de tijdcontingente behandeling wordt de dosering van de oefeningen en belasting onafhankelijk van de pijn in de loop van de tijd progressief opgebouwd.

Er is in de tijd geen duidelijk punt aan te geven waar de pijncontingente behandeling overgaat in de tijdcontingente behandeling. Klinisch kunnen beide vormen van behandeling geleidelijk in elkaar overgaan. Als er tekenen zijn van chronisch pijngedrag, dient bij voor-

keur een tijdcontingente benadering te worden gekozen. Vooralsnog zijn geen wetenschappelijke uitkomsten van de tijdcontingente behandeling bekend voor CRPS-I.

De werkgroep is van mening dat absolute immobilisatie niet geïndiceerd is omdat gedoseerd bewegen de sleutel tot herstel is bij CRPS-I.

Heel globaal gesproken richt fysiotherapie zich wat meer op de stoornissen van de aangedane extremiteit en ergotherapie op de activiteiten van het dagelijks leven. De psychologische behandeling richt zich vooral op de emotionele en/of psychische consequenties van de klacht.

Hieronder worden de indicaties voor fysiotherapie, ergotherapie, psychologische en multidisciplinaire behandeling weergegeven.

Verwijzing naar een fysiotherapeut is te overwegen bij:

- pijn;
- heftige reacties op inspanning;
- mobiliteitsstoornissen;
- krachtsstoornissen;
- sensibiliteitsstoornissen;
- coördinatiestoornissen;
- onvermogen om adequaat met de aandoening om te gaan.

Verwijzing naar een ergotherapeut is te overwegen bij:

- pijn, zwelling en mobiliteitsstoornissen;
- sensibiliteitsstoornissen;
- verminderde belastbaarheid van de aangedane extremiteit;
- problemen op het gebied van zelfverzorging, productiviteit en ontspanning;
- onvermogen om adequaat met de aandoening om te gaan.

Verwijzing naar een psycholoog is te overwegen bij:

- discrepantie tussen objectiveerbare klachten en (pijn)gedrag van de patiënt;
- stagnatie in het herstel ondanks adequate somatische behandeling;
- hoge lijdensdruk van de patiënt ten gevolge van de klachten.

Verwijzing naar een multidisciplinaire behandeling is te overwegen bij:

- langer bestaand CRPS-I met tekenen van chronisch pijngedrag;
- een stagnerend functieherstel;
- aanwijzingen voor psychosociale problematiek;
- onvermogen om adequaat met de aandoening om te gaan.

Als een multidisciplinaire behandeling wordt gegeven, is afstemming tussen de verschillende behandelaars en de patiënt door een coördinerend behandelaar of 'case-manager' noodzakelijk.

3.1 Fysiotherapeutische behandeling

Inleiding

In de literatuur wordt vaak adjuvante behandeling met 'fysiotherapie' aanbevolen, waarbij niet nader wordt omschreven wat die fysiotherapie inhoudt. In het algemeen wordt benadrukt dat functioneel herstel centraal staat en de sleutel vormt tot herstel. De aanbevelingen over de inhoud van de therapie zijn in het algemeen gestoeld op het oordeel van 'deskundigen'. Opmerkelijk is dat de vraag óf fysiotherapie in de behandeling van CRPS-I een meerwaarde biedt, geen onderwerp van onderzoek blijkt te zijn, en dat de meerwaarde als feit wordt aangenomen. Zo werd de effectiviteit van twee fysiotherapeutische behandelvormen bij patiënten met CRPS-I onderzocht,³⁰¹ evenals het effect van de frequentie van fysiotherapie (één keer versus drie keer per week) bij kinderen met CRPS-I die tevens cognitieve gedragstherapie ontvingen.¹⁹³ Hoewel in beide onderzoeken werd gesteld dat fysiotherapie een effectieve behandelvorm is bij CRPS-I, kunnen deze conclusies niet hard worden gemaakt bij gebrek aan een controlegroep die geen fysiotherapie ontving.

Wetenschappelijke onderbouwing

Uit gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek blijkt dat fysiotherapie, gegeven aanvullend op de medische behandeling, een klinisch relevant effect heeft op de ernst van de stoornissen in functies.^{299,300} Fysiotherapie draagt vooral bij aan een sneller herstel van pijn, huidtemperatuur, actieve beweeglijkheid en volume van de extremiteit. Gezien de snelle verbetering van de stoornissen is het aan te bevelen de fysiotherapeutische behandeling vroegtijdig, oftewel kort nadat de diagnose is gesteld, te starten.^{299,300,302} Een nieuwe behandelwijze voor het verminderen van ervaren pijn vormt spiegeltherapie.^{303,304} Over de inhoud van de fysiotherapeutische behandeling is weinig wetenschappelijke literatuur voorhanden. In het algemeen gaat het om een inventarisatie van oordelen van experts.^{8,305,306} Alleen van een pijncontingent fysiotherapeutisch protocol, gericht op het beter omgaan met de aandoening, is effectiviteit aangetoond (zie *Overige overwegingen*).^{299,300,307} Een tijdcontingente fysiotherapeutische behandeling van langer bestaand CRPS-I is beschreven, maar nog niet geëvalueerd.³⁰⁸

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat fysiotherapie bij CRPS-I van de bovenste extremiteit gunstige effecten heeft op de stoornissen en het omgaan met de aandoening.
	A2 <i>Oerlemans 1999</i> ²⁹⁹ , 2000 ³⁰⁰
	B <i>McCabe 2003</i> ³⁰³
	C <i>Fialka 1992</i> ³⁰¹

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de fysiotherapeutische behandeling ook in een latere fase van CRPS-I zinvol is. <i>B Moseley 2004³⁰⁴</i> <i>D Wilgen 2002³⁰⁸</i>
Niveau 4	Fysiotherapeutische behandeling maakt deel uit van de standaardbehandeling van patiënten met CRPS-I. <i>D Mening van de werkgroepleden</i>

Overige overwegingen

Voor zover bekend zijn er geen contra-indicaties voor de fysiotherapeutische behandeling. In het pijncontingente behandelprotocol staat zelfcontrole van de patiënt voorop. Hij of zij wordt ondersteund bij het onder controle krijgen van de klacht. Hierbij wordt gebruikgemaakt van het adviseren, informeren en begeleiden, en in geringere mate het bieden van steun. Naast oefentherapie zijn huiswerk oefeningen van belang, waaronder zelfmassage. Massage door de therapeut valt niet onder het protocol, evenals vrijwel alle fysische applicaties. TENS kan wel worden toegepast indien geïndiceerd, als een proefbehandeling succesvol is geweest. Zie ook *bijlage 3*.

Aanbeveling

Het is aan te bevelen fysiotherapeutische behandeling, waarbij functioneel herstel centraal staat, in een zo vroeg mogelijke fase van CRPS-I te starten.

TENS bij CRPS-I

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij TENS (transcutane elektrische zenuwstimulatie) wordt het pijngebied geprikkeld met elektrische stroom van een laag ampèrage. Op het pijngebied worden huid elektroden geplakt, die via een kabeltje zijn verbonden met een stroomgenererend kastje ter grootte van een walkman. Het zo opgewekte gevoel van tintelingen onderdrukt de pijn. Het precieze werkingsmechanisme is niet bekend. De therapie werd en wordt toegepast in 'conservatieve' CRPS-I-behandelprotocollen, zonder harde aanwijzingen voor effectiviteit. Er bestaan enkele artikelen waarin kleine groepen CRPS-I-patiënten worden beschreven die onder andere met TENS worden behandeld.^{309,310} Deze onderzoeken hebben wetenschappelijk geen waarde. Gerandomiseerde onderzoeken naar de effectiviteit van TENS zijn alleen verricht bij chronische lagerugpijn; de bevindingen zijn niet conclusief.³¹¹

Conclusie

Niveau 4	Er is geen bewijs voor effectiviteit van TENS (transcutane elektrische zenuwstimulatie) bij CRPS-I. <i>D Mening van de werkgroepleden</i>
----------	--

Overige overwegingen

Buiten allergische reacties op de lijm van huid elektroden zijn er geen contra-indicaties voor TENS bekend. Ook de waarde van verschillende toedieningsschema's van TENS-therapie is niet aangetoond.

Aanbeveling

TENS (transcutane elektrische zenuwstimulatie) kan zonder risico als aanvullende therapie worden geprobeerd bij CRPS-I-patiënten. Het is alleen zinvol de behandeling te continueren als deze als werkzaam wordt ervaren.

3.2 Ergotherapeutische behandeling

Inleiding

In de literatuur betreffende CRPS-I wordt dikwijls ergotherapie als adjuvante behandeling kort genoemd en/of aanbevolen. Er is echter weinig wetenschappelijk onderzoek gedaan naar het effect van ergotherapie bij CRPS-I. Tevens wordt het vinden van informatie bemoeilijkt doordat in de literatuur betreffende CRPS-I behandelvormen van ergotherapie worden genoemd, zonder dat daarbij de term ergotherapie vermeld is. Ergotherapie bij CRPS-I is enerzijds gericht op het leren omgaan met de klachten en adviezen om toename van klachten te voorkomen. Anderzijds is ergotherapie bij CRPS-I gericht op het behouden en/of vergroten van de functionele mogelijkheden van de extremiteit, en het verminderen van beperkingen op activiteiten- en participatieniveau.

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor zover bekend bestaat er één RCT over de effectiviteit van ergotherapie bij CRPS-I. In dit onderzoek is het effect van de gehele ergotherapiebehandeling bepaald, en niet van de afzonderlijke onderdelen.³¹² Ergotherapie, aanvullend op de medische behandeling, had een positief effect op de ernst van de functiestoornissen.^{299,300} Daarnaast leek er een positieve beïnvloeding te zijn op activiteitsniveau.^{299,300} Omdat voornamelijk uitkomstmaten op functieniveau werden gebruikt, konden effecten op activiteitsniveau echter niet adequaat worden aangetoond. Ook bij overig wetenschappelijk onderzoek ten aanzien van CRPS-I zijn er zelden meetinstrumenten op activiteitsniveau gebruikt.³¹³

Conclusie

Niveau 3	Ergotherapeutische behandeling heeft een positief effect op functiestoornissen, en het is waarschijnlijk dat ergotherapie een positief effect heeft op het activiteitsniveau van patiënten met CRPS-I aan de bovenste extremiteit.
	A2 Oerlemans 1999 ²⁹⁹ , 2000 ³⁰⁰ D Cup 1999 ³¹² ; Hardy 1997 ³¹⁴ ; Hareau 1996 ³¹⁵ ; Schasfoort 2000 ³¹³ ; Stanton-Hicks 1998 ¹⁹⁸ ; Vacariu 2002 ³¹⁶

Overige overwegingen

Er zijn geen contra-indicaties voor ergotherapie bekend.

Spalkbehandeling lijkt geïndiceerd als het een onderdeel is van de totale ergotherapie-behandeling en gaat altijd gepaard met draaginstructies. De spalk is bij voorkeur functioneel ondersteunend, maar kan tevens bescherming bieden en gericht zijn op het verminderen van de klinische symptomen. Er wordt naar gestreefd in de loop van de tijd het gebruik van de spalk qua duur en frequentie af te bouwen.³¹² De spalk dient bij voorkeur niet immobiliserend te zijn.^{198,315,316} Dat wil zeggen dat de spalk bij voorkeur niet continu wordt gedragen, en dat zo veel mogelijk (bewegingsmogelijkheden van de) gewrichten vrij worden gehouden.

Desensitatieprogramma's als onderdeel van de ergotherapiebehandeling worden toegepast bij het 'normaliseren van de sensibiliteit'.³¹² Deze programma's, waarin een opbouw van stimuli wordt gegeven, hebben verhoging van de tolerantie van tactiele prikkels tot gevolg.^{198,314}

Het bevorderen van het functioneel gebruik van de extremiteit binnen de pijngrens en het bevorderen van de zelfstandigheid zijn tevens belangrijke doelen van de ergotherapie.³¹⁶ Hiervoor wordt dagelijks ergotherapie geadviseerd.¹⁹⁸

Binnen Nederland is een 'Standaard Ergotherapie bij CRPS-I van de bovenste extremiteit' (zie *bijlage 4*) opgesteld op basis van ervaring, literatuur en overleg met ergotherapeuten uit diverse instellingen.³¹² Deze Standaard wordt in diverse instellingen gebruikt en professionals in de ergotherapie worden hierin geschoold.

Aangezien de ernst van de klachten kan variëren, moet de behandeling individueel worden aangepast. Bij milde klachten kan worden volstaan met oefeningen en advies. Bij ernstige klachten is een multidisciplinaire behandeling gewenst, die zo vroeg mogelijk wordt gestart.^{299,300,316}

Aanbeveling

De werkgroep beveelt aan patiënten met CRPS-I aan de bovenste extremiteit te verwijzen voor ergotherapeutische behandeling.

3.3 Revalidatiegeneeskundige behandeling

Inleiding

Revalidatiegeneeskundige behandeling bestaat uit een gecoördineerde samenwerking tussen verschillende behandelaars, waaronder een revalidatiearts, fysiotherapeut, ergotherapeut, maatschappelijk werker en psycholoog, eventueel aangevuld met een orthopedisch instrumentmaker of schoenmaker. Er vindt regelmatig overleg plaats tussen het revalidatieteam en overige medisch specialisten, waarbij de verschillende therapieën op elkaar worden afgestemd. Zo kan een meerwaarde ontstaan boven enkelvoudige therapie. Het is van belang dat één behandelaar de regie voert, een zogenoemde 'case-manager'. De 'case-manager' heeft regelmatig contact met patiënt en alle behandelaars en draagt zorg voor eenduidige behandeling en een duidelijke communicatie met de patiënt en alle behandelaars. Vanwege het feit dat ook het medicatiegebruik van patiënten moet worden begeleid, kan dit het best gebeuren door een arts die kennis en ervaring heeft met CRPS-I.

Wetenschappelijke onderbouwing

Hoewel over de effectiviteit van een combinatie van behandelmethoden voor CRPS-I nog geen onderzoeken beschikbaar zijn, wordt door experts gepleit voor een multidisciplinaire aanpak van de CRPS-I-patiënt, vanwege het complexe karakter van de aandoening, de mogelijk multifactoriële oorzaak en het wisselende beloop.^{198,317}

Conclusie

Niveau 4	Er is geen bewijs voor het nut van een multidisciplinaire behandeling van patiënten met CRPS-I.
	D Stanton-Hicks 1998 ¹⁹⁸ ; Rho 2002 ³¹⁷

Overige overwegingen

Er is een aantal argumenten voor een multidisciplinaire aanpak voor de behandeling van de patiënt met chronisch CRPS-I:

- De behandeling vraagt om betrokkenheid van diverse disciplines. De behandeling dient zowel te zijn gericht op stoornissen (pijnbestrijding, herstel van vegetatieve ontregelingen) als op beperkingen voor de patiënt (bijvoorbeeld herstel van hand- of loopfunctie). De arts houdt zich voornamelijk bezig met pijnbestrijding. De fysiotherapeut richt zich meer op stoornissen in functie. De ergotherapeut richt zich meer op participatie in de maatschappij door middel van compensatie van de beperkingen van de patiënt. De verschillende therapieën zijn complementair aan elkaar.
- Patiënten met chronisch CRPS-I ervaren problemen op diverse gebieden. Naast het functieverlies en de hiermee gepaard gaande sociale en beroepsmatige problemen is er vaak ook, door de gevolgen van de aandoening, psychosociale problematiek. Begeleiding via maatschappelijk werk of een psycholoog kan dan gewenst zijn.

- Regelmatige onderlinge afstemming tussen behandelaars is gewenst, zodat een eenduidige boodschap aan de patiënt kan worden gericht. Patiënten zijn vaak bekend op diverse afdelingen van diverse ziekenhuizen en krijgen soms van de verschillende behandelaars tegenstrijdige adviezen. Hierdoor kan er onzekerheid ontstaan over de aard van de aandoening, de beste behandeling en de prognose.

Aanbeveling

Als diverse behandelaars gelijktijdig bij de behandeling van CRPS-I-patiënten zijn betrokken, is het wenselijk dat één behandelaar optreedt als ‘case-manager’.

Multidisciplinaire pijnprogramma's in Nederland

Recentelijk werd een inventarisatie verricht van de multidisciplinaire pijnbehandelteams in Nederland.³¹⁸ Hierbij bleek dat 55 instellingen in Nederland (ziekenhuizen en revalidatiecentra) binnen de reguliere gezondheidszorg een multidisciplinair pijnprogramma aanbieden. Vrijwel allemaal streven zij als doelstelling na: leren omgaan met de pijn en verbeteren van het niveau van functioneren en de kwaliteit van leven. Het merendeel van deze pijnprogramma's valt onder de verantwoordelijkheid van een revalidatiearts, minder vaak een anesthesioloog of neuroloog. Hoewel uit de literatuur blijkt dat multidisciplinaire pijnprogramma's effectief zijn, zijn er wat betreft de Nederlandse situatie wel enige kanttekeningen te plaatsen. Zo bestaan er onderling aanzienlijke verschillen in inhoud en werkwijze van de programma's en bestaat er geen consensus over de te gebruiken cognitieve methoden. Ook bestaan er grote verschillen in duur en intensiteit van de programma's, en bestaan er op verschillende deelgebieden nog geen goede onderzoeken, zoals ook bij CRPS-I.

Om de eenduidigheid naar verwijzers en patiënten te vergroten is er recentelijk door het Pijn Kennis en Behandelcentrum Maastricht in samenwerking met de Werkgroep Pijnrevalidatie Nederland (WPN) een begin gemaakt met consensusvorming over doel en inhoud van de pijnrevalidatieprogramma's in Nederland, zodat er nu een eenduidige definitie en beschrijving van pijnrevalidatieprogramma's voorhanden is, die bijvoorbeeld kan worden gebruikt bij wetenschappelijk onderzoek.

3.4 Invloed van psychologische factoren op het ontstaan en beloop van CRPS-I

Inleiding

Omdat er vooralsnog geen duidelijke objectieve somatische oorzaak is gevonden, wordt wel gespeculeerd dat CRPS-I veroorzaakt of versterkt en onderhouden zou worden door non-organische factoren.^{231,319} In de klinische praktijk bestaat nogal eens een gevoel dat er ‘iets aan de hand is’ met deze patiënten. Er zou sprake zijn van een bepaald premorbide psychologisch functioneren. Het is echter niet duidelijk of de oorzaak en/of het beloop van de klachten door psychische factoren worden bepaald, of dat de psychische factoren moeten worden gezien als

het gevolg van CRPS-I en dan vooral de pijnklachten. De methodologische kwaliteit van de onderzoeken over psychologische diagnostiek is in het algemeen matig tot slecht. Er is één RCT gevonden bij de doelgroep kinderen, terwijl bij volwassenen geen RCT's werden gevonden. Retrospectief cohortonderzoek of ‘cross sectioneel’ onderzoek zonder controlegroep en met een beperkte follow-up is gangbaar. Wetenschappelijke publicaties over psychologische behandelingen bij volwassenen zijn, voor zover bekend, niet beschikbaar.

