

RICHTLIJN

HERZIENING COMPLEX REGIONAAL PIJN SYNDROOM TYPE 1

November 2014

Initiatief:

- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie
- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen

Organisatie:

CBO a TNO Company

Mandaterende Verenigingen / Instanties:

- Dutch Pain Society
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
- Nederlands Instituut van Psychologen
- Nederlandse Orthopedische Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Neurochirurgen
- 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
- Patiëntenvereniging CRPS

Commentaar geleverd door:

Nederlands Huisartsen Genootschap

Financiering:

De actualisatie van deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun uit het Trauma Related Neuronal Dysfunction consortium (TREND). Het TREND-consortium is een gezamenlijk initiatief van medische en technische universiteiten, de overheid en industriële partners om onderzoek op het gebied van het complex Regionaal Pijn Syndroom te integreren. De kerngroepleden hebben geen vacatiegelden of andere onkostenvergoeding ontvangen voor hun werkzaamheden in het kader van de actualisering van deze richtlijn.

Colofon

Richtlijn Herziening Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1



Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

© Copyright 2014

Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen

Postbus 9696

3506 GR UTRECHT

Tel.: 030-2739696

Fax: 030-2739406

www.revalidatiegeneeskunde.nl/

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Postbus 20063

3502 LB UTRECHT

Tel.: 030-2823387

Fax: 030-2881853

www.anesthesiologie.nl

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: zie boven.

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.

Het CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroeps-verenigingen 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.

INHOUDSOPGAVE

SAMENSTELLING WERKGROEP	1
OVERZICHT AANBEVELINGEN.....	2
CRPS-I ALGEMENE INLEIDING	8
HOOFDSTUK 1: DIAGNOSTIEK - PATHOPHYSIOLOGIE EN AANVULLENDE DIAGNOSTIEK - EPIDEMIOLOGIE EN PREDISPONERENDE FACTOREN	23
1.1 <i>Diagnostiek van het Complex Regionaal Pijn Syndroom type I.....</i>	23
1.2 <i>Pathofysiologie en aanvullende diagnostiek.....</i>	27
1.3 <i>Epidemiologie en predisponerende factoren.....</i>	59
1.3.1 <i>Predisponerende factoren.....</i>	63
1.3.2 <i>Natuurlijk beloop en staging.....</i>	67
1.3.3 <i>Kinderen en CRPS-I.....</i>	67
HOOFDSTUK 2: MEDICAMENTEUZE EN INVASIEVE BEHANDELING.....	71
2.1 <i>Medicamenteuze behandeling.....</i>	71
2.1.1 <i>Analgetica bij CRPS-I.....</i>	71
2.1.1.1 <i>Paracetamol.....</i>	71
2.1.1.2 <i>NSAID's.....</i>	71
2.1.1.3 <i>Opioiden.....</i>	72
2.1.2 <i>Anesthetica.....</i>	73
2.1.3 <i>Co-analgetica.....</i>	75
2.1.3.1 <i>Anti-epilepticum gabapentine.....</i>	75
2.1.3.2 <i>Overige anti-epileptische medicatie.....</i>	76
2.1.3.3 <i>Antidepressiva.....</i>	77
2.1.4 <i>Capsaicine.....</i>	78
2.1.5 <i>Scavengers.....</i>	78
2.1.6 <i>Spijerrelaxantia.....</i>	80
2.1.6.1 <i>Orale toediening.....</i>	80
2.1.6.2 <i>Intraveneuze toediening.....</i>	81
2.1.6.3 <i>Botulinetoxine.....</i>	82
2.1.6.4 <i>Intrathecale toediening.....</i>	82
2.1.7 <i>Behandeling met immuunmodulerende medicatie.....</i>	84
2.1.7.1 <i>Corticosteroiden.....</i>	84
2.1.7.3 <i>Immuunglobulinen.....</i>	84
2.1.7.4 <i>Overige immuunmodulerende medicatie.....</i>	85
2.1.8 <i>Behandeling van CRPS-I osteoclasten remmers.....</i>	85
2.1.8.1 <i>Bisfosfonaten.....</i>	85
2.1.8.2 <i>Calcitonine (subcutaan en intranasaal).....</i>	86
2.1.9 <i>Vaatverwijders.....</i>	87
2.1.9.1 <i>Calcium-instroom blokker.....</i>	87
2.1.9.2 <i>Stikstofmonoxide-donor (NO-donor).....</i>	88
2.1.9.3 <i>Fosfodiesteraseremmer type 5.....</i>	88

2.2	<i>Invasieve en operatieve behandeling</i>	89
2.2.1	<i>Sympathicus blokkade</i>	89
2.2.1.1	<i>Intraveneuze regionale sympathicus blokkade</i>	89
2.2.1.2	<i>Overige intraveneuze regionale behandelingen</i>	90
2.2.1.3	<i>Percutane sympathicus blokkade</i>	91
2.2.2	<i>Ruggenmergstimulatie bij CRPS-I</i>	92
2.2.3	<i>Operatieve sympathectomie bij CRPS-I</i>	94
2.2.4	<i>Amputatie bij CRPS-I</i>	95