3.4.1 Wetenschappelijke onderbouwing ten aanzien van diagnostiek

3.4.1.1 Psychisch disfunctioneren in het algemeen

Bij CRPS-I-patiënten zou het psychisch disfunctioneren een grotere rol spelen bij het ontwikkelen en onderhouden van de klachten dan bij andere patiënten met chronische pijn.³²⁰ Patiënten met CRPS-I scoorden echter niet significant anders op de Symptom Check List-90 (SCL-90) dan de controlegroep, met uitzondering van de schaal die somatische klachten meet.³²⁰ Dit wil zeggen dat deze patiëntengroep meer somatische klachten rapporteert vergeleken met de controlegroep en niet, zoals vaak wordt verondersteld, een somatisatiestoornis zou hebben. Op de scores van de SCL-90 wordt evenals op de General Health Questionnaire (GHQ) geen eenduidig profiel gevonden. Voor een subgroep van CRPS-I-patiënten binnen de groep pijnpatiënten op deze vragenlijsten zou dan ook geen evidentie zijn. CRPS-I-patiënten rapporteerden minder klachten op de SCL-90 (algemeen niveau van psychisch en lichamelijk disfunctioneren) dan controlegroepen (Mixed hoofdpijngroep en chronische specifieke rugklachten).³²¹⁻³²⁴

Conclusie

Niveau 2

Er bestaat geen specifiek profiel binnen de SCL-90 (Symptom Check List-90) dat patiënten met CRPS-I onderscheidt van controlepersonen of andere pijnpatiënten.

B Bruehl 1996³²⁰; Ciccone 1997³²²; DeGood 1993³²¹; Field 1997³²³; Van der Laan 1999³²⁴

Overige overwegingen

De SCL-90 is een psychologische vragenlijst die niet sensitief genoeg is voor CRPS-I-patiënten, maar het is wel een goed instrument om een indruk te krijgen van het algemene niveau van psychisch en lichamelijk functioneren.

3.4.1.2 ‘Life events’ en ‘coping’

‘Life events’ en intense psychische stress zouden predisponerend kunnen zijn voor het ontwikkelen van CRPS-I. Niet alleen zou het aantal life events groter zijn dan bij een controlegroep, ook zouden de ‘life events’ ernstiger zijn.²³¹ Er bestaat echter ook onderzoek dat dit verband niet aantoonde.³²⁵ ‘Coping’-strategieën zouden niet verschillen tussen patiënten met CRPS-I en een herstelde CRPS-I-groep.³²⁶

Conclusie

Niveau 2	Het is niet duidelijk wat de rol van 'life events' is in het ontstaan van CRPS-I. Er lijkt geen verschil te zijn in 'coping-strategieën' tussen patiënten met CRPS-I en een herstelde CRPS-I-groep.
	B Geertzen 1994 ²³¹ ; Monti 1998 ³²⁵ ; Rose 1992 ³²⁶

3.4.1.3 Depressie

De invloed van depressie op het ontstaan van CRPS-I is nauwelijks onderzocht. Naar depressie als gevolg van CRPS-I is wel onderzoek verricht.

Op de Beck Depression Inventory (BDI) wordt geen verschil gevonden tussen CRPS-I en de controlegroep.^{231,322,325,327} Tegenstrijdig hiermee is onderzoek waarin naar voren komt dat CRPS-I-patiënten lager scoren op de schaal die depressieve klachten meet (minder/geen depressieve klachten) dan een controlegroep (hoofdpijn en respectievelijk chronische lagerugpijn).³²¹

Conclusie

Niveau 2	Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat depressie een rol speelt bij het ontstaan en/of in stand houden van CRPS-I.
	B Bruehl 2003 ³²⁷ ; Ciccone 1997 ³²² ; DeGood 1993 ³²¹ ; Geertzen 1994 ²³¹ ; Monti 1998 ³²⁵

Overige overwegingen

Als behandeling is geïndiceerd bij CRPS-I met depressie, gaat de voorkeur uit naar amitriptyline (geen selectieve serotonineheropnameremmer) in combinatie met psychologische behandeling. Aangezien ernstige pijn emotioneel lijden veroorzaakt, zou het opmerkelijk zijn als op schalen die depressie en angst meten, lage scores worden gevonden bij CRPS-I.

3.4.1.4 Angst

Niet alleen bij CRPS-I maar ook bij andere chronische aandoeningen wordt verondersteld dat angst een belangrijke factor is bij het in stand houden van klachten. De invloed van angst op het in stand houden van CRPS-I is in een aantal onderzoeken bestudeerd. In geen van deze onderzoeken kon een duidelijke relatie worden aangetoond.^{231,321,322,324}

Conclusie

Niveau 2	Er is geen verband gevonden tussen angst en het in stand houden van klachten bij CRPS-I.
	B Ciccone 1997 ³²² ; DeGood 1993 ³²¹ ; Geertzen 1994 ²³¹ ; Van der Laan 1999 ³²⁴

Overige overwegingen

De laatste jaren is er toenemende aandacht voor de rol van bewegingsangst. De patiënt maakt zich hierbij overdreven zorgen dat bepaalde activiteiten leiden tot weefselschade. Bij andere chronische pijnsyndromen is inmiddels bekend dat deze angst leidt tot toename van beperkingen en pijn.³²⁸ De werkgroep is van mening dat behandelaars alert moeten zijn op de aanwezigheid van bewegingsangst. Dit kan door te vragen welke activiteiten worden vermeden, hoewel de patiënten deze redelijkerwijs wel zouden moeten kunnen uitvoeren, of door gebruik te maken van de TAMPA-schaal voor kinesiofobie (TSK).^{328,329} Effectieve behandeling van bewegingsangst leidt tot afname van angst, pijn en beperkingen; ook bij CRPS-I.³²⁸

3.4.1.5 Persoonlijkheid

Onderzoek naar persoonlijkheid richt zich voornamelijk op de factor 'neuroticisme'. Dit onderzoek is onderling moeilijk te vergelijken omdat neuroticisme iedere keer anders wordt geoperationaliseerd. Daarnaast worden in verschillende onderzoeken diverse tests gebruikt met elk een ander construct voor neuroticisme.

Op de Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) worden verhoogde scores gevonden op de subschalen 'hysterie', 'depressie' en 'hypochondrie', die samen een indruk zouden geven van neuroticisme. Dit onderzoek betreft echter kleine patiëntenaantallen en de bevindingen waren niet significant.^{330,331} Ook op de Nederlandse Persoonlijkheden Vragenlijst (NPV) kon geen significant verschil worden gevonden tussen patiënten met CRPS-I en een controlegroep.²³¹ Als het gestructureerde klinisch interview voor DSM III-R (SCID) wordt afgenomen, vindt men voor zowel de groep met CRPS-I als de controlegroep (chronische lagerugpijn) verhoogde scores op de 'obsessief-compulsieve' persoonlijkheid en op de 'zelfondermijnende' persoonlijkheid.³²⁴

Conclusie

Niveau 2	Er bestaat geen aanwijzing voor een specifiek persoonlijkheidsprofiel van patiënten met CRPS-I.
	B Geertzen 1994 ²³¹ ; Monti 1998 ³²⁵ ; Subbarao 1981 ³³⁰ ; Zucchini 1989 ³³¹

3.4.2 Wetenschappelijke onderbouwing ten aanzien van behandeling

Artikelen waarin het effect van psychologische behandeling bij patiënten met CRPS-I wordt onderzocht, zijn niet gevonden.

Overige overwegingen

Hoewel de gebruikte vragenlijsten geen specifiek profiel beschrijven voor patiënten met CRPS-I, is het toch verstandig nader onderzoek te doen alvorens met psychologische behandeling te starten. De SCL-90 is een goed instrument om een indruk te krijgen van

het algemene niveau van psychisch en lichamelijk functioneren. Tevens is deze vragenlijst goed bruikbaar als evaluatie-instrument. Daarnaast lijkt het verstandig een uitspraak te doen over de mate van bewegingsangst met bijvoorbeeld de TSK.³²⁹ Gezien de (psychometrische) overeenkomst tussen patiënten met CRPS-I en patiënten met een ander chronisch pijn-syndroom, zou cognitieve gedragstherapie een adequate behandeling kunnen zijn, gericht op de consequenties van de aandoening.

Kortweg kan een aantal vragen aan de psycholoog worden gesteld:

1. Zijn er psychologische factoren die de klacht in stand houden en/of verergeren en zo ja, welke?
2. Is er een indicatie voor psychologische behandeling? Als dat zo is, wie dient deze dan uit te voeren? Is de patiënt gemotiveerd, worden de vastgestelde psychologische factoren veranderbaar geacht?
3. Is er een contra-indicatie op psychologisch gebied voor medische en/of psychologische behandeling? Een psychologische behandeling is gecontraïndiceerd als een patiënt niet in staat wordt geacht tot zelfreflectie of gedragsverandering, of als een patiënt niet gemotiveerd is. Een andere overweging om niet te behandelen is de betrokkenheid van een patiënt in een juridische procedure.

De psycholoog houdt zich niet bezig met de vraag of de klachten worden veroorzaakt door psychologische factoren, maar is gericht op de consequenties van de klacht.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert bij CRPS-I een psycholoog te consulteren indien de behandelaar een discrepantie vaststelt tussen objectieerbare klachten en het (pijn)gedrag van de patiënt, stagnatie in de (somatische) behandeling optreedt, de lijdensdruk ten gevolge van de klachten hoog is, of omdat de patiënt er zelf om vraagt.

Hoofdstuk 4

Behandeling van kinderen met CRPS-I

4.1 Medicamenteuze en invasieve behandeling bij kinderen

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is weinig literatuur beschikbaar over specifieke medicamenteuze of invasieve interventies bij kinderen met CRPS-I. De informatie blijft veelal beperkt tot beschrijvingen vanuit een multidisciplinair kader^{190,192}, waarbij het gebruik van analgetica slechts terloops wordt genoemd.

Twee series gevalsbeschrijvingen van matige kwaliteit werden gevonden, waarbij de thuisbehandeling met continue perifere zenuwblokkade (ropivacaïne)³³² en behandeling met continue intraveneuze infusie met een carbacyclinederivaat³³³ werd beschreven bij kinderen met onbehandelbare CRPS-I.

Dadure et al. beschreven een serie van 13 kinderen met CRPS-I (9-16 jaar; criteria niet vermeld).³³² Hierbij werd onder algehele anesthesie een perifere zenuwblokkade met 0,5 ml/kg lidocaïne 1%, epinefrine en 0,5% ropivacaïne via een perifere zenuwkatheter geplaatst, gevolgd door een intraveneuze (Bierse) blokkade met 0,2 ml/kg lidocaïne 1%, 3 ml/kg hydroxyethyl, en 5 mg/kg buflomedil. Tot 96 uur na plaatsing van de katheter werd een continue infusie met 1,1 ml/kg/uur ropivacaïne 2% gegeven. Alle patiënten ontvingen daarnaast intensieve fysiotherapie. De continue analgesie werd als uitstekend beoordeeld, met een beperkte duur (12 uur) van de motorische blokkade. De kinderen waren binnen 24 uur in staat te lopen, en na twee maanden vertoonden geen van de kinderen verschijnselen van CRPS-I. Door het ontbreken van 'baseline'-gegevens, de summier beschrijving van de resultaten alsmede de combinatie van verschillende behandelingsmogelijkheden, zijn de in dit onderzoek beschreven effecten niet afzonderlijk te beoordelen.

Ook in de casusserie van Petje et al.³³³ werden bij zeven kinderen met CRPS-I (6-11 jaar, CRPS volgens IASP-criteria), naast een drie dagen durende continue intraveneuze infusie met carbacyclinederivaat, fysiotherapie en psychologische consultatie gegeven. Na een gemiddelde follow-up van 30 maanden (bereik 25-37 maanden) bleven de patiënten zonder verschijnselen (twee na herhaalde infusie). Ook hier geldt weer dat de summier datapresentatie alsmede de verschillende gehanteerde methoden afzonderlijke beoordeling van de medicamenteuze interventies onmogelijk maken.

Conclusie

Niveau 3

Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te kunnen doen over de effecten van continue perifere zenuwblokkade met ropivacaïne en continue intraveneuze infusie met een carbacyclinederivaat bij behandeling van kinderen met CRPS-I.

C Dadure 2005³³²; Petje 2005³³³

Overige overwegingen

Samengevat kan worden gesteld dat er te weinig gegevens beschikbaar zijn om een gewogen uitspraak te doen over de effecten van (bovenbeschreven) medicamenteuze en invasieve interventies bij kinderen met CRPS-I. Dit geldt ook voor andere in deze richtlijn beschreven interventies, aangezien deze niet voor deze doelgroep zijn onderzocht. Verder onderzoek is noodzakelijk om de effecten van op CRPS-I gerichte interventies bij kinderen in kaart te brengen.

Als medicamenteuze en invasieve behandelingen zoals beschreven in deze richtlijn bij kinderen worden toegepast, dient het bovenstaande in ogenschouw te worden genomen. Hierbij dient het specifieke karakter van het behandelen van kinderen niet uit het oog te worden verloren, waarbij bijzondere aandacht wordt besteed aan dosering en begeleiding van het kind tijdens het ziekteproces. Nauwe samenwerking met een kinderarts lijkt in dit kader gerechtvaardigd.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat nader onderzoek noodzakelijk is om de effecten van medicamenteuze en invasieve interventies bij kinderen met CRPS-I in kaart te brengen.

Voorzichtigheid is geboden bij het toepassen van in deze richtlijn beschreven behandelingen bij kinderen. Bijzondere aandacht dient hierbij uit te gaan naar dosering en (medische) begeleiding van het kind.

4.2 Paramedische en psychologische behandeling bij kinderen

4.2.1 Fysiotherapeutische behandeling bij kinderen

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij de behandeling van CRPS-I bij kinderen wordt vaak een fysiotherapeut ingeschakeld. Globaal neemt men aan dat de doelstellingen van behandeling bij kinderen met CRPS-I gelijk zijn aan die van volwassenen met CRPS-I, namelijk vermindering van pijn en vergroten van de inzetbaarheid van de getroffen extremiteit. Ook de middelen die hiervoor beschikbaar zijn, zijn nagenoeg hetzelfde als bij volwassenen: oefenen, actief en passief, massage en fysische applicaties.

Het dilemma bij de interpretatie van de uitkomsten van onderzoek naar de effecten van fysiotherapie bij kinderen met CRPS-I is dat veel verschillende criteria voor CRPS-I worden toegepast. Sommige auteurs beschrijven geen criteria¹⁹¹ of passen eigen criteria toe.^{189,334,335} Andere auteurs passen criteria volgens Kozin et al.,¹⁴² Kozin et al.²⁴² of Bernstein et al.³³⁶ toe.^{192,309} De criteria van de IASP of afgeleiden daarvan^{7,8,60} worden soms als enige en soms in combinatie met andere criteria toegepast.^{190,192-194}

Uitspraken over de effectiviteit van één type fysiotherapeutische behandeling ten opzichte van een ander type fysiotherapeutische behandeling of uitspraken over de effectiviteit van

fysiotherapeutische behandeling ten opzichte van andere vormen van behandeling kunnen op basis van bestaande literatuur niet worden gedaan. Het ontbreekt aan goed opgezette onderzoeken.

Het percentage patiënten dat herstelt varieert van 47 tot 93%.

De frequentie van fysiotherapie eenmaal per week gedurende zes weken heeft hetzelfde effect als driemaal per week gedurende zes weken.¹⁹³

Het aandeel kinderen dat gedurende de behandeling een of meer recidieven krijgt, varieert van 10 tot 48%.^{189-194,309,334}

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat fysiotherapie bij kinderen met CRPS-I zinvol is. Het is niet duidelijk welke onderdelen van fysiotherapie werkzaam zijn, omdat verschillende behandelvormen worden gecombineerd.
	B Lee 2002 ¹⁹³
	C Barbier 1999 ¹⁹¹ ; Kesler 1988 ³⁰⁹ ; Maillard 2004 ¹⁹² ; Murray 2000 ¹⁹⁰ ; Sherry 1999 ¹⁹⁴ ; Wesdock 1999 ³³⁴ ; Wilder 1992 ¹⁸⁹
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat na fysiotherapeutische behandeling er een kans (10-48%) is op recidiverende klachten bij kinderen met CRPS-I.
	B Lee 2002 ¹⁹³
	C Barbier 1999 ¹⁹¹ ; Kesler 1988 ³⁰⁹ ; Maillard 2004 ¹⁹² ; Murray 2000 ¹⁹⁰ ; Sherry 1999 ¹⁹⁴ ; Wesdock 1999 ³³⁴ ; Wilder 1992 ¹⁸⁹

Overige overwegingen

In het algemeen wordt een scala van verschillende interventies tegelijkertijd of in sequentie toegepast, zoals oefentherapie, massage, contrastbaden en TENS.^{189-194,309,334,337} Een psycholoog wordt zeer vaak ingeschakeld (diagnostisch en therapeutisch) bij de behandeling van kinderen met CRPS-I.¹⁸⁹⁻¹⁹⁴

Aanbeveling

De werkgroep adviseert kinderen met CRPS-I fysiotherapeutisch te behandelen.

4.2.2 Ergotherapeutische behandeling bij kinderen

Inleiding

Bij de behandeling van kinderen met CRPS-I is dikwijls een ergotherapeut betrokken. In de literatuur is echter weinig geschreven over de ergotherapiebehandeling bij kinderen met CRPS-I. Er is nauwelijks wetenschappelijk onderzoek gedaan naar het effect van ergotherapie bij kinderen met CRPS-I en/of publicaties hierover zijn nauwelijks te vinden.

Wetenschappelijke onderbouwing

Globaal kunnen de doelstellingen bij de behandeling van kinderen met CRPS-I hetzelfde zijn als die bij de behandeling van volwassenen.

Een intensief behandelprogramma, bestaande uit ergotherapie, fysiotherapie en hydrotherapie, is effectief gebleken.¹⁹⁴ Een multidisciplinaire behandeling, inclusief ergotherapie, wordt aanbevolen.¹⁹²

Op basis van de bestaande literatuur betreffende ergotherapie bij kinderen met CRPS-I kan geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van ergotherapie ten opzichte van andere behandelingen.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ergotherapie als onderdeel van een multidisciplinaire behandeling bij kinderen met CRPS-I zinvol kan zijn.
	C <i>Maillard 2004</i> ¹⁹² ; <i>Sherry 1999</i> ¹⁹⁴

Aanbeveling

De werkgroep adviseert bij multidisciplinaire behandeling van kinderen met CRPS-I ook ergotherapie op te nemen.

4.2.3 Psychologische aspecten van CRPS-I bij kinderen

4.2.3.1 Diagnostiek

Er zijn zwakke aanwijzingen dat bij de etiologie van kinderen met CRPS-I psychologische factoren een rol spelen. Psychologisch onderzoek zou bij ongeveer 83% van de kinderen met CRPS-I een emotioneel probleem tonen.¹⁹¹ Andere onderzoeken vonden echter geen ernstige psychopathologie op de Brief Symptom Inventory (BSI, een verkorte SCL-90).¹⁹⁴ Wel werd in het laatste onderzoek in het klinisch interview in bijna alle gevallen een te sterke moeder-dochterrelatie (parentificatie) gevonden.

4.2.3.2 Behandeling

Advies over behandeling is gebaseerd op bevindingen in onderzoek naar CRPS-I bij volwassenen. Er is bijna geen wetenschappelijk onderzoek naar de psychologische behandeling bij kinderen met CRPS-I.

Cognitieve gedragstherapie is onderzocht in combinatie met fysiotherapie voor behandeling van kinderen met CRPS-I.¹⁹³ Cognitieve gedragstherapie bestaat in dit onderzoek echter uit relaxatietherapie en biofeedback, wat niet specifiek cognitieve gedragstherapie is. Welke cognitief-gedragstherapeutische technieken precies gebruikt zijn, is onduidelijk. Als 'cognitieve gedragstherapie', fysiotherapie en TENS worden vergeleken, blijkt dat alle drie behandelingen effect sorteren. Welke van deze drie behandelingen het beste werkt, is in dit onderzoek niet te achterhalen. Cognitieve gedragstherapie (hier relaxatietherapie en biofeedback) geeft in 57% van de gevallen verbetering van zowel pijnklachten als fysiek functioneren.¹⁸⁹

Conclusie

Niveau 2	Er is geen uitspraak te doen over het effect van cognitieve gedragstherapie bij kinderen met CRPS-I.
	B <i>Lee 2002</i> ¹⁹³ ; <i>Wilder 1992</i> ¹⁸⁹
	C <i>Sherry 1988</i> ¹⁹⁴

Overige overwegingen

Voor kinderen met CRPS-I zijn geen specifieke psychologische vragenlijsten onderzocht. In het algemeen zijn er nauwelijks gevalideerde vragenlijsten voor kinderen beschikbaar. Als behandeling wordt overwogen, kan naast het klinisch interview worden gebruikgemaakt van tekeningen van het lichaam en visueel analoge schalen (VAS). Soms kan worden overwogen gebruik te maken van de Nederlandse Persoonlijkheidsvragenlijst voor kinderen (NPV-J) en/of van de Child Behaviour Check List (CBCL). De behandeling van kinderen met CRPS-I richt zich net als bij volwassenen vooral op de gevolgen van de klachten. Cognitieve gedragstherapie, waarbij relaxatiemethoden kunnen worden gebruikt, is in onderzoek uit de Verenigde Staten effectief gebleken. Het is van belang te beseffen dat het begrip 'cognitieve gedragstherapie' is vervuld: met name in de VS komt het vaak neer op relaxatietherapie en biofeedback, terwijl in Nederland wordt bedoeld op het leren omgaan met de ziekte. Bij de behandeling van kinderen is het verstandig de ouders of het hele gezin in de behandeling te betrekken. Contra-indicaties bij kinderen zijn afhankelijk van de leeftijd. Als rechtstreeks contact met het kind noodzakelijk is om een interventie uit te voeren, is het van belang dat het kind geestelijk rijp genoeg is om over eigen functioneren te reflecteren en zijn eigen gedrag te sturen. Sommige kinderen kunnen dit al voor hun tiende levensjaar. Bij jonge kinderen zou kunnen worden gekozen voor spel- of mediatietherapie. Bij mediatietherapie zijn de ouders als het ware de gedragsbeïnvloeders.

Aanbeveling

Psychologische diagnostiek en behandeling bij kinderen met CRPS-I moet bij voorkeur worden uitgevoerd door de kinder- of jeugdpsycholoog.

Hoofdstuk 5

Communicatie, voorlichting en preventie

5.1 Communicatie en voorlichting

Inleiding

Patiëntenvoorlichting kan naast het geven van informatie aan de patiënt ook betrekking hebben op het beïnvloeden van emoties en houdingen en op het veranderen van gedrag. Patiëntenvoorlichting zal moeten aansluiten bij de problemen zoals die door de patiënt worden ervaren en bij zijn/haar verwerkingsstrategieën. Patiëntenvoorlichting, psychosociale ondersteuning en begeleiding bij gedragsverandering zijn nauw met elkaar verweven.

Patiënten met CRPS-I ervaren veel onzekerheid. De pathofysiologie is onbekend, het verloop is onbekend en ook is niet te voorspellen hoe de patiënt zal reageren op behandelingen. Daarom is de communicatie tussen behandelaar en patiënt over dit ziektebeeld van groot belang. Dat geldt zeker ook omdat het een zeer invaliderende aandoening kan zijn, met een grote impact op het lichamelijk, psychisch en sociaal welbevinden van de patiënt en diens naasten. Goede ondersteuning blijkt nodig te zijn om hen te helpen zowel psychosociale als lichamelijke problemen te hanteren.

5.1.1 Informatieverstrekking aan patiënten en hun naasten

Wetenschappelijke onderbouwing

Onderzoek naar de effecten van voorlichting en informatieverstrekking aan patiënten met CRPS-I is niet gevonden.

Conclusie

Niveau 4	Er is geen wetenschappelijk onderzoek naar de effecten van voorlichting aan patiënten met CRPS-I.
----------	---

Overige overwegingen

Voorlichting is geen eenrichtingsverkeer. Een communicatiestijl waarbij de arts niet alleen informeert naar lichamelijke klachten, maar ook naar emotionele aspecten en naar gevolgen voor de kwaliteit van leven, is gerelateerd aan een hogere patiënttevredenheid en zelfs aan een betere gezondheid.³³⁸

Bij het communiceren met de patiënt dienen behandelaars zich bewust te zijn van hun eigen attitude en rol. De opvattingen van de behandelaar over het ziektebeeld en het gedrag dat daaruit voortvloeit, missen hun uitwerking op de patiënt niet. Prognostische uitspraken

moeten vanzelfsprekend kloppen. Ten onrechte bagatelliseren met uitspraken zoals ‘niet zo ernstig’ of ‘het valt wel mee’ dient te worden vermeden, evenals het zwaar aanzetten met uitingen als ‘heel ernstig’ en ‘zeer invaliderend’, omdat deze aanleiding kunnen zijn voor zogenoemd catastroferen (doemdenken) met onnodige ongerustheid.

Actief luisteren is een net zo’n belangrijk onderdeel van de diagnostiek als kijken, voelen en meten. Voorlichting is een integraal onderdeel van de behandeling en moet net zo vanzelfsprekend zijn als de medicamenteuze en invasieve behandeling. De Wet op Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) geeft aan dat een actieve opstelling van de hulpverlener wordt verwacht.

Voorlichting geven is meer dan het oplezen van de tekst uit een voorlichtingsbrochure. Voorlichting die aansluit bij de emoties en verwachtingen van de patiënt, beklift beter. Mensen hebben de behoefte om te weten en te begrijpen en de behoefte om zich gekend en begrepen te voelen. Zoals bij alle andere patiënten is praten met en luisteren naar de patiënt (en diens naasten) een belangrijk onderdeel van de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met CRPS-I.

Het is aan te bevelen de naasten bij de voorlichting te betrekken, omdat vaak blijkt dat de voorlichting die wordt gegeven, niet volledig door de patiënt wordt gehoord of onthouden. Bovendien is de impact van een chronische invaliderende aandoening zoals CRPS-I op de naasten groot.^{231,339-341} Het betrekken van de naasten bij de voorlichting leidt vaak tot meer begrip en tot betere ondersteuning.

Schriftelijke informatie is een noodzakelijke aanvulling op mondelinge voorlichting.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat alle artsen en hulpverleners tijdens alle consulten met patiënten met CRPS-I actief moeten informeren en moeten luisteren naar lichamelijke klachten, gedrag en sociale factoren en gericht en gedoseerd voorlichting dienen te geven.

Schriftelijke informatie wordt gegeven ter ondersteuning van de mondelinge voorlichting door de hulpverlener en mag niet als vervanging daarvan dienen.

5.2 CRPS-I en werk

5.2.1 Beperkingen en verlies van arbeidsvermogen ten gevolge van CRPS-I

Er wordt geschat dat elk jaar in Nederland 5.000 tot 8.000 nieuwe gevallen van CRPS-I optreden; 5% van hen houdt langdurig ernstige klachten.³⁴² De Nederlandse Vereniging voor Posttraumatische Dystrofie Patiënten heeft rond 4.000 leden waarvan de meesten kampen met matige tot ernstige beperkingen. Jongvolwassenen en vrouwen zijn in de CRPS-I-patiëntengroep oververtegenwoordigd.

CRPS-I gaat gepaard met beperkingen zoals spierzwakte, bewegingsbeperking en coördinatieproblemen, die het functioneren in het dagelijks leven en op het werk kunnen bemoeilijken.¹ Vijf tot negen jaar na het ontstaan van CRPS-I blijken de gemeten mobiliteit van schouder-, pols- en handgewrichten en de knijpkracht aan de aangedane zijde significant kleiner te zijn ten opzichte van de niet-aangedane zijde.³⁴³ Ook ervaart een groot aantal patiënten lang na het ontstaan van de CRPS-I nog pijn bij lage en/of bij hogere temperaturen, gebrek aan spierkracht en verlies van handvaardigheid. Slechts 35% van de patiënten rapporteerde geen enkele beperking meer te ervaren bij activiteiten in het dagelijks leven.³⁴³

In een ander onderzoek gaf driekwart van de patiënten beperkingen aan bij het uitvoeren van activiteiten in het dagelijks leven en eveneens driekwart gaf beperkingen aan bij het verrichten van werk en vrijetijdsbesteding.¹⁸⁴

Door bovengenoemde beperkingen en klachten zijn patiënten met CRPS-I vaak verminderd belastbaar in het werk en kunnen ze werk moeilijk volhouden.

Conclusie

Niveau 3

CRPS-I is een objectiveerbare aandoening die vaak gepaard gaat met belangrijke beperkingen met mogelijke consequenties voor het arbeidsvermogen.

C Galer 2000¹⁸⁴; Geertzen 1998³⁴³; Veldman 1993³¹

5.2.2 Maatschappelijke gevolgen van CRPS-I

Volgens gegevens van het Uitvoeringsorgaan Werknemersverzekeringen (UWV) werd in 2002 aan 2.443 gerechtigden inzake WAO, WAZ of Wajong een uitkering verstrekt wegens CRPS-I.³⁴⁴ Dit was 2,5% van het totale aantal WAO-, WAZ- en Wajong-uitkeringen. Het aandeel vrouwen binnen de CRPS-I-groep is 77%, terwijl in de totale groep van uitkeringsgerechtigden dit 45% is. Bij 81% van de uitkeringsgerechtigden vanwege CRPS-I was sprake van een volledige uitkering (tegenover 73% in de totale groep). In 2002 werden 396 nieuwe uitkeringen verstrekt als gevolg van CRPS-I, en het aantal beëindigde uitkeringen was 150.

Ongeveer 56% van de patiënten met CRPS-I met betaald werk verzuimde het werk volledig gedurende meer dan een jaar (indertijd de WAO-grens) en de helft van de patiënten met betaald werk bleek na vijf jaar niet meer te werken.³⁴⁵ Uit onderzoek in de Verenigde Staten bleek dat van de aanvankelijk werkende patiënten na ruim een jaar 30% was teruggekeerd naar het eigen werk en ongeveer de helft bleek nog betaald werk te verrichten.³³⁰

Gezien het wisselende beloop van CRPS-I in duur en ernst is het niet mogelijk te voorspellen hoe lang volledige of gedeeltelijke arbeidsongeschiktheid als gevolg van CRPS-I zal duren.

5.2.3 Werkfactoren die CRPS-I veroorzaken

Uit statusonderzoek van 134 patiënten met CRPS-I die werden behandeld in een derdelijns-pijncentrum in de Verenigde Staten, bleek dat bij 56% van hen sprake was van letsel ontstaan

op het werk.¹⁸³ Beroepsgroepen waaruit veel CRPS-I-patiënten kwamen, waren de politie, bouwvakkers en landbouwers.

In Nederland bedraagt het aantal bedrijfsongevallen dat jaarlijks wordt behandeld op spoedeisendehulpafdelingen van ziekenhuizen, ongeveer 110.000. Uit zeker een kwart van die ongevallen, onder andere verstuingen, verzwikkingen, fracturen en ‘crush’-letsels, zou CRPS-I kunnen ontstaan.³⁴⁶

In 2003 liep 4,5% van de Nederlandse werknemers een bedrijfsongeval met lichamelijk letsel op.³⁴⁷ Bij werknemers die vaak onder werkdruk moeten presteren, loopt dit ongevallenpercentage op tot circa 15%. De meest risicovolle beroepssectoren (ongevalpercentages > 10%) zijn de bouwnijverheid, politie, landbouw, metaal- en voedingsindustrie en de sector ‘cultuur, sport en recreatie’.

De belangrijkste ongevallen die worden genoemd voor alle werknemers samen zijn: struikelen en uitglijden (11,5%), snijden en steken (8,5%), vallen van hoogte (8%), botsingen (5,5%) en beknelde raken (5,2%). Er is dus voldoende reden voor preventie van arbeidsongevallen om zo een onbekend aantal gevallen van CRPS-I te voorkomen. Te denken valt aan verbetering van arbeidsomstandigheden en het terugdringen van excessieve werkdruk.

Behalve dat CRPS-I kan ontstaan na een arbeidsongeval, is het ook mogelijk dat CRPS-I ontstaat bij een werkgebonden carpaletunnelsyndroom (CTS) of na een chirurgische behandeling van een werkgebonden CTS. Er worden echter lage incidentiewaarden (2%) van CRPS-I na een carpaletunnel-‘release’ gemeld. De werkgroep kiest daarom voor het buiten beschouwing laten van dergelijke indirecte, werkgebonden effecten en verwijst voor uitgebreide informatie over ‘CTS en werk’ naar de EBRO-richtlijn CTS.³⁴⁸

CRPS-I als beroepsziekte is naar de mening van de werkgroep geen grootschalig probleem.

5.2.4 Belastende werkfactoren

Uit onderzoek uitgevoerd door de Amerikaanse organisatie van patiënten met CRPS-I bleek dat 38% van hen werkloos was als gevolg het syndroom, dat 21% betaald werk had opgegeven, dat 79% een toename van pijnklachten aangaf door werk en bewegen, en dat 63% meldde bij de uitvoering van het werk voortdurend en 18% af en toe gehinderd te worden door pijn.³⁴⁹

De werkgroep is van mening dat algemeen geldende factoren voor het blijven werken ook voor CRPS-I gelden. Naast het belang van een steunende houding van collegae en vooral de direct leidinggevende, is het zaak zorg te dragen voor passende arbeidsomstandigheden en aangepaste taakeisen.³⁵⁰ Adequate klimaatbeheersing (geen hitte of koude),^{342,343} taakreductie in geval van relevante, belastende houdingen en bewegingen,^{1,343} en het verruimen van regelmogelijkheden rond onder andere werktijden en woon-werkverkeer, zijn belangrijke factoren voor werknemers met CRPS-I. Deze maatregelen zijn vaak eenvoudig te realiseren.

Conclusie

Niveau 4

Herstel en arbeidsreïntegratie van werkende CRPS-I-patiënten zijn gebaat bij een steunende houding van de direct leidinggevende, ondersteuning van hulpverleners gericht op het werk, passende arbeidsomstandigheden en aangepaste taakeisen.

D *Detaille 2003*³⁵⁰; *Geertzen 1998*³⁴³; *Goris 2003*³⁴²; *Veldman 1993*¹; *Mening van de werkgroepleden*

5.2.5 Optimaliseren van diagnose, behandeling en begeleiding

Herkenning van het klinische beeld van CRPS-I ook in de eerste lijn – door huisartsen, (bedrijfs)fysiotherapeuten en bedrijfsartsen – biedt kansen voor een betere prognose door het eerder inzetten van interventies in het vroege beloop van de ziekte. De werkgroep pleit voor het verhogen van het kennisniveau inzake CRPS-I, zodat het vroegtijdig kan worden ontdekt. De Nederlandse Vereniging voor Posttraumatische Dystrofie Patiënten signaleert dat hun leden van de zijde van verzekeringsartsen vaak weinig erkenning ontmoeten voor hun chronische pijnklachten. UWV-medewerkers beoordelen de claims van een klein aantal patiënten met CRPS-I. Verzekerings- en bedrijfsartsen richten zich de laatste jaren steeds meer op resterende mogelijkheden tot het verrichten van arbeid in plaats van op (ervaren) beperkingen. Pijnklachten worden door hen steeds minder beschouwd als een legitieme reden om niet te werken.

Bij hun sociaal-medische begeleiding passen bedrijfs- en verzekeringsartsen een tijdcontingente in plaats van een klachtencontingente benadering toe. Deze benadering kan botsen met de adviezen van de behandelaars die werken volgens het adagium ‘with pain, no gain’.⁴ De patiënt met CRPS-I mag bij het belasten van de aangedane ledemaat de pijngrens niet overschrijden. Zowel absolute rust als elke gewaarwording van pijn dient te worden vermeden. Als de pijngrens niet mag worden overschreden, zullen veel patiënten het verrichten van werk als onmogelijk beschouwen. CRPS-I-patiënten zijn vooral in de vroege fase van hun ziekte verminderd belastbaar op basis van sensibiliteitsstoornissen, bewegingsbeperkingen of spierzwakte. De overeenkomsten in de behandeling van patiënten met respectievelijk CRPS-I en een chronisch pijnsyndroom wordt groter naarmate de ziekteduur toeneemt. Bij medische arbeidsongeschiktheid hebben diverse artsen verschillende taken en verantwoordelijkheden. Behandelend artsen richten zich meestal vooral op behandeling van de klachten. Bedrijfsartsen richten zich op behoud en herstel van balans tussen belasting en belastbaarheid in de werksituatie en bieden begeleiding. De verzekeringsartsen richten zich op beoordeling van de balans in relatie tot de verzekeringsclaim als gevolg van arbeidsongeschiktheid (schadeloosstelling voor gederfd arbeidsverdienvermogen).

Bij de arbeidsreïntegratie speelt de werknemer zelf een centrale rol en dient hij/zij actief bij te dragen via het meewerken aan behandeling en het aanvaarden van passend werk. Met de invoering van de Wet Verbetering Poortwachter, in 2002, zijn de werknemer en werkgever gezamenlijk verantwoordelijk voor de reïntegratie. De werkgever heeft de plicht

de reïntegratie te ondersteunen door passend werk aan te bieden, zo nodig zelfs in een ander bedrijf. Bedrijfsartsen, huisartsen en medisch specialisten kunnen met hun adviezen richting geven aan een activerende behandeling van patiënten. Het is van belang om vroeg met een gedeeltelijke werkhervatting te beginnen en niet af te wachten tot het verdwijnen van alle klachten, omdat het steeds moeilijker wordt om terug te keren naar het (eigen) werk naarmate het ziekteverzuim voortduurt. Tevens kunnen door werkhervatting, zo nodig in aangepaste taken, de belastbaarheid en het zelfvertrouwen van de werknemer met CRPS-I toenemen. Een (gedeeltelijke) werkhervatting is in dergelijke gevallen in het belang van de patiënt.