HOOFDSTUK 3: PARAMEDISCHE (FYSIOTHERAPIE EN ERGOTHERAPIE) EN PSYCHOLOGISCHE BEHANDELING BIJ CRPS-I..... 97

3.1	<i>CRPS-I en paramedische behandeling</i>	98
3.1.1	<i>Pijncontingente behandeling</i>	99
3.1.2	<i>Tijdcontingente behandelig</i>	100
3.1.3	<i>Specifieke (fysiotherapeutische) applicaties</i>	101
3.2	<i>Invloed van psychologische factoren op het ontstaan en beloop van CRPS-I</i>	104
3.2.1	<i>Wetenschappelijke onderbouwing t.a.v. diagnostiek</i>	104
3.2.1.1	<i>Psychisch dysfunctioneren in het algemeen</i>	104
3.2.1.2	<i>Life events en coping</i>	105
3.2.1.3	<i>Depressie</i>	106
3.2.1.4	<i>Angst</i>	106
3.2.1.5	<i>Persoonlijkheid</i>	107
3.2.2	<i>Wetenschappelijke onderbouwing t.a.v. behandeling</i>	108

HOOFDSTUK 4: OVERIGE BEHANDELVORMEN 109

4.1	<i>Transcraniële elektrische stimulatie</i>	109
4.2	<i>Hyperbare zuurstoftherapie</i>	109
4.3	<i>Shockwave therapie</i>	110
4.4	<i>“Occlusional splints”</i>	111

HOOFDSTUK 5: BEHANDELING VAN KINDEREN MET CRPS-I..... 112

5.1	<i>Medicamenteuze en invasieve behandeling bij kinderen</i>	112
5.2	<i>Paramedische en Psychologische behandeling bij kinderen</i>	114
5.2.1	<i>Fysiotherapeutische behandeling bij kinderen</i>	114
5.2.2	<i>Ergotherapeutische behandeling bij kinderen</i>	115
5.2.3	<i>Psychologische aspecten van CRPS-I bij kinderen</i>	116
5.2.3.1	<i>Diagnostiek</i>	116
5.2.3.2	<i>Behandeling</i>	116

HOOFDSTUK 6: WERK EN CRPS-I..... 118

6.1	<i>Beperkingen en verlies van arbeidsvermogen ten gevolge van CRPS-I</i>	118
6.2	<i>Maatschappelijke gevolgen van CRPS-I</i>	119
6.3	<i>Werkfactoren die CRPS-I veroorzaken</i>	119
6.4	<i>Belastende werkfactoren</i>	120
6.5	<i>Optimaliseren van diagnose, behandeling en begeleiding</i>	121

HOOFDSTUK 7: PREVENTIE VAN CRPS-I.....	123
7.1 <i>Primaire preventie.....</i>	123
7.1.1 <i>Vitamine C</i>	123
7.1.2 <i>Guanethidine.....</i>	125
7.1.3 <i>Calcitonine</i>	126
7.2 <i>Secundaire preventie.....</i>	126
HOOFSTUK 8: COMMUNICATIE EN VOORLICHTING.....	128
8.1 <i>Informatieverstrekking aan patiënten en hun naasten.....</i>	128
HOOFDSTUK 9: IMPLEMENTATIE	132
9.1 <i>Hoe kan de implementatie van deze richtlijn worden gewaarborgd?.....</i>	132
<i>Inleiding</i>	132
9.2 <i>Implementatie herziene richtlijn CRPS type 1</i>	133
HOOFDSTUK 10: TOEKOMSTIG ONDERZOEK EN CRPS-I.....	135
LITERATUUR.....	136
BIJLAGE 1: DIAGNOSTISCHE CRITERIA	176
BIJLAGE 2: WHO - PIJNLADDER	178
BIJLAGE 3: SAMENVATTING VAN DE PARAMEDISCHE BEHANDELPROGRAMMA'S	179
BIJLAGE 4: HANDTHERAPIE	191
BIJLAGE 5: BUITENLANDSE RICHTLIJNEN	192
BIJLAGE 6: NOMENCLATUUR	193
BIJLAGE 7: GEGEVENS PATIËNTENVERENIGING CRPS	194

SAMENSTELLING WERKGROEP

Kernredactie

- Dr. R.S.G.M. Perez, UHD onderzoek pijn, pijnbestrijding & palliatieve zorg, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam, voorzitter
- Prof. dr. J.H.B. Geertzen, revalidatiearts, Universitair Medisch Centrum Groningen, vice-voorzitter
- Prof. dr. P.U. Dijkstra, fysiotherapeut/epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Mw. drs. M. Dirckx, anesthesioloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. F. van Eijs, anesthesioloog, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
- Dr. J.P. Frölke, traumachirurg, Universitair Medisch Centrum Nijmegen St. Radboud, Nijmegen
- Dr. J. Patijn, neuroloog, Universitair Medisch Centrum Maastricht
- Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand, arts, CBO Utrecht, senior adviseur
- Mw. drs. I.L. Thomassen-Hilgersom, voorzitter Patiëntenvereniging CRPS, Nijmegen
- Dr. G.J. Versteegen, klinisch psycholoog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. P.E. Zollinger, orthopedisch chirurg, Ziekenhuis Rivierenland, Tiel