Conclusie

Niveau 4	Met het oog op een optimaal verlopend functioneel herstel en arbeidsreïntegratie van patiënten met CRPS-I zijn een activerende benadering bij de sociaal-medische begeleiding en een tijdcontingente aanpak te verkiezen boven een klachtencontingente aanpak.
	<i>D Mening van de werkgroepleden</i>

Samenwerking tussen de verschillende (para)medische disciplines is van groot belang. Het voorkomt immers onnodig dubbel onderzoek, tijdverlies en verwarring, bijvoorbeeld door tegenstrijdige adviezen. Overleg biedt een mogelijkheid om elkaars expertise aan te vullen en de behandeling en begeleiding te stroomlijnen. Deze wijze van samenwerken kan de patiënt/werknemer echter ook kwetsbaar maken, omdat gezondheid een factor is die medebepalend is voor de positie op de arbeidsmarkt. Onzorgvuldigheid in de uitwisseling van informatie over de gezondheid van een patiënt kan deze positie schaden. De bescherming van de persoonlijke levenssfeer van de patiënt en het medisch beroepsgeheim nopen tot grote zorgvuldigheid. Voorafgaand aan gegevensuitwisseling tussen een behandelend arts en bedrijfsarts is – liefst schriftelijk gegeven – toestemming van de patiënt noodzakelijk.³⁵¹

Aanbevelingen

De bedrijfsarts beoordeelt of en welke werkplekaanpassingen of organisatorische maatregelen noodzakelijk zijn om de patiënt met CRPS-I in staat te stellen op een medisch gezien verantwoorde manier deel te nemen aan het arbeidsproces (afweging van belasting en belastbaarheid).

De werkgroep beveelt aan de diagnose Complex Regionaal Pijn Syndroom type I (met de neventermen ‘atrofie van Sudeck’ en ‘posttraumatische dystrofie’) op te nemen in het Classificatiesysteem voor Arbo en Sociale Verzekeringen onder ‘Ziekten van het zenuwstelsel’.

Als bij CRPS-I-patiënten een tijdcontingente benadering niet mogelijk blijkt of als onvoldoende informatie beschikbaar is om de belastbaarheid te kunnen beoordelen, consulteert de bedrijfsarts de behandelend collega.

5.3 Preventie van CRPS-I

Inleiding

Preventie van CRPS-I kan worden onderverdeeld in primaire en secundaire preventie. Onder primaire preventie wordt verstaan het voorkómen van CRPS-I bij patiënten die nooit eerder CRPS-I hebben gehad en die een operatie aan een extremiteit moeten ondergaan of een recent trauma hiervan hebben opgelopen. Secundaire preventie (recidiefpreventie) is het voorkómen van CRPS-I bij patiënten die al eerder CRPS-I hebben gehad.

5.3.1 Primaire preventie

5.3.1.1 Vitamine C

Wetenschappelijke onderbouwing

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek werden patiënten met een polsfractuur en behandeld met gipsimmobilisatie toegewezen aan een behandeling met vitamine C (500 mg/dag, 50 dagen) of een placebobehandeling. De diagnose CRPS-I werd gesteld op basis van de criteria volgens Veldman (enigszins gemodificeerd). In de groep behandeld met vitamine C ontwikkelde 7% van de patiënten CRPS-I en in de controlegroep 22% van de patiënten (absolute risicovermindering: 15% en ‘number needed to treat’: 7).¹⁷¹

In een cohortonderzoek werd aan patiënten met operatief behandelde polsfracturen vitamine C (1.000 mg/dag, 45 dagen) voorgeschreven. Het percentage patiënten dat CRPS-I ontwikkelde, werd vergeleken met het percentage van een historisch cohort dat niet met vitamine C was behandeld. In de groep behandeld met vitamine C ontwikkelde 2% van de patiënten CRPS-I en in de controlegroep was dit 10%.³⁵²

Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de orale toediening van 500 mg vitamine C per dag gedurende 50 dagen bij polsfracturen vanaf de dag van het letsel de incidentie van CRPS-I verlaagt.
	A2 <i>Zollinger 1999</i> ¹⁷¹ B <i>Cazeneuve 2002</i> ³⁵²

Aanbeveling

Om de kans op het ontstaan van CRPS-I bij polsfracturen bij volwassenen te verkleinen dient men te overwegen 500 mg vitamine C per dag per os voor te schrijven gedurende 50 dagen.

5.3.1.2 Guanethidine

Wetenschappelijke onderbouwing

In een gerandomiseerd onderzoek werden patiënten die werden geopereerd wegens de ziekte van Dupuytren, toegewezen aan een preventieve intraveneuze guanethidineblokkade of een placebablokkade. De diagnose CRPS-I werd gesteld als er sprake was van pijn en twee andere in de tijd toenemende symptomen, zoals temperatuurverschil, kleurverschil, zwelling en overmatig zweeten. Na acht weken bleek dat 13% van de patiënten behandeld met guanethidine, CRPS-I had ontwikkeld. In de controlegroep was dit 6%.³⁵³

Conclusie

Niveau 3

Er zijn geen aanwijzingen dat peroperatief intraveneus toegediende guanethidine bij fasciëctomie voor de ziekte van Dupuytren enig effect heeft op het voorkomen van CRPS-I.

A2 Gschwind 1995³⁵³

Overige overweging

Guanethidine is in Nederland niet meer verkrijgbaar.

Aanbeveling

Perioperatieve toepassing van intraveneus toegediend guanethidine wordt niet geadviseerd voor de primaire preventie van CRPS-I.

5.3.1.3 Calcitonine

Wetenschappelijke onderbouwing

In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek werden patiënten die een operatie aan pols, knie of voet ondergingen, toegewezen aan 100 IE thyrocalcitonine subcutaan (vanaf de dag van operatie of trauma, 1/dag, gedurende één week en daarna 3/week gedurende drie weken) of aan placebo-injecties. Diagnostische criteria voor CRPS-I waren pijn, oedeem, trofische stoornissen en radiologische demineralisatie. In de groep behandeld met calcitonine ontwikkelde 8% van de patiënten CRPS-I en in de controlegroep 13%. Dit verschil was echter niet significant.³⁵⁴

Conclusie

Niveau 3

Er zijn geen aanwijzingen dat toediening van calcitonine subcutaan gedurende vier weken na begin van het trauma of de operatie het ontstaan van CRPS-I kan voorkomen (primaire preventie).

B Riou 1991³⁵⁴

Aanbeveling

Perioperatieve toediening van calcitonine subcutaan wordt niet geadviseerd voor de primaire preventie van CRPS-I.

5.3.2 Secundaire preventie

Wetenschappelijke onderbouwing

Verskillende interventies of combinaties van interventies ter preventie van een recidief van CRPS-I zijn beschreven, maar er is zeer weinig adequaat onderzoek verricht.

Ondanks een combinatie van interventies om een recidief van CRPS-I te voorkomen (wachten tot symptomen van CRPS-I waren afgenomen, vermijden van bloedleegte, bevorderen van de doorbloeding door vasodilatantia, sympathische blokkaden en mannitol) bleek een recidief toch te ontstaan bij 13% van de patiënten.³⁵⁵ Bij patiënten met een doorgemaakt CRPS-I die werden behandeld met calcitonine (dagelijks 100 IE s.c., gedurende vier weken) ontstond bij 6% van de patiënten een recidief van CRPS-I. In de historische controlegroep ontwikkelde 28% van de patiënten een recidief. Criteria voor CRPS-I werden niet gegeven.³⁵⁶ Perioperatieve ganglion stellatum-blokkade ter preventie van een recidief van CRPS-I kon bij 10% van de patiënten dit recidief niet voorkomen, zo bleek uit een retrospectief onderzoek. In een niet-behandelde controlegroep was dit 72%.³⁵⁷

Op theoretische grond zou een optimale pre-, per- en postoperatieve analgesie sensitivatie van het centraal zenuwstelsel kunnen voorkomen en daarmee ook het ontstaan van CRPS-I kunnen verminderen. Uit retrospectief onderzoek bleek dat bij pre-emptieve analgesie (met reeds preoperatief gestarte paracetamol en NSAID's), samen met een regionale anesthesietechniek en een vast postoperatief medicatieschema met paracetamol, NSAID's en oxycodon (multimodale analgesie), bij 1% van de patiënten een recidief van CRPS-I optrad. In een controlegroep, die alleen zo nodig postoperatieve pijnstilling kreeg, trad bij 4% van de patiënten een recidief van CRPS-I op.³⁵⁸

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek werden patiënten die werden geopereerd aan een hand of arm, met in de voorgeschiedenis CRPS-I aan die hand of arm, toegewezen aan een intraveneuze regionale blokkade met lidocaïne en clonidine (1 µg/kg) of lidocaïne alleen. In de patiëntengroep behandeld met clonidine ontstond bij 10% van de patiënten een recidief van CRPS-I en in de controlegroep was dit 74%.³⁵⁷

Volgens experts kan het best worden gewacht met opereren tot de verschijnselen van CRPS-I zijn verdwenen. Bij voorkeur worden regionale anesthesietechnieken toegepast,

zoals plexus brachialis-blokkade en epidurale anesthesie. Deze voorkeur is gebaseerd op enkele gevalsbeschrijvingen, op basis van de theoretische beschouwing dat het centraal zenuwstelsel zo goed mogelijk moet worden beschermd tegen schadelijke pijnlijke perifere impulsen en op basis van de met regionale anesthesie gepaard gaande sympathische blokkade.³⁵⁸

Conclusies

Niveau 3-4

Ondanks het ontbreken van bewijs is de werkgroep van mening dat:

- het best kan worden gewacht met opereren totdat de symptomen en verschijnselen van CRPS-I geminimaliseerd zijn;
- bij voorkeur regionale anesthesietechnieken, zoals plexus brachialis-blokkade en epidurale anesthesie, dienen te worden toegepast.

Er bestaan aanwijzingen voor het beschermende effect van stellatum-blokkaden en intraveneuze regionale anesthesie met clonidine (niet guanethidine).

Er bestaan aanwijzingen voor het beschermende effect van het toepassen van multimodale analgesie.

Er zijn aanwijzingen dat dagelijkse toediening van 100 IE zalmcalcitonine *s.c.* (gedurende vier weken perioperatief) het ontstaan van een recidief van CRPS-I kan voorkomen.

Het beschermende effect van mannitol ter voorkoming van recidief van CRPS-I is niet aangetoond

A2 *Reuben 2004*³⁵⁸

B *Kissling 1991*³⁵⁶

C *Veldman 1995*³⁵⁵

Het is raadzaam de operatieduur en het gebruik van bloedleegte te minimaliseren.

Adequate pre-, per- en postoperatieve pijnbestrijding wordt aanbevolen.

Perioperatieve ganglion stellatum-blokkaden of *i.v.* regionale blokkaden met clonidine 1 mg/kg (en niet guanethidine) kunnen worden overwogen bij chirurgie aan de bovenste extremiteit bij patiënten met doorgemaakt CRPS-I.

Het gebruik van regionale anesthesie met sympathicolytisch effect (epidurale/spinale analgesie, plexus brachialis-blokkade) al dan niet gecombineerd met algehele anesthesie kan worden overwogen bij operaties bij patiënten met doorgemaakt CRPS-I.

Het gebruik van calcitonine perioperatief kan worden overwogen ter secundaire preventie van CRPS-I.

Het gebruik van perioperatieve mannitol ter voorkoming van CRPS-I wordt niet aanbevolen.

Overige overwegingen

In het algemeen lijkt het verstandig te wachten met opereren in een extremiteit met CRPS-I tot de symptomen en verschijnselen van CRPS-I zijn geminimaliseerd.³⁵⁵⁻³⁵⁹ Het kan echter ook zijn dat er een factor is die de CRPS-I onderhoudt ('triggerpoint') en dat de operatie gericht is op die factor. In dat geval hoeft niet te worden gewacht met opereren.³⁵⁵ Operatie in een koude oedemateuze extremiteit is waarschijnlijk gecontraïndiceerd.³⁵⁵

In Nederland is geen ervaring met het gebruik van calcitonine.

Aanbevelingen

Timing van de chirurgie: Het verdient aanbeveling te wachten met een chirurgische ingreep aan de (voorheen) aangedane extremiteit totdat de symptomen en verschijnselen van CRPS-I nagenoeg verdwenen zijn. Dit geldt niet indien de operatie tot doel heeft een mogelijk onderhoudende factor voor CRPS-I weg te nemen.

Hoofdstuk 6

Toekomstig onderzoek en CRPS-I

Op basis van de gevonden literatuur en de daaruit voortvloeiende mate van bewijs voor fundamentele, epidemiologische en therapeutische kennis van CRPS-I, kan worden gesteld dat voor ieder van de in deze richtlijn behandelde deelaspecten nader onderzoek vereist is. Zowel voor de pathofysiologie, diagnostiek, epidemiologie, preventie als medische, paramedische en psychologische behandeling geldt dat veel kennis nog ontbreekt en de onderbouwing voor reeds aanwezige kennis beperkt is. Ook ten aanzien van met de behandeling samenhangende aspecten, zoals de rol van de multidisciplinaire benadering, problematiek samenhangend met arbeid en communicatie met de patiënt en de naaste omgeving, ontbreken wetenschappelijke data.

De werkgroep is van mening dat bijzondere aandacht uit dient te gaan naar verdere ontwikkeling van de diagnostiek. Deze ontwikkeling zou hand in hand moeten gaan met onderzoek naar mogelijke onderliggende pathofysiologische mechanismen (zoals erfelijke factoren) bij CRPS-I, met bijzondere aandacht voor mogelijke subgroepen van de aandoening gerelateerd aan deze onderliggende mechanismen.

Ten aanzien van de medicamenteuze behandeling zou de effectiviteit van pijnmedicatie en de percutane sympathicusblokkade verder moeten worden onderzocht. Ook de toepassing van medicamenteuze en invasieve behandelingen bij kinderen met CRPS-I moet nader worden onderzocht.

Voor de paramedische behandeling zou het accent van onderzoek moeten liggen op het onderscheid tussen de klachten- en tijdcontingente benadering.

Onderzoek moet worden verricht naar het effect van verschillende interventies bij langer bestaand (chronisch) CRPS-I. Tevens moet het effect van een multidisciplinaire benadering van CRPS-I worden onderzocht.

Literatuur

- 1 Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993;342(8878):1012-6.
- 2 Veldman PH. Clinical aspects of reflex sympathetic dystrophy Thesis. Katholieke Universiteit Nijmegen: FE Macdonald, 1995.
- 3 Leriche R. De la causalgia envisagée comme une névrite du sympathique et de son traitement par la dénudation et l'excision de plexus nerveux péri-artérielles. *La Presse Medicale* 1916;24:178-80.
- 4 Kurvers HA, Jacobs MJ, Beuk RJ, Wildenberg FA van den, Kitslaar PJ, Slaaf DW, et al. Reflex sympathetic dystrophy: result of autonomic denervation? *Clin Sci (Lond)* 1994;87(6):663-9.
- 5 Harden RN, Duc TA, Williams TR, Coley D, Cate JC, Gracely RH. Norepinephrine and epinephrine levels in affected versus unaffected limbs in sympathetically maintained pain. *Clin J Pain* 1994;10(4):324-30.
- 6 Drummond PD, Finch PM, Smythe GA. Reflex sympathetic dystrophy: the significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs. *Brain* 1991;114(Pt 5):2025-36.
- 7 Merskey H, Bogduk K. Classification of chronic pain: definitions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Seattle: IASP Press, 1994.
- 8 Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddock JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995;63(1):127-33.
- 9 Braus DF, Krauss JK, Strobel J. The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial. *Ann Neurol* 1994;36(5):728-33.
- 10 Kondo I, Hosokawa K, Soma M, Iwata M, Maltais D. Protocol to prevent shoulder-hand syndrome after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82(11):1619-23.
- 11 Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD, Kuik DJ, Loenen AC van, Lange JJ de, et al. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain* 2003;102(3):297-307.
- 12 Heerschap A, Hollander JA den, Reynen H, Goris RJ. Metabolic changes in reflex sympathetic dystrophy: a ³¹P NMR spectroscopy study. *Muscle Nerve* 1993;16(4):367-73.
- 13 Oyen WJG, Arntz IE, Claessens RAMJ, Meer JWM van der, Corstens FHM, Goris JA. Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain* 1993;55:151-7.
- 14 Ribbers GM, Oosterhuis WP, Limbeek J van, Metz M de. Reflex sympathetic dystrophy: is the immune system involved? *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79(12):1549-52.
- 15 Beek WJ van de, Remarque EJ, Westendorp RG, Hilten JJ van. Innate cytokine profile in patients with complex regional pain syndrome is normal. *Pain* 2001;91(3):259-61.
- 16 Huygen FJ, Bruijn AG de, Bruin MT de, Groeneweg JG, Klein J, Zijlstra FJ. Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type I. *Mediators Inflamm* 2002;11(1):47-51.
- 17 Huygen FJ, Ramdhani N, Toorenenbergen A van, Klein J, Zijlstra FJ. Mast cells are involved in inflammatory reactions during Complex Regional Pain Syndrome type I. *Immunol Lett* 2004;91(2-3):147-54.
- 18 Calder JS, Holten I, McAllister RM. Evidence for immune system involvement in reflex sympathetic dystrophy. *J Hand Surg [BR]* 1998;23(2):147-50.
- 19 Weber M, Birklein F, Neundorfer B, Schmelz M. Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. *Pain* 2001;91(3):251-7.

- 20 Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001;57(12):2179-84.
- 21 Leis S, Weber M, Isselmann A, Schmelz M, Birklein F. Substance-P-induced protein extravasation is bilaterally increased in complex regional pain syndrome. *Exp Neurol* 2003;183(1):197-204.
- 22 Blair SJ, Chinthagada M, Hoppenstedt D, Kijowski R, Fareed J. Evidence for immune system involvement in reflex sympathetic dystrophy. *Acta Orthop Belg* 1998;64:448-51.
- 23 Birklein F, Weber M, Ernst M, Riedl B, Neundorfer B, Handwerker HO. Experimental tissue acidosis leads to increased pain in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 2000;87(2):227-34.
- 24 Birklein F, Weber M, Neundorfer B. Increased skin lactate in complex regional pain syndrome: evidence for tissue hypoxia? *Neurology* 2000;55(8):1213-5.
- 25 Koban M, Leis S, Schultze-Mosgau S, Birklein F. Tissue hypoxia in complex regional pain syndrome. *Pain* 2003;104(1-2):149-57.
- 26 Laan L van der, Laak HJ ter, Gabreels-Festen A, Gabreels F, Goris RJ. Complex regional pain syndrome type I (RSD): pathology of skeletal muscle and peripheral nerve. *Neurology* 1998;51(1):20-5.
- 27 Laan L van der, Boks LM, Wezel BM van, Goris RJ, Duysens JE. Leg muscle reflexes mediated by cutaneous A-beta fibres are normal during gait in reflex sympathetic dystrophy. *Clin Neurophysiol* 2000;111(4):677-85.
- 28 Vusse AC van de, Goossens VJ, Kemler MA, Weber WE. Screening of patients with complex regional pain syndrome for antecedent infections. *Clin J Pain* 2001;17(2):110-4.
- 29 Mailis A, Wade J. Profile of Caucasian women with possible genetic predisposition to reflex sympathetic dystrophy: a pilot study. *Clin J Pain* 1994;10(3):210-7.
- 30 Kemler MA, Vusse AC van de, Berg-Loonen EM van den, Barendse GA, Kleef M van, Weber WE. HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1999;53(6):1350-1.
- 31 Beek WJ van de, Hilten JJ van, Roep BO. HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 2000;55(3):457-8.
- 32 Vaneker M, Laan L van der, Allebes WA, Goris JA. Genetic factors associated with Complex Regional Pain Syndrome: HLA DRB and TNF alfa promotor gene polymorphism. *Disability Med* 2002;2:69-74.
- 33 Kurvers HA, Jacobs MJ, Beuk RJ, Wildenberg FA van den, Kitslaar PJ, Slaaf DW, et al. Reflex sympathetic dystrophy: evolution of microcirculatory disturbances in time. *Pain* 1995;60(3):333-40.
- 34 Kurvers HA, Jacobs MJ, Beuk RJ, Wildenberg FA van den, Kitslaar PJ, Slaaf DW, et al. The influence of local skin heating and reactive hyperaemia on skin blood flow abnormalities in patients with reflex sympathetic dystrophy (RSD). *Eur J Clin Invest* 1995;25(5):346-52.
- 35 Drory VE, Karczyn AD. The sympathetic skin response in reflex sympathetic dystrophy. *J Neurol Sci* 1995;128(1):92-5.
- 36 Clinchot DM, Lorch F. Sympathetic skin response in patients with reflex sympathetic dystrophy. 1996;75:252-6.
- 37 Kurvers HA, Jacobs MJ, Beuk RJ, Wildenberg FA van den, Kitslaar PJ, Slaaf DW, et al. The spinal component to skin blood flow abnormalities in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Neurol* 1996;53(1):58-65.
- 38 Kurvers HA, Hofstra L, Jacobs MJ, Daemen MA, Wildenberg FA van den, Kitslaar PJ, et al. Reflex sympathetic dystrophy: does sympathetic dysfunction originate from peripheral neuropathy? *Surgery* 1996;119(3):288-96.
- 39 Birklein F, Riedl B, Neundorfer B, Handwerker HO. Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 1998;75(1):93-100.
- 40 Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundorfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes – analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 2000;101(4):262-9.
- 41 Birklein F, Kunzel W, Sieweke N. Despite clinical similarities there are significant differences between acute limb trauma and complex regional pain syndrome I (CRPS-I). *Pain* 2001;93(2):165-71.
- 42 Drummond PD, Finch PM, Skipworth S, Blockey P. Pain increases during sympathetic arousal in patients with complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001;57(7):1296-303.
- 43 Rommel O, Tegenthoff M, Pern U, Strumpf M, Zenz M, Malin JP. Sympathetic skin response in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Clin Auton Res* 1995;5(4):205-10.
- 44 Birklein F, Sittl R, Spitzer A, Claus D, Neundorfer B, Handwerker HO. Sudomotor function in sympathetic reflex dystrophy. *Pain* 1997;69(1-2):49-54.
- 45 Birklein F, Riedl B, Claus D, Neundorfer B. Pattern of autonomic dysfunction in time course of complex regional pain syndrome. *Clin Auton Res* 1998;8(2):79-85.
- 46 Drummond PD, Finch PM, Edvinsson L, Goadsby PJ. Plasma neuropeptide Y in the symptomatic limb of patients with causalgic pain. *Clin Auton Res* 1994;4(3):113-6.
- 47 Drummond PD, Finch PM, Gibbins I. Innervation of hyperalgesic skin in patients with complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 1996;12(3):222-31.
- 48 Apkarian AV, Thomas PS, Krauss BR, Szeverenyi NM. Prefrontal cortical hyperactivity in patients with sympathetically mediated chronic pain. *Neurosci Lett* 2001;311(3):193-7.
- 49 Fukumoto M, Ushida T, Zinchuk VS, Yamamoto H, Yoshida S. Contralateral thalamic perfusion in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Lancet* 1999;354(9192):1790-1.
- 50 Galer BS, Jensen M. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *J Pain Symptom Manage* 1999;18(3):213-7.
- 51 Birklein F, Claus D, Riedl B, Neundorfer B, Handwerker HO. Effects of cutaneous histamine application in patients with sympathetic reflex dystrophy. *Muscle Nerve* 1997;20(11):1389-95.
- 52 Thimineur M, Sood P, Kravitz E, Gudin J, Kitaj M. Central nervous system abnormalities in complex regional pain syndrome (CRPS): clinical and quantitative evidence of medullary dysfunction. *Clin J Pain* 1998;14(3):256-67.
- 53 Rommel O, Gehling M, Dertwinkel R, Witscher K, Zenz M, Malin JP, et al. Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 1999;80(1-2):95-101.
- 54 Sieweke N, Birklein F, Riedl B, Neundorfer B, Handwerker HO. Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain* 1999;80(1-2):171-7.
- 55 Juottonen K, Gockel M, Silen T, Hurri H, Hari R, Forss N. Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2002;98(3):315-23.
- 56 McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW, Blake DR. Referred sensations in patients with complex regional pain syndrome type I. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(9):1067-73.
- 57 Amadio PC, Mackinnon SE, Merritt WH, Brody GS, Terzis JK. Reflex sympathetic dystrophy syndrome: consensus report of an ad hoc committee of the American Association for Hand Surgery on the definition of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1991;87(2):371-5.
- 58 Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain* 1999;81(1-2):147-54.
- 59 Galer BS, Bruehl S, Harden RN. IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. *International Association for the Study of Pain. Clin J Pain* 1998;14(1):48-54.
- 60 Harden RN, Bruehl S, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 1999;83(2):211-9.
- 61 Reinders MF, Geertzen JH, Dijkstra PU. Complex regional pain syndrome type I: use of the International Association for the Study of Pain diagnostic criteria defined in 1994. *Clin J Pain* 2002;18(4):207-15.

- 62 Beek WJ van de, Schwartzman RJ, Nes SI van, Delhaas EM, Hilten JJ van. Diagnostic criteria used in studies of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 2002;58(4):522-6.
- 63 Vusse AC van de, Stomp-van den Berg SG, Vet HC de, Weber WE. Interobserver reliability of diagnosis in patients with complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2003;7(3):259-65.
- 64 Baron R, Jänig W. Complex regional pain syndromes – how do we escape the diagnostic trap? *Lancet* 2005;364:1739-41.
- 65 Atkins RM. Complex regional pain syndrome. *J Bone Joint Surg [BR]* 2003;85(8):1100-6.
- 66 Oerlemans HM, Oostendorp RA, Boo T de, Perez RS, Goris RJ. Signs and symptoms in complex regional pain syndrome type I/reflex sympathetic dystrophy: judgment of the physician versus objective measurement. *Clin J Pain* 1999;15(3):224-32.
- 67 Perez RS, Burm PE, Zuurmond WW, Giezeman MJ, Dasselaaar NT van, Vranken J, et al. Interrater reliability of diagnosing complex regional pain syndrome type I. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(4):447-50.
- 68 Atkins RM, Tindale W, Bickerstaff D, Kanis JA. Quantitative bone scintigraphy in reflex sympathetic dystrophy. *Br J Rheumatol* 1993;32(1):41-5.
- 69 Holder LE, Mackinnon SE. Reflex sympathetic dystrophy in the hands: clinical and scintigraphic criteria. *Radiology* 1984;152(2):517-22.
- 70 Intenzo C, Kim S, Millin J, Park C. Scintigraphic patterns of the reflex sympathetic dystrophy syndrome of the lower extremities. *Clin Nucl Med* 1989;14(9):657-61.
- 71 Kozin F, Soin JS, Ryan LM, Carrera GF, Wortmann RL. Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Radiology* 1981;138(2):437-43.
- 72 Kozin F, Ryan LM, Carrera GF, Soin JS. The Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome (RSDS): III. Scintigraphic studies, further evidence for the therapeutic efficacy of systemic corticoids, and proposed diagnostic criteria. *Am J Med* 2005;70:23-8.
- 73 Kozin F, Genant HK, Bekerman C, McCarty DJ. The Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome: II. Roentgenographic and scintigraphic evidence of bilaterality and of periarticular accentuation. *Am J Med* 2005;60:332-8.
- 74 Lee GW, Weeks PM. The role of bone scintigraphy in diagnosing reflex sympathetic dystrophy. *J Hand Surg [AM]* 1995;20(3):458-63.
- 75 Moriwaki K, Yuge O, Tanaka H, Sasaki H, Izumi H, Kaneko K. Neuropathic pain and prolonged regional inflammation as two distinct symptomatological components in complex regional pain syndrome with patchy osteoporosis – a pilot study. *Pain* 1997;72(1-2):277-82.
- 76 O'Donoghue JP, Powe JE, Mattar AG, Hurwitz GA, Laurin NR. Three-phase bone scintigraphy. Asymmetric patterns in the upper extremities of asymptomatic normals and reflex sympathetic dystrophy patients. *Clin Nucl Med* 1993;18(10):829-36.
- 77 Steinert H, Hahn K. The value of 3-phase skeletal scintigraphy for early diagnosis of Sudeck disease. *Rofo* 1996;164(4):318-23.
- 78 Todorovic-Tirmanic M, Obradovic V, Han R, Goldner B, Stankovic D, Sekulic D, et al. Diagnostic approach to reflex sympathetic dystrophy after fracture: radiography or bone scintigraphy? *Eur J Nucl Med* 1995;22(10):1187-93.
- 79 Werner R, Davidoff G, Jackson MD, Cremer S, Ventocilla C, Wolf L. Factors affecting the sensitivity and specificity of the three-phase technetium bone scan in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy syndrome in the upper extremity. *J Hand Surg [AM]* 1989;14(3):520-3.
- 80 Chapurlat RD, Duboeuf FP, Liens D, Meunier PJ. Dual energy X-ray absorptiometry in patients with lower limb reflex sympathetic dystrophy syndrome. *J Rheumatol* 1996;23(9):1557-9.
- 81 Kumar V, Kalita RB, Sharma VP, Misra UK. A study of bone densitometry in patients with complex regional pain syndrome after stroke. *Postgrad Med* 2001;77:519-22.
- 82 Muller LP, Muller LA, Happ J, Kerschbaumer F. Frozen shoulder: a sympathetic dystrophy? *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120(1-2):84-7.
- 83 Sarangi PP, Ward AJ, Smith EJ, Staddon GE, Atkins RM. Algodystrophy and osteoporosis after tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75(3):450-2.
- 84 Bickerstaff DR, O'Doherty DP, Kanis JA. Radiographic changes in algodystrophy of the hand. *J Hand Surg [BR]* 1991;16(1):47-52.
- 85 Bickerstaff DR, Charlesworth D, Kanis JA. Changes in cortical and trabecular bone in algodystrophy. *Br J Rheumatol* 1993;32(1):46-51.
- 86 Gradl G, Steinborn M, Witzgall I, Mittlmeier T, Schurmann M. Acute CRPS-I (morbus sudeck) following distal radial fractures – methods for early diagnosis. *Zentralbl Chir* 2003;128(12):1020-6.
- 87 Plewes LW. Sudecks atrophy in the hand. *J Bone Joint Surg [BR]* 2005;38(1):195-203.
- 88 Graif M, Schweitzer ME, Marks B, Matteucci T, Mandel S. Synovial effusion in reflex sympathetic dystrophy: an additional sign for diagnosis and staging. *Skeletal Radiol* 1998;27:262-5.
- 89 Koch E, Hofer HO, Sialer G, Marincek B, Schulthess GK von. Failure of MR imaging to detect reflex sympathetic dystrophy of the extremities. *Am J Roentgenol* 1991;156(1):113-5.
- 90 Schimmerl S, Schurawitzki H, Imhof H, Canigiani G, Kramer J, Fialka V. Sudeck's disease – MRT as a new diagnostic procedure. *Rofo* 1991;154(6):601-4.
- 91 Schweitzer ME, Mandel S, Schwartzman RJ, Knobler RL, Tahmouh AJ. Reflex sympathetic dystrophy revisited: MR imaging findings before and after infusion of contrast material. *Radiology* 1995;195(1):211-4.
- 92 Grachev ID, Thomas PS, Ramachandran TS. Decreased levels of N-acetylaspartate in dorsolateral prefrontal cortex in a case of intractable severe sympathetically mediated chronic pain (complex regional pain syndrome, type I). *Brain Cogn* 2002;49:102-13.
- 93 Goldstein DS, Tack C, Li ST. Sympathetic innervation and function in reflex sympathetic dystrophy. *Ann Neurol* 2000;48(1):49-59.
- 94 Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, Byassmith MG, Coghill RC, Gracely RH, et al. Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 1995;63(1):55-64.
- 95 Blair SJ, Chinthagada M, Hoppenstedt D, Kijowski R, Fareed J. Role of neuropeptides in pathogenesis of reflex sympathetic dystrophy. *Acta Orthop Belg* 1998;64(4):448-51.
- 96 Figuerola ML, Levin G, Bertotti A, Ferreiro J, Barontini M. Normal sympathetic nervous system response in reflex sympathetic dystrophy. *Funct Neurol* 2002;17(2):77-81.
- 97 Eisenberg E, Erlich T, Zinder O, Lichinsky S, Diamond E, Pud D, et al. Plasma endothelin-1 levels in patients with complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2004;8:533-8.
- 98 Karstetter KW, Sherman RA. Use of thermography for initial detection of early reflex sympathetic dystrophy. *J Am Podiatr Med Assoc* 1991;81(4):198-205.
- 99 Bruehl S, Lubenow TR, Nath H, Ivankovich O. Validation of thermography in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain* 1996;12(4):316-25.
- 100 Cooke ED, Glick EN, Bowcock SA, Smith RE, Ward C, Almond NE, et al. Reflex sympathetic dystrophy (algoneurodystrophy): temperature studies in the upper limb. *Br J Rheumatol* 1989;28(5):399-403.
- 101 Feldman F. Thermography of the hand and wrist: practical applications. *Hand Clin* 1991;7(1):99-112.
- 102 Low PA, Amadio PC, Wilson PR, McManis PG, Willner CL. Laboratory findings in reflex sympathetic dystrophy: a preliminary report. *Clin J Pain* 1994;10(3):235-9.
- 103 Chelimsky TC, Low PA, Naessens JM, Wilson PR, Amadio PC, O'Brien PC. Value of autonomic testing in reflex sympathetic dystrophy. *Mayo Clin Proc* 1995;70(11):1029-40.