Klankbordgroep

- Dr. H.R. van den Brink, reumatoloog, Medisch Centrum Alkmaar
- Dr. W.A.J.J.M. Haagh, traumachirurg, St. Anna Ziekenhuis, Helmond
- Prof. dr. J.J. van Hilten, neuroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Prof. dr. F.J.P.M. Huygen, anesthesioloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. M.A. Kemler, plastisch chirurg, Martini Ziekenhuis Groningen
- Prof. dr. M. van Kleef, anesthesioloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Prof. dr. W. Kuis, kinderarts, Universitair Medisch Centrum – Wilhelmina Kinderziekenhuis
- Dr. L. van der Laan, chirurg, Amphiaziekenhuis, Breda
- Dr. J.M. Ruijgrok, revalidatiearts, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Dr. F.G. Slebus, verzekeringsarts, UWV Regio Oost, Arnhem
- Drs. S.D. Strackee, plastisch chirurg, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- 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 en Ergotherapie Nederland, Nijmegen
- Dr. I.T.H.J. Verhagen, neurochirurg, St. Elisabeth ziekenhuis, Tilburg
- Dr. A.C.L.P.J. Verhoeven, bedrijfsarts en verzekeringsarts, SMZ UWV, Zwolle
- Prof. dr. W.W.A. Zuurmond, anesthesioloog, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

De Dutch Pain Society wordt vertegenwoordigd door leden deelnemend aan deze richtlijn-ontwikkeling.

OVERZICHT AANBEVELINGEN

Aanbevelingen die nieuw of gewijzigd zijn ten opzichte van de richtlijn uit 2006 zijn grijs gearceerd en in een kader geplaatst.

Diagnostiek

Voor de klinische diagnose CRPS-I wordt aanbevolen gebruik te maken van de “Boedapest”-criteria. Vanwege de heterogeniteit van het ziektebeeld wordt aanbevolen de klinische verschijnselen van de patiënt nauwkeurig te beschrijven. Indien voor wetenschappelijk onderzoek een meer specifieke patiëntenpopulatie gewenst is kan gebruik gemaakt worden van de Boedapest research criteria.

De werkgroep is van mening dat aanvullend onderzoek niet als diagnosticum dient te worden en toegepast bij verdenking op CRPS-I, tenzij een andere diagnose wordt vermoed die met deze technieken kan worden aangetoond. Dit geldt voor:

- Onderzoek in serum, blaarvocht en liquor naar specifieke ontstekingsparameters
- Huidonderzoek
- MRI, leucocytenscan, NMR-spectrografie en scintigrafie met radio-actiefgelabelde stoffen in het kader van de inflammatoire response
- Drie-fase-botskans
- Röntgendiagnostiek naar ossale afwijkingen
- Botdichtheidmetingen
- Laser Doppler Fluxmetrie en Computer-Assisted Veneuze Stuwings Plethysmografie
- Resting Sweat Output, Thermoregulatory Sweat Test en Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test
- Meten van de sympathische huidrespons. Wel kan deze methode worden toegepast om perifere zenuwletsels te kwantificeren indien dit wordt vermoed
- sMRI, fMRI, PET en SPECT
- Electromyografie (EMG), zenuwgeleidingsonderzoek, Somato Sensory Evoked Response SSEP, transcraniële magnetische stimulatie (TMS), magnetische encephalografie (MEG), H-reflex en polysomnografie behoeven niet als diagnosticum te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I. Electromyografie (EMG), zenuwgeleidingsonderzoek en SSEP kunnen wel gebruikt worden om een zenuwlaesie of centraal zenuwstelsel -dysfunctie aan te tonen indien dit wordt vermoed.

De werkgroep is van mening dat de volgende meetmodaliteiten niet als uniek diagnosticum gebruikt dienen te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I. De methodes kunnen wel aangewend worden om klinische verschijnselen te objectiveren (in het kader van de diagnostiek). Dit geldt voor:

- Meting van oedeem van de extremiteiten met behulp van volumetrie en vingerdiameter
- Huidtemperatuurmeting met infrarood thermometers of infrarood thermografie
- Quantitatieve Sensorische Testen (QST)

- De McGill pain Questionnaire, de Neuropathic Pain Scale (NPS) (kwaliteit) en de visueel analoge schaal (VAS)
- Het meten van krachtverlies met behulp van een sphygmanometer of dynamometer
- Meting van bewegingsbeperking met behulp van een goniometer
- Objectivering van de mate voor de ernst van de stoornis met behulp van de Somscore op Stoornis Niveau (SSN)

Het toepassen van een fixateur externe bij een distale radiusfractuur heeft geen verhoogde kans op CRPS-I tot gevolg.

Medicamenteuze behandeling

De werkgroep is van mening dat toediening van pijnmedicatie volgens de WHO-ladder tot en met stap 2 aan te bevelen is. Sterke opioïden dienen bij deze patiëntengroep niet te worden toegepast.