- 104 Wasner G, Schattschneider J, Baron R. Skin temperature side differences – a diagnostic tool for CRPS? *Pain* 2002;98(1-2):19-26.
- 105 Oerlemans HM, Graff MJ, Dijkstra-Hekking JB, Boo T de, Goris RJ, Oostendorp RA. Reliability and normal values for measuring the skin temperature of the hand with an infrared tympanic thermometer: a pilot study. *J Hand Ther* 1999;12(4):284-90.
- 106 Oerlemans HM, Perez RSGM, Oostendorp RAB, Goris RJA. Objective and subjective assessments of temperature differences between the hands in reflex sympathetic dystrophy. *Clin Rehabil* 1999;13(5):430-8.
- 107 Cooke ED, Steinberg MD, Pearson RM, Fleming CE, Toms SL, Elusade JA. Reflex sympathetic dystrophy and repetitive strain injury: temperature and microcirculatory changes following mild cold stress. *J R Soc Med* 1993;86(12):690-3.
- 108 Gulevich SJ, Conwell TD, Lane J, Lockwood B, Schwettmann RS, Rosenberg N, et al. Stress infrared telethermography is useful in the diagnosis of complex regional pain syndrome, type I (formerly reflex sympathetic dystrophy). *Clin J Pain* 1997;13(1):50-9.
- 109 Huygen FJ, Niehof S, Klein J, Zijlstra FJ. Computer-assisted skin videothermography is highly sensitive quality tool in diagnosis and monitoring of complex regional pain syndrome type I. *Eur Appl Physiol* 2004;91:516-24.
- 110 Sherman RA, Karstetter KW, Damiano M, Evans CB. Stability of temperature asymmetries in reflex sympathetic dystrophy over time and changes in pain. *Clin J Pain* 1994;10(1):71-7.
- 111 Blockx P, Driessens M. The use of 99Tcm-HSA dynamic vascular examination in the staging and therapy monitoring of reflex sympathetic dystrophy. *Nucl Med Commun* 1991;12(8):725-31.
- 112 Schurmann M, Gradl G, Andress HJ, Furst H, Schildberg FW. Assessment of peripheral sympathetic nervous function for diagnosing early post-traumatic complex regional pain syndrome type I. *Pain* 1999;80(1-2):149-59.
- 113 Bej MD, Schwartzman RJ. Abnormalities of cutaneous blood flow regulation in patients with reflex sympathetic dystrophy as measured by Doppler fluxmetry. *Eur J Clin Invest* 2005;18:305-8.
- 114 Low PA, Neumann C, Dyck PJ, Fealey RD, Tuck RR. Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser Doppler velocimetry. *Mayo Clin Proc* 1983;58(9):583-92.
- 115 Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS-I): mechanisms and diagnostic value. *Brain* 2001;124(Pt 3):587-99.
- 116 Malcom OJ, Teasell RW, MacLeod AP, Brown JE, Carruthers SG. Increased venous alpha-adrenoceptor responsiveness in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Ann Intern Med* 1993;118(8):619-21.
- 117 Wasner G, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in acute reflex sympathetic dystrophy (CRPS-I): complete inhibition of sympathetic nerve activity with recovery. *Arch Neurol* 1999;56(5):613-20.
- 118 Schurmann M, Gradl G, Zaspel J, Kayser M, Lohr P, Andress HJ. Peripheral sympathetic function as a predictor of complex regional pain syndrome type I (CRPS-I) in patients with radial fracture. *Auton Neurosci* 2000;86(1-2):127-34.
- 119 Rosen L, Ostergen J, Fagrell B, Stranden E. Skin microvascular circulation in the sympathetic dystrophies evaluated by videophotometric capillaroscopy and laser Doppler fluxmetry. *Eur J Clin Invest* 1988;18:305-8.
- 120 Cronin KD, Kirsner RL, Fitzroy VP. Diagnosis of reflex sympathetic dysfunction. Use of the skin potential response. *Anaesthesia* 1982;37(8):848-52.
- 121 Knezevic W, Bajada S. Peripheral autonomic surface potential. A quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. *J Neurol Sci* 1985;67(2):239-51.
- 122 Sandroni P, Low PA, Ferrer T, Opfer-Gehrking TL, Willner CL, Wilson PR. Complex regional pain syndrome I (CRPS-I): prospective study and laboratory evaluation. *Clin J Pain* 1998;14(4):282-9.
- 123 Birklein F, Riedl B, Griessinger N, Neundörfer B. Komplexes regionales Schmerzsyndrom. *Nervenarzt* 1999;70:335-41.
- 124 Arunodaya GR, Taly AB. Sympathetic skin response: a decade later. *J Neurol Sci* 1995;129:81-9.
- 125 Rommel O, Malin JP, Zenz M, Janig W. Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychosocial examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain* 2001;93:279-93.
- 126 Verdugo RJ, Ochoa JL. Abnormal movements in complex regional pain syndrome: assessment of their nature. *Muscle Nerve* 2000;23(2):198-205.
- 127 Rommel O, Haebler H, Schurmann M. Laboratory tests for complex regional pain syndrome. Wilson PR, Stanton-Hicks M, Harden RN (eds). *Progress in pain research and management*. IASP, 2005(32):139-62.
- 128 Beek WJ van de, Vein A, Hilgevoord AJ, Dijk JG van, Hilten JJ van. Neurophysiologic aspects of patients with generalized or multifocal tonic dystonia of reflex sympathetic dystrophy. *J Clin Physiol* 2002;19(1):77-83.
- 129 Hyman SA, Parris WC, Prysi NH, Skelley C, Lindsey K. Somatosensory evoked potentials are unchanged by reflex sympathetic dystrophy and by stellate ganglion block. *Clin J Pain* 1991;7(3):226-9.
- 130 Marsden CD, Obeso JA, Traub MM, Rothwell JC, Kranz H, Cruz F la. Muscle spasms associated with Sudeck's atrophy after injury. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6412):173-6.
- 131 Navani A, Rusy LM, Jacobson RD, Weisman SJ. Treatment of tremors in Complex Regional Pain Syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(4):386-90.
- 132 Cheng P, Hong C. Prediction of reflex sympathetic dystrophy in hemiplegic patients by electromyographic study. *Stroke* 1995;26:2277-80.
- 133 Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, Pleger B, Volker B, Hosbach I, et al. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 2003;61(4):515-9.
- 134 Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2003;61(12):1707-15.
- 135 Kemler MA, Schouten HJ, Gracely RH. Diagnosing sensory abnormalities with either normal values or values from contralateral skin: comparison of two approaches in complex regional pain syndrome I. *Anesthesiology* 2000;93(3):718-27.
- 136 Freeman R, Chase KP, Risk MR. Quantitative sensory testing cannot differentiate simulated sensory loss from sensory neuropathy. *Neurology* 2003;60(3):465-70.
- 137 Tahmouh AJ, Schwartzman RJ, Hopp JL, Grothusen JR. Quantitative sensory studies in complex regional pain syndrome type I/RSD. *Clin J Pain* 2000;16(4):340-4.
- 138 Price DD, Long S, Huitt C. Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992;49:163-73.
- 139 Laan L van der, Veldman PH, Goris JA. Severe complications of reflex sympathetic dystrophy: infections, ulcers, chronic edema, dystonia, and myoclonus. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;79:424-9.
- 140 Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. Features of algodystrophy after Colles' fracture. *J Bone Joint Surg Br* 1990;72(1):105-10.
- 141 Iwata M, Kondo I, Sato Y, Satoh K, Soma M, Bar-Or O. Prediction of reflex sympathetic dystrophy in hemiplegia by evaluation of hand edema. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83(10):1428-31.
- 142 Kozin F, McCarty DJ, Sims J, Genant HK. The reflex sympathetic dystrophy syndrome: I. Clinical and histologic studies: evidence for bilaterality, response to corticosteroids and articulari. *Am J Med* 1976;60:321-31.
- 143 Cornish BH, Thomas BJ, Ward LC, Hirst C, Bunce IH. A new technique for the quantification of peripheral edema with application in both unilateral and bilateral cases. *Angiology* 2002;53(1):41-7.
- 144 Farrell K, Johnson A, Duncan H, Offenbacher T, Curry C. The intertester and intratester reliability of hand volumetrics. *J Hand Ther* 2003;16(4):292-9.
- 145 Husby T, Haugstvedt JR, Fyllingen G, Skoglund LA. Acute postoperative swelling after hand surgery: an exploratory, double blind, randomized study with paracetamol, naproxen, and placebo. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 2001;35(1):91-8.

- 146 Davidoff G, Morey K, Amann M. Pain measurement in reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Pain* 1988;32:27-34.
- 147 Dijkstra PU, Geertzen JH. Reliability of assessment of motor function and swelling in patients with chronic CRPS-I of the upper extremity. 249-259. 2001. *Progress in Pain Research and Management*, volume 22, IASP Press.
- 148 Harden RN, Baron R, Jänig W, Mawdsley RH, Hoy DK, Erwin PM. Criterion-related validity of the figure-of-eight method of measuring ankle edema. *J Orthop Sports Phys Ther* 2000;30(3):149-53.
- 149 Stenberg VI, Tweter K, Maxwell J. Accurate measurement of the extent of hand swelling in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;23:1411-2.
- 150 Blumberg H, Jänig W. Clinical manifestations of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain. Wall P, Melzack R (eds). *Textbook of pain*. Churchill Livingstone, 1993:685-98.
- 151 Oerlemans HM, Oostendorp RA, Boo T de, Goris RJ. Evaluation of three methods to rate impairment in patients with complex regional pain syndrome I of one upper extremity. *Clin Rehabil* 2000;14(3):331-9.
- 152 Schasfoort FC, Bussmann JBJ, Zandbergen MAJ, Stam HJ. Impact of upper limb complex regional pain syndrome type I on everyday life measured with a novel upper limb-activity monitor. *Pain* 2003;101:79-88.
- 153 Schasfoort FC, Bussmann JBJ, Stam HJ. Impairments and activity limitations in subjects with chronic upper-limb complex regional pain syndrome type I. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:557-66.
- 154 Hilten JJ van, Blumberg H, Schwartzman RJ. Factor IV: movement disorders and dystrophy-pathophysiology and measurement. Wilson P, Stanton-Hicks M, Harden RN (eds). *Current diagnosis and therapy*, 2005(32):120-7.
- 155 Horger MM. The reliability of goniometric measurements of active and passive wrist motions. *Am J Occup Ther* 1990;44(4):342-8.
- 156 Perez RS, Keijzer C, Bezemer PD, Zuurmond WW, Lange JJ de. Predictive value of symptom level measurements for complex regional pain syndrome type I. *Eur J Pain* 2005;9(1):49-56.
- 157 Forouzanfar T, Kemler M, Kessels AG, Koke AJ, Kleef M van, Weber WE. Comparison of multiple against single pain intensity measurements in complex regional pain syndrome type I: analysis of 54 patients. *Clin J Pain* 2002;18(4):234-7.
- 158 Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997;48(2):332-8.
- 159 Forouzanfar T, Kemler M, Kessels AG, Koke AJ, Kleef M van, Weber WE. Comparison of multiple against single pain intensity measurements in complex regional pain syndrome type I: analysis of 54 patients. *Clin J Pain* 2002;18(4):234-7.
- 160 Oerlemans HM, Goris RJ, Oostendorp RA. Impairment level sumscore in reflex sympathetic dystrophy of one upper extremity. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79(8):979-90.
- 161 Perez RS, Oerlemans HM, Zuurmond WW, Lange JJ de. Impairment level SumScore for lower extremity complex regional pain syndrome type I. *Disabil Rehabil* 2003;25(17):984-91.
- 162 Oerlemans HM, Cup EH, Boo T de, Goris RJ, Oostendorp RA. The Radboud Skills Questionnaire: construction and reliability in patients with reflex sympathetic dystrophy of one upper extremity. *Disabil Rehabil* 2000;22(5):233-45.
- 163 Schasfoort FC, Bussmann JB, Stam HJ. Correlation between a novel upper limb activity monitor and four other instruments to determine functioning in upper limb complex regional pain syndrome type I. *J Rehabil Med* 2005;37(2):108-14.
- 164 Schasfoort FC, Bussmann JB, Stam HJ. Ambulatory measurement of upper limb usage and mobility-related activities during normal daily life with an upper limb-activity monitor: a feasibility study. *Med Biol Eng Comput* 2002;40(2):173-82.
- 165 Boer IG de, Drie-Verschoor P van, Huijmans AM, Corstens-Mignot MAAMG, Cup EHC, Berendsen EMJ. Betrouwbaarheid van de Radboud Skills Test (RST): een onderzoek naar de inter- en intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid van de RST. *NTvE* 2001;29:15-9.
- 166 Perez RS, Roorda LD, Zuurmond WW, Bannink II, Vranken JH, Lange JJ de. Measuring perceived activity limitations in lower extremity Complex Regional Pain Syndrome type I (CRPS-I): test-retest reliability of two questionnaires. *Clin Rehabil* 2002;16(4):454-60.
- 167 Kemler MA, Vet HC de. An objective and standardized test of foot function: normative values and validation in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81(10):1401-7.
- 168 Dijkstra PU, Groothoff JW, Duis HJ ten, Geertzen JH. Incidence of complex regional pain syndrome type I after fractures of the distal radius. *Eur J Pain* 2003;7(5):457-62.
- 169 Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. Algodystrophy following Colles' fracture. *J Hand Surg [BR]* 1989;14(2):161-4.
- 170 Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 2003;103(1-2):199-207.
- 171 Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet* 1999;354(9195):2025-8.
- 172 Field J, Protheroe DL, Atkins RM. Algodystrophy after Colles fractures is associated with secondary tightness of casts. *J Bone Joint Surg [BR]* 1994;76(6):901-5.
- 173 Zyluk A. Complex regional pain syndrome type I. Risk factors, prevention and risk of recurrence. *J Hand Surg [BR]* 2004;29(4):334-7.
- 174 Roumen RM, Hesp WL, Bruggink ED. Unstable Colles' fractures in elderly patients. A randomised trial of external fixation for redisplacement. *J Bone Joint Surg [BR]* 1991;73(2):307-11.
- 175 Myerson MS, McGarvey WC, Henderson MR, Hakim J. Morbidity after crush injuries to the foot. *J Orthop Trauma* 1994;8(8):343-9.
- 176 Sennwald GR, Benedetti R. The value of one-portal endoscopic carpal tunnel release: a prospective randomized study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1995;3(2):113-6.
- 177 Mansat M. Results of capsulorrhaphies performed in 1995. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2000;86(suppl 1):99-102.
- 178 Webb JM, Bannister GC. Percutaneous repair of the ruptured tendo Achillis. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81(5):877-80.
- 179 Daviet J, Preux P, Salle J, Lebreton F, Munoz M, Dudognon P, et al. Clinical factors in the prognosis of complex regional pain syndrome type I after stroke: a prospective study. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;81:34-9.
- 180 Birklein F, Riedl B, Griessinger N, Neundorfer B. Complex regional pain syndrome. Clinical and autonomic disorders during acute and chronic illness stages. *Nervenarzt* 1999;70(4):335-41.
- 181 Veldman PH, Goris RJ. Shoulder complaints in patients with reflex sympathetic dystrophy of the upper extremity. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76(3):239-42.
- 182 Petchkrua W, Weiss DJ, Patel RR. Reassessment of the incidence of complex regional pain syndrome type I following stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2000;14(1):59-63.
- 183 Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 1999;80(3):539-44.
- 184 Galer BS, Henderson J, Perander J, Jensen MP. Course of symptoms and quality of life measurement in Complex Regional Pain Syndrome: a pilot survey. *J Pain Symptom Manage* 2000;20(4):286-92.
- 185 Veldman PH, Goris RJ. Multiple reflex sympathetic dystrophy. Which patients are at risk for developing a recurrence of reflex sympathetic dystrophy in the same or another limb. *Pain* 1996;64(3):463-6.
- 186 Maleki J, LeBel AA, Bennett GJ, Schwartzman RJ. Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 2000;88(3):259-66.
- 187 Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain* 2002;95(1-2):119-24.

- 188 Dietz FR, Mathews KD, Montgomery WJ. Reflex sympathetic dystrophy in children. *Clin Orthop Relat Res* 1990;(258):225-31.
- 189 Wilder RT, Berde CB, Wolohan M, Vieyra MA, Masek BJ, Micheli LJ. Reflex sympathetic dystrophy in children. Clinical characteristics and follow-up of seventy patients. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74(6):910-9.
- 190 Murray CS, Cohen A, Perkins T, Davidson JE, Sills JA. Morbidity in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Dis Child* 2000;82(3):231-3.
- 191 Barbier O, Allington N, Rombouts JJ. Reflex sympathetic dystrophy in children: review of a clinical series and description of the particularities in children. *Acta Orthop Belg* 1999;65(1):91-7.
- 192 Maillard SM, Davies K, Khubchandani R, Woo PM, Murray KJ. Reflex sympathetic dystrophy: a multidisciplinary approach. *Arthritis Rheum* 2004;51(2):284-90.
- 193 Lee BH, Scharff L, Sethna NF, McCarthy CF, Scott-Sutherland J, Shea AM, et al. Physical therapy and cognitive-behavioral treatment for complex regional pain syndromes. *J Pediatr* 2002;141(1):135-40.
- 194 Sherry DD, Wallace CA, Kelley C, Kidder M, Sapp L. Short- and long-term outcomes of children with complex regional pain syndrome type I treated with exercise therapy. *Clin J Pain* 1999;15(3):218-23.
- 195 Howard PW, Stewart HD, Hind RE, Burke FD. External fixation or plaster for severely displaced comminuted Colles' fractures? A prospective study of anatomical and functional results. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71(1):68-73.
- 196 Suso S, Combalia A, Segur JM, Garcia-Ramiro S, Ramon R. Comminuted intra-articular fractures of the distal end of the radius treated with the Hoffmann external fixator. *J Trauma* 1993;35(1):61-6.
- 197 Kaempffe FA, Wheeler DR, Peimer CA, Hvisdak KS, Ceravolo J, Senall J. Severe fractures of the distal radius: effect of amount and duration of external fixator distraction on outcome. *J Hand Surg [AM]* 1993;1(1):33-41.
- 198 Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R, Gordh T, Harden N, Hendler N, et al. Complex regional pain syndromes: Guidelines for therapy. *Clin J Pain* 1998;14(2):155-66.
- 199 Raja SN, Grabow TS. Complex regional pain syndrome I (reflex sympathetic dystrophy). *Anesthesiology* 2002;96(5):1254-60.
- 200 Kirkpatrick AF. Reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome (RSD/CRPS). http://www.rsdfoundation.org/en/en_clinical_practice_guidelines.html#Treatment. 2003.
- 201 Stanton-Hicks M, Burton A, Bruehl S, Carr DB, Harden N, Hassenbusch SJ, et al. An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of an expert panel. *Pain Practice* 2002;2(1):1-16.
- 202 Perez RS, Bulstra S, Geertzen JHB, Giezeman MJ, Goris RJ, Hilten JJ van, et al. Behandelingsprotocol complex regionaal pijnsyndroom type I/posttraumatische dystrofie: uitkomst van een consensus meeting. *NTPP* 2003;22:11-5.
- 203 Rico H, Merono E, Gomez-Castresana F, Torrubiano J, Espinos D, Diaz P. Scintigraphic evaluation of reflex sympathetic dystrophy: comparative study of the course of the disease under two therapeutic regimens. *Clin Rheumatol* 1987;6(2):233-7.
- 204 Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S, Harke O. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesth Analg* 2001;92(2):488-95.
- 205 Connelly NR, Reuben S, Brull SJ. Intravenous regional anesthesia with ketorolac-lidocaine for the management of sympathetically-mediated pain. *Yale J Biol Med* 1995;68(3-4):95-9.
- 206 Azad SC, Beyer A, Romer AW, Galle-Rod A, Peter K, Schops P. Continuous axillary brachial plexus analgesia with low dose morphine in patients with complex regional pain syndromes. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17(3):185-8.
- 207 Price DD, Long S, Wilsey B, Rafiq A. Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain* 1998;14(3):216-26.
- 208 Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Medicine* 2004;5(3):263-75.
- 209 Cooper DE, DeLee JC, Ramamurthy S. Reflex sympathetic dystrophy of the knee. Treatment using continuous epidural anesthesia. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71(3):365-9.
- 210 College voor Zorgverzekering. Farmacotherapeutisch kompas. Heerhugowaard: Platijn-Casparie Heerhugowaard, 2003.
- 211 Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;340(21):1520-8.
- 212 Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, Melanson M, Sutton I, Major J. A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin Ther* 2004;26(7):951-79.
- 213 Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003726.
- 214 Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112(3):372-80.
- 215 Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99(3):557-66.
- 216 Vusse AC van de, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type I [ISRCTN84121379]. *BMC Neurol* 2004;4(1):13.
- 217 Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano CO. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969;5(4):215-8.
- 218 Chadda VS, Mathur MS. Double blind study of the effects of diphenylhydantoin sodium on diabetic neuropathy. *J Assoc Physicians India* 1978;26(5):403-6.
- 219 Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22(2):196-9.
- 220 Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002;6(suppl A):61-8.
- 221 Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37(4):589-96.
- 222 Watson CP, Chipman M, Reed K, Evans RJ, Birkett N. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 1992;48(1):29-36.
- 223 Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002;59(7):1015-21.
- 224 Watson CP, Evans RJ. A comparative trial of amitriptyline and zimelidine in post-herpetic neuralgia. *Pain* 1985;23(4):387-94.
- 225 Watson CP, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982;32(6):671-3.
- 226 Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, Gaughan AM, Smoller B, Gracely RH, et al. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47(3):305-12.
- 227 Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326(19):1250-6.
- 228 Rains C, Bryson HM. Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs Aging* 1995;7(4):317-28.

- 229 Walker FO, Lewis SF. Somesthetic and electrophysiologic effects of topical 0.025% capsaicin in man. *Reg Anesth* 1990;15(2):61-6.
- 230 Goris RJ, Dongen LM, Winters HA. Are toxic oxygen radicals involved in the pathogenesis of reflex sympathetic dystrophy? *Free Radic Res Commun* 1987;3(1-5):13-8.
- 231 Geertzen JH, Bruijn H de, Bruijn-Kofman AT, Arendzen JH. Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75(4):442-6.
- 232 Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD, Brink HE, Lange JJ de, Loenen AC van. Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(3):364-7.
- 233 Smeets PM, Wildenberg FA van den, Crebolder HF, Weber WE. Prospective study of 46 mannitol infusions at home with 28 patients with reflex sympathetic dystrophy. *NTPP* 1999;19:25-33.
- 234 Dieten HE van, Perez RS, Tulder MW van, Lange JJ de, Zuurmond WW, Ader HJ, et al. Cost effectiveness and cost utility of acetylcysteine versus dimethyl sulfoxide for reflex sympathetic dystrophy. *Pharmacoeconomics* 2003;21(2):139-48.
- 235 Jankovic J, Linden C van der. Dystonia and tremor induced by peripheral trauma: predisposing factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51(12):1512-9.
- 236 Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1990;40(1):57-61.
- 237 Bhatia KP, Bhatt MH, Marsden CD. The causalgia-dystonia syndrome. *Brain* 1993;116 (Pt 4):843-51.
- 238 Hilten JJ van, Beek WJ van de, Vein AA, Dijk JG van, Middelkoop HA. Clinical aspects of multifocal or generalized tonic dystonia in reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 2001;56(12):1762-5.
- 239 Cordivari C, Misra VP, Catania S, Lees AJ. Treatment of dystonic clenched fist with botulinum toxin. *Mov Disord* 2001;16(5):907-13.
- 240 Zuniga RE, Perera S, Abram SE. Intrathecal baclofen: a useful agent in the treatment of well-established complex regional pain syndrome. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27(1):90-3.
- 241 Hilten BJ van, Beek WJ van de, Hoff JI, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343(9):625-30.
- 242 Kozin F, Ryan LM, Carrera GF, Sojin JS. The Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome (RSDS); III. Scintigraphic studies, further evidence for the therapeutic efficacy of systemic corticoids, and proposed diagnostic criteria. *Radiology* 1981;138(2):437-43.
- 243 Grundberg AB. Reflex sympathetic dystrophy: treatment with long-acting intramuscular corticosteroids. *J Hand Surg [AM]* 1996;21(4):667-70.
- 244 Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982;148(8):653-5.
- 245 Bickerstaff DR, Kanis JA. The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy. *Br J Rheumatol* 1991;309:291-4.
- 246 Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992;48(2):171-5.
- 247 Gobelet C, Meier JL, Schaffner W, Bischof-Delaloye A, Gerster JC, Burckhardt P. Calcitonin and reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Clin Rheumatol* 1986;5(3):382-8.
- 248 Hamamci N, Dursun E, Ural C, Cakci A. Calcitonin treatment in reflex sympathetic dystrophy: a preliminary study. *Br J Clin Pract* 1996;50(7):373-5.
- 249 Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997;73(2):23-39.
- 250 Berg P van den, Bierma-Zeinstra S, Koes B. Therapie bij sympathische reflexdystrofie. *Huisarts Wet* 2002;45:166-71.
- 251 Perez RS, Kwakkel G, Zuurmond WW, Lange JJ de. Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type I): a research synthesis of 21 randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(6):511-26.
- 252 Forouzanfar T, Koke AJ, Kleef M van, Weber WE. Treatment of complex regional pain syndrome type I. *Eur J Pain* 2002;6(2):105-22.
- 253 Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997;56(3):201-4.
- 254 Cortet B, Flipo RM, Coquerelle P, Duquesnoy B, Delcambre B. Treatment of severe, recalcitrant reflex sympathetic dystrophy: assessment of efficacy and safety of the second generation bisphosphonate pamidronate. *Clin Rheumatol* 1997;16(1):51-6.
- 255 Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, Depreux G, Devogelaer JP. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3690-7.
- 256 Kubalek I, Fain O, Paries J, Kettaneh A, Thomas M. Treatment of reflex sympathetic dystrophy with pamidronate: 29 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(12):1394-7.
- 257 Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, Binelli L, Bevilacqua M, Bettica P, et al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000;27(6):1477-83.
- 258 Laan L van der, Goris RJ. Reflex sympathetic dystrophy. An exaggerated regional inflammatory response? *Hand Clin* 1997;13(3):373-85.
- 259 Muizelaar JP, Kleyer M, Hertogs IA, Lange DC de. Complex regional pain syndrome (reflex sympathetic dystrophy and causalgia): management with the calcium channel blocker nifedipine and/or the alpha-sympathetic blocker phenoxybenzamine in 59 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99(1):26-30.
- 260 Prough DS, McLeskey CH, Poehling GC, Koman LA, Weeks DB, Whitworth T, et al. Efficacy of oral nifedipine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1985;62(6):796-9.
- 261 Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, McQuay HJ. Intravenous regional sympathetic blockade for pain relief in reflex sympathetic dystrophy: a systematic review and a randomized, double-blind crossover study. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(1):13-20.
- 262 Kaplan R, Claudio M, Kepes E, Gu XF. Intravenous guanethidine in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(10):1216-22.
- 263 Livingstone JA, Atkins RM. Intravenous regional guanethidine blockade in the treatment of post-traumatic complex regional pain syndrome type I (algodystrophy) of the hand. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84(3):380-6.
- 264 Hennart D, Leon M, Sylin P, Appelboom T. Sympathetic nerve blocks in refractory sympathetic dystrophy syndrome. *Acta Orthop Belg* 1999;65(1):83-5.
- 265 Glynn CJ, Basedow RW, Walsh JA. Pain relief following post-ganglionic sympathetic blockade with i.v. guanethidine. *Br J Anaesth* 1981;53(12):1297-302.
- 266 Driessen JJ, Werken C van der, Nicolai JP, Crul JF. Clinical effects of regional intravenous guanethidine (Ismelin) in reflex sympathetic dystrophy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983;27(6):505-9.
- 267 Ramamurthy S, Hoffman J. Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. *Guanethidine Study Group. Anesth Analg* 1995;81(4):718-23.
- 268 Malik VK, Inchiosa M-AJ, Mustafa K, Sanapati MR, Pimentel M-CJ, Frost EA. Intravenous regional phenoxybenzamine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1998;88(3):823-7.
- 269 Reuben SS, Sklar J. Intravenous regional anesthesia with clonidine in the management of complex regional pain syndrome of the knee. *J Clin Anesth* 2002;14(2):87-91.

- 270 Kettler RE, Abram SE. Intravenous regional droperidol in the management of reflex sympathetic dystrophy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Anesthesiology* 1988;69(6):933-6.
- 271 Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, Gerayli A, Yaksh TL. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology* 2000;92(1):75-83.
- 272 Hanna MH, Peat SJ. Ketanserin in reflex sympathetic dystrophy. A double-blind placebo controlled cross-over trial. *Pain* 1989;38(2):145-50.
- 273 Hord AH, Rooks MD, Stephens BO, Rogers HG, Fleming LL. Intravenous regional bretylium and lidocaine for treatment of reflex sympathetic dystrophy: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1992;74(6):818-21.
- 274 Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain* 2002;18(4):216-33.
- 275 Bonelli S, Conoscente F, Movilia PG, Restelli L, Francucci B, Grossi E. Regional intravenous guanethidine vs. stellate ganglion block in reflex sympathetic dystrophies: a randomized trial. *Pain* 1983;16(3):297-307.
- 276 Rocco AG. Radiofrequency lumbar sympathectomy. The evolution of a technique for managing sympathetically maintained pain. *Reg Anesth* 1995;20(1):3-12.
- 277 Forouzanfar T, Kleef M van, Weber WE. Radiofrequency lesions of the stellate ganglion in chronic pain syndromes: retrospective analysis of clinical efficacy in 86 patients. *Clin J Pain* 2000;16(2):164-8.
- 278 DelleMijn PL, Fields HL, Allen RR, McKay WR, Rowbotham MC. The interpretation of pain relief and sensory changes following sympathetic blockade. *Brain* 1994;117(6):1475-87.
- 279 Wang JK, Johnson KA, Ilstrup DM. Sympathetic blocks for reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1985;23(1):13-7.
- 280 Glynn C, Casale R. Morphine injected around the stellate ganglion does not modulate the sympathetic nervous system nor does it provide pain relief. *Pain* 1993;53(1):33-7.
- 281 Simpson BA. Spinal cord stimulation. *Pain Rev* 1994;1:199-230.
- 282 Kemler MA, Barendse GA, Kleef M van, Vet HC de, Rijks CP, Furnee CA, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343(9):618-24.
- 283 Kemler MA, Vet HC de, Barendse GA, Wildenberg FA van den, Kleef M van. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol* 2004;55(1):13-8.
- 284 Turner JA, Loeser JD, Deyo RA, Sanders SB. Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome or complex regional pain syndrome: a systematic review of effectiveness and complications. *Pain* 2004;108(1-2):137-47.
- 285 Kemler MA, Barendse GA, Kleef M van, Wildenberg FA van den, Weber WE. Electrical spinal cord stimulation in reflex sympathetic dystrophy: retrospective analysis of 23 patients. *J Neurosurg* 1999;90(1 suppl):79-83.
- 286 Calvillo O, Racz G, Didie J, Smith K. Neuroaugmentation in the treatment of complex regional pain syndrome of the upper extremity. *Acta Orthop Belg* 1998;64(1):57-63.
- 287 Bennett DS, Alo KM, Oakley J, Feler CA. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome I (RSD): a retrospective multicenter experience from 1995 to 1998 of 101 patients. *Neuromodulation* 1999;2:202-10.
- 288 Kemler MA, Furnee CA. Economic evaluation of spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 2002;59(8):1203-9.
- 289 Turner JA, Loeser JD, Bell KG. Spinal cord stimulation for chronic low back pain: a systematic literature synthesis. *Neurosurgery* 1995;37(6):1088-95.
- 290 Dielissen PW, Claassen AT, Veldman PH, Goris RJ. Amputation for reflex sympathetic dystrophy. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77(2):270-3.
- 291 Stam HJ, Rijst H van der. The results of amputation in reflex sympathetic dystrophy of the upper extremity – an analysis of 7 cases. *PMR* 1994;4:134-6.
- 292 Mailis A, Furlan A. Sympathectomy for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002918.
- 293 Bosco Vieira DJ, Kux P, Magalhaes Duarte DF. Endoscopic thoracic sympathectomy for the treatment of complex regional pain syndrome. *Clin Auton Res* 2003;13(suppl 1):158-62.
- 294 Bandyk DF, Johnson BL, Kirkpatrick AF, Novotney ML, Back MR, Schmacht DC. Surgical sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy syndromes. *J Vasc Surg* 2002;35(2):269-77.
- 295 Schwartzman RJ, Liu JE, Smullens SN, Hyslop T, Tahmouh AJ. Long-term outcome following sympathectomy for complex regional pain syndrome type I (RSD). *J Neurol Sci* 1997;150(2):149-52.
- 296 Singh B, Moodley J, Shaik AS, Robbs JV. Sympathectomy for complex regional pain syndrome. *J Vasc Surg* 2003;37(3):508-11.
- 297 AbuRahma AF, Robinson PA, Powell M, Bastug D, Boland JP. Sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy: factors affecting outcome. *Ann Vasc Surg* 1994;8(4):372-9.
- 298 Furlan AD, Mailis A, Papagapiou M. Are we paying a high price for surgical sympathectomy? A systematic literature review of late complications. *J Pain* 2000;1:245-57.
- 299 Oerlemans HM, Oostendorp RA, Boo T de, Goris RJ. Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: outcome of a prospective randomised controlled clinical trial of adjuvant physical therapy versus occupational therapy. *Pain* 1999;83(1):77-83.
- 300 Oerlemans HM, Oostendorp RA, Boo T de, Laan L van der, Severens JL, Goris JA. Adjuvant physical therapy versus occupational therapy in patients with reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81(1):49-56.
- 301 Fialka V, Wickenhauser J, Engel A, Schneider B. Sympathetic reflex dystrophy. Effectiveness of physical therapy treatment of Sudeck's syndrome. *Fortschr Med* 1992;110(9):146-8.
- 302 Severens JL, Oerlemans HM, Weegels AJ, Hof MA 't, Oostendorp RA, Goris RJ. Cost-effectiveness analysis of adjuvant physical or occupational therapy for patients with reflex sympathetic dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80(9):1038-43.
- 303 McCabe CS, Haigh RC, Ring EF, Halligan PW, Wall PD, Blake DR. A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type I). *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(1):97-101.
- 304 Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* 2004;108(1-2):192-8.
- 305 Gordon N. Reflex sympathetic dystrophy. *Brain Dev* 1996;18(4):257-62.
- 306 Bengtson K. Physical modalities for complex regional pain syndrome. *Hand Clin* 1997;13(3):443-54.
- 307 Oerlemans HM, Oosterhof J, Oostendorp RAB. Fysiotherapie bij posttraumatische dystrofie / Complex Regional Pijn Syndroom type I: analyse van het fysiotherapeutisch behandelprotocol. *Ned Tijdschr Fysiother* 2003;113:2-10.
- 308 Wilgen CP van, Geertzen JHB, Dijkstra PU. Complex Regionaal Pijn Syndroom type I, behandeld als een chronisch pijnsyndroom. *Ned Tijdschr Fysiother* 2002;112:69-76.
- 309 Kesler RW, Saulsbury FT, Miller LT, Rowlingson JC. Reflex sympathetic dystrophy in children: treatment with transcutaneous electric nerve stimulation. *Pediatrics* 1988;82(5):728-32.
- 310 Robaina FJ, Dominguez M, Diaz M, Rodriguez JL, Vera JA de. Spinal cord stimulation for relief of chronic pain in vasospastic disorders of the upper limbs. *Neurosurgery* 1989;24(1):63-7.
- 311 Khadilkar A, Milne S, Brosseau L, Robinson V, Saginur M, Shea B, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003008.
- 312 Cup EHC, Ven-Stevens LAW van de, Corstens-Mignot MAAMG. Complex Regionaal Pijn Syndroom type I (CRPS-I): Standaard voor ergotherapie bij CRPS-I aan de bovenste extremiteit. *Ned Tijdschr Ergother* 1999;27:122-6.

- 313 Schasfoort FC, Bussmann JB, Stam HJ. Outcome measures for complex regional pain syndrome type I: an overview in the context of the international classification of impairments, disabilities and handicaps. *Disabil Rehabil* 2000;22(9):387-98.
- 314 Hardy MA, Hardy SG. Reflex sympathetic dystrophy: the clinician's perspective. *J Hand Ther* 1997;10(2):137-50.
- 315 Hareau J. What makes treatment for reflex sympathetic dystrophy successful? *J Hand Ther* 1996;9(4):367-70.
- 316 Vacariu G. Complex regional pain syndrome. *Disabil Rehabil* 2002;24(8):435-42.
- 317 Rho RH, Brewer RP, Lamer TJ, Wilson PR. Complex regional pain syndrome. *Mayo Clin Proc* 2002;77(2):174-80.
- 318 Goossens M, Koke A, Tilli D. Multidisciplinaire pijnrevalidatie in Nederland. Resultaten van een enquête naar plaats en inhoud van multidisciplinaire pijnrevalidatieprogramma's. *NTPP* 2002;11:7-13.
- 319 Houdenove B van, Vasquez G, Onghena P, Stans L, Vandeput C, Vermaut G, et al. Etiopathogenesis of reflex sympathetic dystrophy: a review and biopsychosocial hypothesis. *Clin J Pain* 1992;8(4):300-6.
- 320 Bruehl S, Husfeldt B, Lubenow TR, Nath H, Ivankovich AD. Psychological differences between reflex sympathetic dystrophy and non-RSD chronic pain patients. *Pain* 1996;67(1):107-14.
- 321 Good DE de, Cundiff GW, Adams LE, Shutty MS, Jr. A psychosocial and behavioral comparison of reflex sympathetic dystrophy, low back pain, and headache patients. *Pain* 1993;54(3):317-22.
- 322 Ciccone DS, Bandilla EB, Wu W. Psychological dysfunction in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1997;71:323-33.
- 323 Field J, Gardner FV. Psychological distress associated with algodystrophy. *J Hand Surg [BR]* 1997;22(1):100-1.
- 324 Laan L van der, Spaendonck K van, Horstink MW, Goris RJ. The Symptom Checklist-90 Revised questionnaire: no psychological profiles in complex regional pain syndrome-dystonia. *J Pain Symptom Manage* 1999;17(5):357-62.
- 325 Monti DA, Herring CL, Schwartzman RJ, Marchese M. Personality assessment of patients with complex regional pain syndrome type I. *Clin J Pain* 1998;14(4):295-302.
- 326 Rose MJ, Klenerman L, Atchison L, Slade PD. An application of the fear avoidance model to three chronic pain problems. *Behav Res Ther* 1992;30(4):359-65.
- 327 Bruehl S, Chung OY, Burns JW. Differential effects of expressive anger regulation on chronic pain intensity in CRPS and non-CRPS limb pain patients. *Pain* 2003;104(3):647-54.
- 328 Jong JR de, Vlaeyen JW, Onghena P, Cuypers C, Hollander MD, Ruijgrok J. Reduction of pain-related fear in complex regional pain syndrome type I: The application of graded exposure in vivo. *Pain* 2005;116(3):264-75.
- 329 Peters MI, Vlaeyen JWS, Koke AJA, Patijn J. Meetinstrumenten chronische pijn, deel 5. *Pijn gerelateerde vrees en catastrofen*. Maastricht: Pijn Kenniscentrum Maastricht, 2004.
- 330 Subbarao J, Stillwell GK. Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the upper extremity: analysis of total outcome of management of 125 cases. *Arch Phys Med Rehabil* 1981;62(11):549-54.
- 331 Zucchini M, Alberti G, Moretti MP. Algodystrophy and related psychological features. *Funct Neurol* 1989;4(2):153-6.
- 332 Dadure C, Motais F, Ricard C, Raux O, Troncin R, Capdevila X. Continuous peripheral nerve blocks at home for treatment of recurrent complex regional pain syndrome I in children. *Anesthesiology* 2005;102(2):387-91.
- 333 Petje G, Radler C, Aigner N, Walik N, Kriegs AG, Grill F. Treatment of reflex sympathetic dystrophy in children using a prostacyclin analog: preliminary results. *Clin Orthop Relat Res* 2005;(433):178-82.
- 334 Weddock KA, Stanton RP, Singsen BH. Reflex sympathetic dystrophy in children. A physical therapy approach. *Arthritis Care Res* 1991;4(1):32-8.
- 335 Stanton RP, Malcolm JR, Weddock KA, Singsen BH. Reflex sympathetic dystrophy in children: an orthopedic perspective. *Orthopedics* 1993;16(7):773-9.
- 336 Varni JW, Bernstein BH. Evaluation and management of pain in children with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17(4):985-1000.
- 337 Stanton RP, Malcolm JR, Weddock KA, Singsen BH. Reflex sympathetic dystrophy in children: an orthopedic perspective. *Orthopedics* 1993;16(7):773-9.
- 338 Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995;152:1432-3.
- 339 Geertzen JH, Bruijn-Kofman AT, Bruijn HP de, Wiel HB van de, Dijkstra PU. Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I. *Clin J Pain* 1998;14(2):143-7.
- 340 Blake H. Strain and psychological distress among informal supporters of reflex sympathetic dystrophy patients. *Disabil Rehabil* 2000;22:827-32.
- 341 Kemler MA, Furnee CA. The impact of chronic pain on life in the household. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(5):433-41.
- 342 Goris RJA, Weel EMJ van. *Handboek arbeid en belastbaarheid. Posttraumatische dystrofie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2003.
- 343 Geertzen JH, Dijkstra PU, Groothoff JW, Duis HJ ten, Eisma WH. Reflex sympathetic dystrophy of the upper extremity – a 5,5-year follow-up. Part I. Impairments and perceived disability. *Acta Orthop Scand Suppl* 1998;279:12-8.
- 344 Ziektendiagnosen bij uitkeringen voor arbeidsongeschiktheid, 2002. *Statistische informatie over medische classificaties in WAO, WAZ en Wajong*. Amsterdam: UWV, 2003.
- 345 Geertzen JH, Dijkstra PU, Groothoff JW, Duis HJ ten, Eisma WH. Reflex sympathetic dystrophy of the upper extremity – a 5,5-year follow-up. Part II. Social life events, general health and changes in occupation. *Acta Orthop Scand Suppl* 1998;279:19-23.
- 346 *Vademecum gezondheidstatistiek Nederland 2003*. Amsterdam: Centraal Bureau voor de Statistiek, 2004.
- 347 *Nationale Enquête Arbeidsomstandigheden 2003*. Hoofddorp: TNO Arbeid, 2004.
- 348 *Interdisciplinaire richtlijn Carpaal Tunnel Syndroom*. Utrecht: CBO Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, 2004.
- 349 *Special report: Managing reflex sympathetic dystrophy*. Case Management Advisor 2001;12:1-13.
- 350 Detaille SI, Haafkens JA, Dijk FJH van. What employees with rheumatoid arthritis, diabetes mellitus and hearing loss need to cope at work. *Scand J Work Environ Health* 2003;29(2):134-42.
- 351 *Code voor samenwerking bij arbeidsverzuim; richtlijn voor het intercollegiaal gegevensverkeer in geval van ziekteverzuim*. Utrecht: KNMG, 2003.
- 352 Cazeneuve JF, Leborgne JM, Kermad K, Hassan Y. Vitamin C and prevention of reflex sympathetic dystrophy following surgical management of distal radius fractures. *Acta Orthop Belg* 2002;68(5):481-4.
- 353 Gschwind C, Fricker R, Lacher G, Jung M. Does peri-operative guanethidine prevent reflex sympathetic dystrophy? *J Hand Surg [Br]* 1995;20(6):773-5.
- 354 Riou C, Daoudi Y, Langlais F, Pawlotsky Y, Cheverry C. Can algodystrophy be prevented by thyrocalcitonin?. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1991;77(3):208-10.
- 355 Veldman P, Goris R. Surgery on extremities with reflex sympathetic dystrophy. *Unfallchirurg* 1995;98:45-8.
- 356 Kissling RO, Bloesch AC, Sager M, Dambacher MA, Schreiber A. Prevention of recurrence of Sudeck's disease with calcitonin. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1991;77(8):562-7.
- 357 Reuben SS, Rosenthal EA, Steinberg RB, Faruqi S, Kilaru PA. Surgery on the affected upper extremity of patients with a history of complex regional pain syndrome: the use of intravenous regional anesthesia with clonidine. *J Clin Anesth* 2004;16(7):517-22.
- 358 Reuben SS. Preventing the development of complex regional pain syndrome after surgery. *Anesthesiology* 2004;101(5):1215-24.
- 359 Marx C, Wiedersheim P, Michel BA, Stucki G. Preventing recurrence of reflex sympathetic dystrophy in patients requiring an operative intervention at the site of dystrophy after surgery. *Clin Rheumatol* 2001;20(2):114-8.