Bij CRPS-I met ernstige therapie-resistente pijn ($NRS \geq 7$) kan de toediening van een intraveuze subanesthetische dosis ketamine overwogen worden. Voorafgaand moet het tijdelijke effect aan de patient gemeld worden. Ketamine in intraveneuze subanesthetische dosis dient in een klinische setting te worden toegepast. Nader onderzoek naar de juiste duur en dosis van ketamine-toediening is nodig. Bij toepassen van intraveneuze ketamine dienen de leverfuncties regelmatig gecontroleerd te worden. De ketamine dient direct te worden gestaakt bij het ontstaan van de eerste leverfunctiestoornissen.

Het gebruik van orale of topicale ketamine voor CRPS-I moet alleen in onderzoeksverband overwogen worden.

Bij patiënten met CRPS-I is het gebruik van gabapentine te overwegen.

Indien bij CRPS-I verschijnselen van sensitisatie aanwezig zijn, kan een behandeling met carbamazepine, pregabaline of andere anti-epileptica in onderzoeksverband overwogen worden.

Indien er bij CRPS-I verschijnselen van sensitisatie aanwezig zijn, kan een behandeling met amitriptyline of nortriptyline in onderzoeksverband overwogen worden.

Er is vooralsnog geen plaats voor de behandeling met capsaïcine bij de behandeling van CRPS-I.

Patiënten die minder dan één jaar CRPS-I hebben en bij wie ontstekingsverschijnselen op de voorgrond staan is DMSO (dimethyl sulfoxide) crème 50% 5 dd (lokaal op de huid te appliceren) gedurende 3 maanden aan te bevelen.

Bij patiënten die langer dan een jaar CRPS-I hebben kan een proefbehandeling met DMSO crème 5 dd lokaal gedurende 1 maand overwogen worden. Bestaat er een gunstig effect kan

de behandeling gedurende 3 maanden worden gecontinueerd. Het advies is om de DMSO gedurende 10 minuten te laten zitten en dan te verwijderen.

Bij patiënten CRPS-I waarbij ontstekingsverschijnselen niet op de voorgrond staan kan N-acetylcysteïne 3 dd 600 mg gedurende 3 maanden overwogen worden.

Mannitol wordt niet aanbevolen als behandeling voor CRPS-I.

In geval van dystonie of myoclonieën bij patiënten met CRPS-I kan een behandeling overwogen worden met:

- oraal baclofen volgens standaard opbouwschema;
- diazepam of clonazepam, op geleide van effect en bijwerkingen langzaam titreren.

Het intraveneus toedienen van magnesiumzouten kan overwogen worden bij patiënten met CRPS-I korter dan 6 maanden. Dit dient te worden uitgevoerd in onderzoeksverband.

De werkgroep is van mening dat er geen plaats is voor de behandeling met botuline toxine bij CRPS-I patiënten met dystonie of allodynie.

Intrathecale baclofen (ITB) behandeling bij patiënten met CRPS-I, met meer dan 1 aangedane extremiteit, kan overwogen worden 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 de behandeling met intrathecale glycine bij CRPS-I patiënten met dystonie.

Men dient terughoudend te zijn met het gebruik van corticosteroïden bij CRPS-I-patiënten.

Het gebruik van bisfosfonaten dient bij voorkeur in onderzoeksverband plaats te vinden, omdat onduidelijk is welk middel, welke dosis en hoe lang deze middelen gegeven dienen te worden.

Het gebruik van immuunglobulinen kan overwogen worden in onderzoeksverband.

Het gebruik van andere immuunmodulerende medicatie moet alleen in onderzoeksverband gegeven worden.

Het gebruik van calcitonine bij CRPS-I wordt niet aanbevolen.

Bij patiënten met een niet-inflammatoir beeld bij CRPS-I kan een calcium-instroom blokker overwogen worden. Een week na behandeling moet het effect hiervan geëvalueerd worden.

Het gebruik van isosorbidedinitraat bij CRPS-I is alleen in onderzoeksverband te overwegen.

Het gebruik van tadalafil kan alleen in onderzoeksverband overwogen worden bij patiënten met koude CRPS-I.

Invasieve en operatieve behandeling

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

De intraveneuze regionale toediening van medicatie wordt niet aanbevolen als behandeling van CRPS-I. Het gebruik van ketanserine zou eventueel overwogen kunnen worden maar dan alleen in onderzoeksverband.

Bij patiënten met CRPS-I wordt het gebruik van percutane sympathicus blokkade niet aanbevolen. Dit geldt in het bijzonder voor de blokkade van het ganglion stellatum.

Pijnbestrijding met ruggenmergstimulatie bij nauwkeurig geselecteerde, chronische CRPS-I patiënten die niet hebben gereageerd op overige therapieën kan overwogen worden. Bij aanwezigheid van allodynie in de aangedane extremiteit is ruggenmergstimulatie waarschijnlijk niet zinvol. Indien men geen andere mogelijkheid heeft zal men een stimulator slechts implanteren na een succesvolle proefstimulatie van tenminste 2 weken. Bij twijfel over het gunstig effect van de proefstimulatie dient deze behandeling niet te worden voortgezet.

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

Grote terughoudendheid moet betracht worden 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 alleen in onderzoeksverband plaats te vinden.

Paramedische en psychologische behandeling

Het wordt aanbevolen patiënten met CRPS-I zo vroeg mogelijk paramedisch (fysiotherapie, ergotherapie, handtherapie) te behandelen waarbij een initieel pijncontingente behandeling overgaat in een tijdcontingente behandeling. Ook patiënten met lang bestaande CRPS-I die eerder geen adequate paramedische behandeling hebben gehad, dienen paramedisch behandeld te worden. Nader onderzoek is nodig om te analyseren welke vormen van behandeling, pijncontingent of tijdcontingent, het meest effect hebben en in welke fase van CRPS-I.

De werkgroep beveelt aan patiënten met CRPS-I aan de bovenste extremiteit te verwijzen naar een fysiotherapeut en/of ergotherapeut.

De werkgroep adviseert bij CRPS-I een GZ-psycholoog of een klinisch psycholoog te consulteren indien er sprake is van een discrepantie tussen objectiveerbare 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.

Overige behandelvormen

Behandeling van CRPS-I patiënten met repetitieve transcraniële elektrische stimulatie kan overwogen worden in studieverband.

Behandeling van CRPS-I patiënten met hyperbare zuurstoftherapie kan overwogen worden in studieverband.

Behandeling van CRPS-I patiënten met shockwave therapie wordt niet aanbevolen.

Behandeling van CRPS-I patiënten met occlusional splints wordt niet aanbevolen.

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 voor volwassenen, bij kinderen. Bijzondere aandacht dient hierbij uit te gaan naar dosering en (medische) begeleiding van het kind.

De werkgroep adviseert kinderen met CRPS-I door een (kinder-)fysiotherapeut te laten behandelen.

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

Psychologische diagnostiek en behandeling bij kinderen met CRPS-I moet bij voorkeur uitgevoerd worden door een GZ psycholoog of klinisch psycholoog, het liefst met expertise op het gebied van kinderen en jeugd.

Werk en CRPS-I

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

Preventie van CRPS-I

Primaire preventie:

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

Op dit moment is er onvoldoende bewijs om vitamine C bij electieve hand-, voet- en enkelchirurgie aan te bevelen. Het is in onderzoeksverband te overwegen preoperatief te starten met 500 mg vitamine C per dag per os gedurende 50 dagen bij electieve hand-, voet-, en enkelchirurgie.

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.

Secundaire preventie:

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 verminderd zijn. Deze aanbeveling geldt niet indien de operatie tot doel heeft een mogelijk onderhoudende factor voor de CRPS-I te behandelen.

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

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

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

Communicatie en voorlichting

De werkgroep is van mening dat artsen en andere behandelaars patiënten met CRPS-I moeten informeren en moeten kijken naar lichamelijke klachten, gedrag en sociale factoren om gericht voorlichting te kunnen geven. Patiënten kunnen op grond hiervan een goede afweging maken en meebepalen welke behandeling men wil doen en zijn dan in staat om de regie over hun zorgproces in eigen hand te nemen. Mogelijkheden tot eHealth ondersteuning in de zorg dragen daartoe bij. Het is aan te bevelen dat behandelaars eHealth initiëren in de eigen werksetting om betere kwaliteit van zorg én kwaliteit van leven te bieden.

Het is gewenst dat behandelaars patiënten informeren over de website van de Patiëntenvereniging CRPS waar ze gerichte informatie vinden over CRPS-I, mogelijkheden tot persoonlijk contact met andere patiënten en diverse brochures waaronder een patiëntenversie van de richtlijn, kunnen downloaden.

CRPS-I ALGEMENE INLEIDING

Aanleiding

In de in 2006 gepubliceerde richtlijn Complex Regionaal Pijn Syndroom type I (CRPS-I) is het voornemen beschreven om uiterlijk in 2010 te bepalen of een volledige herziening of (gedeeltelijke) actualisering van de richtlijn uit 2006 nodig zou zijn.

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA) en de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) is een kerngroep samengesteld die heeft onderzocht of essentiële ontwikkelingen uit gepubliceerd onderzoek op gebied van diagnostiek en behandeling van CRPS-I wijzigingen in de huidige aanbevelingen behoeft. Tevens is de kerngroep bij een brede klankbordgroep nagegaan of er in het veld nieuwe knelpunten zijn die aanleiding kunnen zijn voor het opstellen van nieuwe uitgangsvragen die tijdens de herziening kunnen worden beantwoord.

Vanwege de voortschrijdende inzichten met betrekking tot diagnostiek en behandeling van CRPS-I is het de kerngroep wenselijk gebleken de richtlijn uit 2006 te actualiseren. Het perspectief van de patiënt speelt bij de actualisatie van de richtlijn weer een belangrijke rol. De geactualiseerde richtlijn zal zorgverleners een up-to-date overzicht bieden op welk terrein recent onderzoek aanleiding is geweest om aanbevelingen aan te passen en welke aanbevelingen ongewijzigd zijn gebleven om zo de beste zorg te garanderen voor patiënten met CRPS-I.