- 360 Demangeat JL, Constantinesco A, Brunot B, Foucher G, Farcot JM. Three-phase bone scanning in reflex sympathetic dystrophy of the hand. *J Nucl Med* 1988;29(1):26-32.
- 361 Leitha T, Staudenherz A, Korpan M, Fialka V. Pattern recognition in five-phase bone scintigraphy: diagnostic patterns of reflex sympathetic dystrophy in adults. *Eur J Nucl Med* 1996;23(3):256-62.
- 362 Steinert Von H, Hahn K. The value of 3-phase skeletal scintigraphy for early diagnosis of Sudeck disease. *Rofo* 1996;164(4):318-23.
- 363 Müller LP, Müller LA, Happ J, Kerschbaumer F. Frozen shoulder: a sympathetic dystrophy? *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120(1-2):84-7.
- 364 Mailis A, Plapler P, Ashby P, Shoichet R, Roe S. Effect of intravenous sodium amytal on cutaneous limb temperatures and sympathetic skin responses in normal subjects and pain patients with and without Complex Regional Pain Syndromes (type I and II). I. *Pain* 1997;70(1):59-68.
- 365 Schürmann, Zaspel J, Gradl G, Wipfel A, Christ F. Assessment of the peripheral microcirculation using computer-assisted venous congestion plethysmography in post-traumatic complex regional pain syndrome type I. *J Vasc Res* 2001;38(5):453-61.
- 366 Schürmann M, Gradl G, Furst H. A standardized bedside test for assessment of peripheral sympathetic nervous function using laser Doppler flowmetry. *Microvasc Res* 1996;52(2):157-70.
- 367 Laan L van der, Boks LM, Wezel BM van, Goris RJ, Duysens JE. Leg muscle reflexes mediated by cutaneous A-beta fibres are normal during gait in reflex sympathetic dystrophy. *Clin Neurophysiol* 2000;111(4):677-85.
- 368 Eisenberg E, Melamed E. Can complex regional pain syndrome be painless? *Pain* 2003;106(3):263-7.
- 369 Anderson DJ, Fallat LM. Complex regional pain syndrome of the lower extremity: a retrospective study of 33 patients. *J Foot Ankle Surg* 1999;38(6):381-7.
- 370 Borgeat A, Ekatodramis G, Kalberer F, Benz C. Acute and nonacute complications associated with interscalene block and shoulder surgery: a prospective study. *Anesthesiology* 2001;95(4):875-80.
- 371 Greipp ME, Thomas AF. Skin lesions occurring in clients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. *J Neurosci Nurs* 1994;26(6):342-6.
- 372 Harden RN, Bruehl S, Stanos S, Brander V, Chung OY, Saltz S, et al. Prospective examination of pain-related and psychological predictors of CRPS-like phenomena following total knee arthroplasty: a preliminary study. *Pain* 2003;106(3):393-400.
- 373 Sherry DD, Weisman R. Psychologic aspects of childhood reflex neurovascular dystrophy. *Pediatrics* 1988;81(4):572-8.

Bijlage I

Diagnostische criteria

Kozin (1981): clinical diagnostic criteria for Reflex Sympathetic Dystrophy syndrome (RSDS)

Definite RSDS:

- Pain and tenderness in the distal extremity
- Signs and/or symptoms of vasomotor instability
- Swelling in the extremity – often with periarticular prominence (dystrophic skin changes usually present)

Probable RSDS:

- Pain and tenderness

And

- Vasomotor instability OR swelling (dystrophic skin changes often present)

Possible RSDS

- Vasomotor instability AND/OR swelling
- No pain, but mild moderate tenderness may be present (dystrophic skin changes occasionally present)

Doubtful RSDS

- Unexplained pain and tenderness in an extremity

Bonica (1990)

History of recent or remote accidental iatrogenic trauma or disease

Presence of a persistent pain that is burning, aching an/or throbbing in character

One or more of the following:

- Vasomotor and sudomotor disturbances
- Trophic changes, edema of the limb, sensitivity to cold, muscle weakness or atrophy, or trophic changes.

Relief of pain and modification of signs after regional sympathetic blockade

AAHS (1990)

Diffuse pain

- Hyperalgesia, hyperpathia OR allodynia

Loss of hand/foot function

- Any activity or motion impairment associated with the pain

Sympathetic dysfunction

- Objective evidence of significant autonomic dysfunction, as reflected by skin, soft tissue, or blood flow changes, such as temperature increase or decrease, sweating increase or decrease, hair growth increase or decrease, atrophy of skin or subcutaneous tissue, edema, blood flow increase, Sudeck's osteoporosis or characteristic bone scan.

Gibbons (1992)

- Allodynia or hyperpathia
- Burning pain
- Edema
- Color and hair growth changes
- Sweating changes
- Temperature changes
- Radiographic changes (demineralization)
- Quantitative measurement of vasomotor/sudomotor disturbance
- Bone scan consistent with RSD
- Response to sympathetic block

Score < 3: no RSD

Score 3 – 4.5: possible RSD

Score \geq 5: probable RSD

Veldman diagnostic criteria for RSD (Veldman et al. 1993)

1. 4 or 5 of:
 - Unexplained diffuse pain
 - Difference in skin colour relative to other limb
 - Diffuse edema
 - Difference in skin temperature relative to other limb
 - Limited active range of motion
2. Occurrence or increase of above signs and symptom after use
3. Above signs and symptoms present in an area larger than the area of primary injury or operation and including the area distal to the primary injury

IASP-criteria for CRPS-I (Merskey et al. 1994)

1. Develops after an initiating noxious event (type I) or after a nerve injury (type II)
2. Spontaneous pain or allodynia/hyperalgesia that is not limited to the territory of a single peripheral nerve and is disproportionate to the inciting event
3. There is or has been evidence of edema, skin blood flow abnormality, or abnormal sudomotor activity in the region of the pain since the inciting event
4. This diagnosis is excluded by the existence of conditions that would otherwise account for the degree of pain and dysfunction

Note: criteria 2-4 must be satisfied

Wilson (1996)

- History of pain
- Allodynia, hyperalgesia or hyperesthesia

Two signs:

- Edema
- Vasomotor changes: color, temperature instability, asymmetry
- Sudomotor changes
- Trophic changes in skin, joint, nail, hair
- Impaired motor function (may include components of dystonia and tremor)

Proposed modified research diagnostic criteria for CRPS-I (Bruehl et al. 1999)

1. Continuing pain which is disproportionate to any inciting event
2. Must report at least one symptom in each of four following categories
 - Sensory: reports of hyperesthesia
 - Vasomotor: reports of temperature asymmetry and/or skin color change and/or skin color asymmetry
 - Sudomotor/edema: reports of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry
 - Motor/trophic: reports of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin)
3. Must display at least one sign in two or more of the following categories:
 - Sensory: evidence of hyperalgesia (to pinprick) and/or allodynia (to light touch)
 - Vasomotor: evidence of temperature asymmetry and/or skin color changes and/or asymmetry
 - Sudomotor/edema: evidence of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry
 - Motor/trophic: evidence of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin)

New criteria according the Budapest Task Force (Baron et al. 2005)

Categories of clinical signs or symptoms

1. Positive sensory abnormalities:

- Spontaneous pain, Mechanical hyperalgesia, Thermal hyperalgesia, Deep somatic hyperalgesia, Vascular abnormalities, Vasodilation, Vasoconstriction, Skin-temperature asymmetries, Skin-colour changes, Oedema/sweating abnormalities, Swelling, Hyperhidrosis, Hypohidrosis

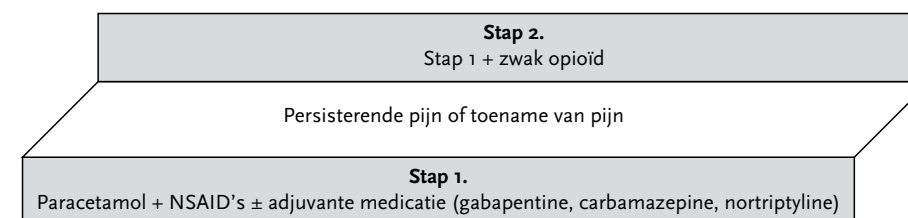
2. Motor (M) or trophic (T) changes:

- Motor weakness (M), Tremor (M), Dystonia (M), Coordination deficits (M), Nail or hair changes (T), Skin atrophy (T), Joint stiffness (T), Soft-tissue changes (T)

Interpretation Clinical use ≥ 1 symptoms of ≥ 3 categories each AND ≥ 1 signs of ≥ 2 categories each Sensitivity 0.85, specificity 0.60 Research use ≥ 1 symptoms in each of the 4 categories AND ≥ 1 signs of ≥ 2 categories each

Bijlage 2

Pijnladder



Figuur 1 Grafische weergave van de pijnladder

Gemodificeerde WHO-pijnladder

Stap 1: Paracetamol + NSAID's
+ adjuvante medicatie

Stap 2: Stap 1 + zwak opioïd

Bijlage 3

Fysiotherapeutisch behandelprotocol voor CRPS-I aan de bovenste extremiteit

Het fysiotherapeutisch behandelprotocol zoals ontwikkeld door de afdeling fysiotherapie van het UMC St Radboud heeft als centrale doelstelling van de behandeling de patiënt zo veel mogelijk controle te laten krijgen over zijn klachten.

Met behulp van vast omschreven vragen, VAS schalen en tests uitgevoerd tijdens inspectie en lichamelijk onderzoek wordt een indruk verkregen over de mate van segmentale disregulatie en de mate van beheersbaarheid van de pijn. Op basis van de verkregen informatie wordt het behandelprogramma opgesteld, bestaande uit een aantal fysiotherapeutische modaliteiten zoals begeleiden, oefen therapie, verbeteren van vaardigheden en ontspanningstherapie.

De belangrijkste behandeldoelen bij dit protocol zijn:

- Het verhogen van de controle over de pijn en het optimaliseren van het omgaan met de klacht, bijvoorbeeld door het informeren en begeleiden van de patiënt (het bijhouden en bespreken van een dagactiviteitschema) of ontspanningsoefeningen.
- Het uitdoven van de bron van pijn en het behandelen van een eventuele disregulatie, bijvoorbeeld door oefenen ter pijn demping, desensibilisatie of het gebruik van een draagdoek of spalk.
- Het verbeteren van vaardigheden, bijvoorbeeld door oefenen van compensatoire vaardigheden, trainen van vaardigheden en houdings- en bewegingsinstructie. De hulpvraag (en interesse) van de patiënt bepalen in latere fases de keuze van de oefenstof.

Aan het verbeteren van de beweeglijkheid kan worden gewerkt zodra de pijn 'onder controle' is. Het accent ligt hierbij op het actief en functioneel bewegen. Het behoud van een zo normaal mogelijk houdings- en bewegingspatroon, evenals het voorkomen van veranderingen in aangrenzende gewrichten en spieren (bijvoorbeeld door verkortingen) zijn onderwerpen die gedurende de gehele behandeling aandacht vragen.

Bijlage 4

Standaard Ergotherapie bij Complex Regionaal Pijn Syndroom type I van de bovenste extremiteit

De 'Standaard Ergotherapie bij Complex Regionaal Pijn Syndroom type I van de bovenste extremiteit' beschrijft de ergotherapeutische diagnostiek en de ergotherapeutische behandeling.

In deze Standaard worden de instrumenten beschreven die worden gebruikt ten behoeve van de ergotherapeutische diagnostiek, namelijk Intakegesprek, visueel analoge schaal (VAS), Videoregistratie, Radboud Evaluatie Sensibiliteit (RES), Radboud Skills Test (RST), Canadian Occupational Performance Measure (COPM) en facultatieve meetinstrumenten zoals de activiteitenregistratielijst, de goniometer en de Jamar-knijpkrachtmeter.

De ergotherapeutische behandeling worden interventies beschreven aan de hand van vier behandel doelstellingen. Volgens deze Standaard zijn de algemene ergotherapeutische behandel doelen bij CRPS-I van de bovenste extremiteit:

1. verminderen van klinische symptomen, en beschermen en ondersteunen van de aan-gedane extremiteit in de meest functionele en aangename positie: door middel van een spalk, en uitleg en advies (zie boven). Beoordeeld wordt of er een indicatie is voor het aanmeten van een ondersteunende spalk. Dit kan een rustspalk zijn voor de gehele hand en onderarm of voor een deel ervan zoals de pols of de duim. Instructie met betrekking tot het dragen van de spalk wordt individueel gegeven. Het doel van het dragen van orthesen is het verminderen van de klachten en voorkomen van overbelasting;
2. normaliseren van de sensibiliteit, door middel van een uitgebreid desensitisatiepro-gramma;
3. bevorderen van het functioneel gebruik van de extremiteit binnen de pijngrens. Hierbij wordt gebruikgemaakt van diverse spelactiviteiten, handvaardigheidstechnieken en/of dagelijkse activiteiten;
4. het bevorderen van de zelfstandigheid, met name op het gebied van zelfverzorging, productiviteit en ontspanning. De strategieën kunnen gericht zijn op het herstellen van de noodzakelijke vaardigheden, op het anders leren handelen, bijvoorbeeld éénhandig-heidstraining, of het adviseren van hulpmiddelen, voorzieningen of extra begeleiding en zorg.

In overleg met de patiënt en de andere betrokken behandelaars wordt bepaald aan welk behandeldoel het eerst of de meeste aandacht wordt besteed.

Regelmatig vindt evaluatie van de behandeling plaats, gebruikmakend van de meet- en observatie-instrumenten, om te beoordelen of de behandeling wordt gecontinueerd of kan worden afgerond.

Bijlage 5

Nomenclatuur

Anesthesie	compleet verlies van sensibiliteit (pijnloos)
Hypesthesie	afgenomen niet-pijnlijke sensibiliteit
Dysesthesie	abnormale sensatie, omschreven als ‘naalden’ of ‘prikken’; onplezierige en zeurende sensatie, maar niet echt pijnlijk (synoniem met paresthesie)
Hyperalgesie	pijnlijke sensatie; licht aanraking van de huid geeft een duidelijke pijn; gekarakteriseerd als verlaagde pijndrempel met toegenomen pijnrespons bij normale stimulus
Hyperpathie	verlengde pijn op stimulus
Allodynie	duidelijke pijn op een niet-pijnlijke stimulus
Neuromateuze pijn	gevoelig gebied ten gevolge van lokale aandoening van perifere zenuw; percussie van neuroom geeft paresthesieën in het gebied van de aangedane zenuw
Causalgie	brandende pijn en hyperalgesie in het beloop van een aangedane perifere zenuw
Sudomotorische activiteit	zweetsecretie; bedoeld worden veranderingen in zweetsecretie en/of asymmetrie in zweetsecretie
RSD	reflexsympathische dystrofie
SRD	sympathische reflexdystrofie
CRPS-I	Complex Regionaal Pijn Syndroom type I: de klassieke dystrofie, voorheen RSD
CRPS-II	Complex Regionaal Pijn Syndroom type II: veroorzaakt door zenuwletsel, voorheen causalgie

Bijlage 6

Gegevens Nederlandse Vereniging van Posttraumatische Dystrofie Patiënten

Secretariaat Nederlandse Vereniging van Posttraumatische Dystrofie Patiënten

Postbus 31157

6503 CD Nijmegen

Landelijke Telefoon dienst: 013-4554951

Telefoon dienst maandag t/m vrijdag 9:30-12:00 uur en 14:00-16:30 uur, en maandagavond
19:00-21:30 uur.

Informatie-uitwisseling over posttraumatische dystrofie en over de Vereniging a.u.b. telefo-
nisch via de Landelijke Telefoon dienst of schriftelijk naar het secretariaat van het bestuur.