Tijdens de actualisatie van de richtlijn is tevens aandacht geschonken aan de implementatieaspecten.

De actualisering van de richtlijn is gefinancierd met gelden die ter beschikking zijn gesteld uit het TREND-consortium (www.trendconsortium.nl). Het CBO is gevraagd methodologische ondersteuning te verlenen bij de herziening van deze richtlijn.

Deze actualisatie van de richtlijn uit 2006 is ontwikkeld volgens de (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling) EBRO-methodiek. Een kerngroep heeft het concept van deze actualisatie voorbereid. Een klankbordgroep heeft in de voorbereidingsfase input gegeven voor de knelpuntenanalyse en in een later stadium feedback op het concept van de geactualiseerde richtlijn. Vrijwel alle kerngroepleden en leden van de klankbordgroep hebben ook geparticipeerd in de richtlijnwerkgroep CRPS-I uit 2006 en zijn wederom afgevaardigd vanuit alle verenigingen die destijds betrokken waren.

Ten opzichte van de CRPS-I richtlijn uit 2006 is er veel nieuwe kennis beschikbaar gekomen over de epidemiologie en de pathofysiologie van CRPS-I. Daarnaast werden criteria voor het stellen van de diagnose verder ontwikkeld. Zowel op medisch als paramedisch gebied is sinds 2006 veel nieuwe literatuur verschenen waarin de waarde van (nieuwe) behandelingen voor het CRPS-I wordt geëvalueerd.

Doelstelling

Deze geactualiseerde richtlijn CRPS-I is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust voor zover mogelijk op de resultaten uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch, paramedisch en psychologisch handelen. De werkgroep heeft getracht de wetenschappelijke gegevens, met inachtneming van de argumenten vanuit patiëntenperspectief, op objectieve en genuanceerde wijze te vertalen naar de klinische praktijk. Waar overtuigend en eenduidig onderzoeksmateriaal ontbreekt, heeft de werkgroep met grote inzet getracht, ook over controversiële punten, tot consensus te komen.

Er wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is voor patiënten met CRPS-I. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de diagnostiek, behandeling, nazorg, follow-up en voorlichting en begeleiding van kinderen en volwassen patiënten met CRPS-I.

De richtlijn is geschreven voor en door de zorgverleners in samenspraak met de vertegenwoordiger van de Patiëntenvereniging CRPS-I en kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten.

De richtlijn biedt aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen, hetgeen voor de implementatie bevorderlijk is.

Specifieke doelen van de actualisatie van de 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.

Gebruikers richtlijn

De richtlijn is ontwikkeld voor alle zorgverleners in de eerste en tweede lijn die bij de diagnostiek en 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

Om belangrijke problemen in het veld ten aanzien van diagnostiek en behandeling van CRPS-I in kaart te brengen, werden bij de doelgroep knelpunten in de dagelijkse praktijk geïnventariseerd onder andere ten aanzien van aanbevelingen in de oude richtlijn uit 2006. De meest belangrijke knelpunten vormen de basis voor de actualisering van de richtlijn.

Voor de actualisatie van de richtlijn is voor het merendeel uitgegaan van de uitgangsvragen zoals geformuleerd in de richtlijn CRPS-I uit 2006.

De kerngroep, heeft op basis van de knelpunten enkele uitgangsvragen waar nodig geherformuleerd. 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 hoofdstukken van deze richtlijn. De richtlijn beoogt dus niet volledig te zijn. Daarnaast zijn enkele richtinggevende hoofdstukken opgenomen. Alternatieve geneeswijzen zijn in deze richtlijn niet meegenomen.

Samenstelling werkgroep

Voor de herziening van deze richtlijn is in 2011 een multidisciplinaire kerngroep en klankbordgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met CRPS-I betrokken medische en paramedische disciplines, een vertegenwoordiger van de Patiëntenvereniging CRPS en een adviseur van het CBO (zie 'Mandaterende verenigingen' en '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. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging. Een overzicht van de belangenverklaringen van werkgroepleden over mogelijke financiële belangenverstremgeling is als addendum bij de richtlijn gevoegd. Er zijn geen bijzondere vormen van belangenverstremgeling gemeld.

Werkwijze van de werkgroep

Vanwege een beperkt budget voor de herziening van de richtlijn werd een kerngroep ingesteld van auteurs die verantwoordelijk waren voor de actualisatie van de verschillende hoofdstukken in de richtlijn. Een klankbordgroep heeft in de voorbereidingsfase knelpunten uit de dagelijkse praktijk aangeleverd middels een knelpuntenanalyse. De klankbordgroep heeft de conceptringlijn beoordeeld en van commentaar voorzien voordat deze de formele commentaarronde inging. Daarnaast zorgde een kernredactie, bestaande uit de voorzitters en de adviseur van het CBO voor de coördinatie en onderlinge afstemming van de geactualiseerde hoofdstukken.

De kerngroep heeft gedurende een periode van ongeveer anderhalf jaar gewerkt aan de tekst voor de conceptringlijn. De kerngroepleden beoordeelden literatuur op hun eigen expertisegebied, pasten de teksten uit 2006 aan of schreven nieuwe teksten. De teksten werden tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd. De voltallige kerngroep is tienmaal bijeen geweest om de resultaten in onderling verband te bespreken. De teksten van de kerngroepleden zijn door de kernredactie samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptringlijn. Deze werd eerst aan de klankbordgroep gestuurd voor commentaar. Na verwerking van het commen-

taar van de klankbordgroep is de conceptrichtlijn op 6 februari 2014 ter commentaar gestuurd aan alle mandaterende verenigingen en de patiëntenvereniging. Na verwerking van dit commentaar is de richtlijn in mei 2014 door de werkgroep vastgesteld en ter autorisatie naar de relevante beroepsverenigingen gestuurd.

Wetenschappelijke onderbouwing

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 en Psycinfo. Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Nederlands, Engels, Duits en Frans. Daarnaast werden handmatige zoekacties verricht. Tevens werden recente richtlijnen aangaande CRPS-I geraadpleegd (zie bijlage 5). Literatuur gebruikt ter onderbouwing van de oorspronkelijke richtlijn CRPS-I (gepubliceerd tussen 1980 – 2004) werd in deze herziening aangevuld met literatuur gepubliceerd vanaf januari 2004 tot juni 2012. 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, systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en controlled trials (CT). Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohort onderzoek, vergelijkende patiënt-controle onderzoeken of niet vergelijkend onderzoek (pre-post onderzoek). Belangrijke criteria waren verder: voldoende omvang, voldoende follow-up, selectiebias voldoende uitgesloten en of het gevonden resultaat vertaalbaar is naar de Nederlandse situatie. Daarnaast werd literatuur die teruggetrokken is (vanwege wetenschappelijke fraude) niet gebruikt in deze herziening.

De kwaliteit van deze artikelen werd door werkgroepleden en/of epidemiologen beoordeeld aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelings-formulieren. 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 geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de volgende indeling is gebruikt (Tabel 1). De mate van bewijskracht en niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

Indeling van de onderbouwing naar mate van bewijskracht

(Tabel 1: tabel met niveau van bewijs artikelen en niveau van bewijs van de conclusies)

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', waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

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' in de 'Overige overwegingen'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur in de context van de dagelijkse praktijk geplaatst 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 bood ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Patiëntenperspectief

Bij het opstellen van de richtlijn is rekening gehouden met het patiëntenperspectief. In de knelpuntanalyse heeft de betrokken Patiëntenvereniging CRPS eigen knelpunten ingebracht. De conceptrichtlijn is tevens aan deze patiëntenvereniging voorgelegd voor commentaar.

Kosteneffectiviteit

Er is geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. Waar gegevens hierover in de literatuur voor individuele behandelingen beschikbaar waren zijn deze aan de overige overwegingen ten aanzien van de desbetreffende behandeling toegevoegd.

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de herziening van deze richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Daarnaast wordt de integrale tekst van de richtlijn op de websites van het CBO en de betrokken beroepsverenigingen 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.

Juridische betekenis van de richtlijn

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners 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. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en 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. Uiterlijk in 2018 wordt door de commissie na raadpleging van of op advies van de aan de richtlijn participerende verenigingen, bepaald of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele onderzoeken

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle-onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle-onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Niveau van conclusies

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2, met consistent resultaat
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

UITGANGSVRAGEN CRPS-I (CONFORM 2006)

Diagnostiek en epidemiologie

Diagnostiek

- Hoe wordt de diagnose CRPS-I gesteld?
- Is CRPS-I een louter klinische diagnose?
- Dient de diagnose CRPS-I ondersteund te worden door aanvullend onderzoek?
- Welke aanvullende diagnostiek is mogelijk bij CRPS-I?
- 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 CRPS-I?
- Welke complicaties kunnen zich voordoen bij CRPS-I patiënten?

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 vervolgen?

Behandeling medicamenteus en invasief

Medicamenteuze behandeling

- Welke medicamenteuze behandelingen zijn beschikbaar (onder te verdelen naar scavengers, calciumantagonisten, paracetamol/NSAIDS/opioiden, antidepressiva/antiepileptica, anesthetica/spierrelaxantia, etc)?
- Wat is de mate van bewijs voor deze medicamenteuze behandelingen?
- Wat is de plaats van deze medicamenteuze behandelingen binnen het behandel-spectrum 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 naar blokkadetechnieken, intrathecale behandelingen, ESES, locale infiltraties, etc.)?
- Wat is de mate van bewijs voor deze invasieve interventies?
- Wat is de plaats van deze invasieve behandelingen binnen het behandel-spectrum 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 interventie?
- Is er een indicatie voor het uitvoeren van amputaties bij CRPS-I?
- Wat is de plaats van deze specifiek chirurgische ingrepen binnen het behandel-spectrum voor CRPS-I?*
- Worden er specifieke eisen gesteld aan de invasieve behandeling van (jonge) kinderen met CRPS-I?

Algemeen

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

Paramedische / revalidatiegeneeskundige behandeling:

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

Algemeen

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

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 behandel-spectrum voor CRPS-I?*
- Worden er specifieke eisen gesteld aan de psychologische behandeling van (jonge) kinderen met CRPS-I?

CRPS-I en werk:

- Behoort de arbeidsgeneeskundige ingeschakeld te worden, en op welk moment moet dit gebeuren?

Preventie:

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

Communicatie en voorlichting:

- Welke algemene richtlijnen kunnen aan CRPS-I patiënten en hun omgeving verstrekt worden (begeleiding, belasting-belastbaarheid, werkhervatting)?

- Wat is de plaats van voorlichting binnen de behandeling van CRPS-I (voorkomen verergering)?*

Implementatie richtlijn:

- Hoe wordt de implementatie van de richtlijn gewaarborgd (voorlichting patiënt, behandelaar, beroepsverenigingen; via welke media)?
- Welke indicatoren zijn er voor het toetsen van de implementatie?

* Is er een beslisboom c.q. flowchart ten aanzien van de keuze van behandelingen op te stellen als leidraad voor de behandelaar?

Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1

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-, spier- en botatrofie, hyperhidrose en veranderingen in haar- en nagelgroei worden bij dit ziektebeeld gemeld (tabel 1) (De Boer et al. 2011). Veel is nog onbekend over deze aandoening, die wordt gekenmerkt door een grote diversiteit van verschijningsvormen en beloop en evenzovele behandelingsmethoden.

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 (Veldman 1995). 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 1.2 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 (Leriche 1916). Deze theorie is ter discussie komen te staan, vanwege aanwijzingen voor een verlaagde activiteit van het sympathisch zenuwstelsel (Kurvers et al. 1994; Harden et al. 1994; Drummond et al. 1991). 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) (Merskey & Bogduk 2011; Stanton-Hicks et al. 1995).

In deze richtlijn wordt de definitie gehanteerd zoals beschreven in de meest recente versie van de Classification of Chronic Pain (Merskey and Bogduk 2011) van de IASP:

“CRPS-I is een syndroom gekarakteriseerd door continuerende (spontane en/of uitgelokte) regionale de pijn die schijnbaar disproportioneel is in duur of ernst in vergelijking met het normale pijnbeloop na trauma of andere laesie. De pijn is regionaal (niet beperkt tot het innervatiegebied van een specifieke zenuw of dermatoom) met doorgaans distaal aanwezige abnormale sensorische, motore, sudomotorische vasomotorische/oedemateuze en/of trofische verschijnselen. De progressie van het syndroom over de tijd is variabel. CRPS-I ontstaat na iedere vorm van trauma, in het bijzonder een fractuur of weke delen laesie. CRPS-II ontstaat na beschadiging van een zenuw.”

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

	0-2 maanden n=48			2-6 maanden n=211			6-12 maanden n=70			> 12 maanden n=352			Totale sample n=681		
	n	positief	%	n	positief	%	n	positief	%	n	positief	%	n	positief	%
Symptomen (anamnestisch)															
Spontane pijn	48	41	85,4	211	184	87,2	70	65	92,9	352	334	94,9	681	624	91,6
Toename pijn na inspanning	47	44	93,6	209	198	94,7	70	67	95,7	349	334	95,7	675	643	95,3
Onverklaarbare diffuse pijn	47	42	89,4	204	193	94,6	69	66	95,7	345	335	97,1	665	636	95,6
Groter gebied aangedaan dan oorspronkelijk trauma	48	43	89,6	208	189	90,9	70	67	95,7	352	292	83	678	591	87,2
Tekenen (waargenomen)															
Sensorisch															
Allodynie bij diepe druk	46	15	32,6	194	80	41,2	67	36	53,7	301	207	68,8	608	338	55,6
Allodynie bij bewegen	46	21	45,7	196	89	45,4	66	39	59,1	307	206	67,1	615	355	57,7
Allodynie bij lichte aanraking	48	15	31,3	209	58	27,8	70	29	41,4	349	158	45,3	676	260	38,5
Hyperesthesie	47	10	21,3	209	58	27,8	69	27	39,1	351	143	40,7	676	238	35,2
Hypoesthesie	45	13	28,9	197	56	28,4	68	22	32,4	314	126	40,1	624	217	34,8
Hyperalgesie	48	24	50	207	80	38,6	70	39	55,7	350	207	59,1	675	350	51,9
Hypoalgesie	46	7	15,2	194	42	21,6	67	13	19,4	312	91	29,2	619	153	24,7
Vasomotor															
Kleurverandering/verschil	47	29	61,7	209	136	65,1	70	43	61,4	352	170	48,3	678	378	55,8
Temperatuurverschil	47	32	68,1	207	119	57,5	69	39	56,5	350	177	50,6	673	367	54,5
Sudomotor/oedeem															
Transpiratie stoornis	48	15	31,3	210	37	17,6	69	14	20,3	349	70	20,1	676	136	20,1
Oedeem	48	29	60,4	211	136	64,5	70	34	48,6	350	132	37,7	679	331	48,7
Trofisch															
Haargroei veranderingen	47	10	21,3	207	75	36,2	69	18	26,1	319	56	17,6	642	159	24,8

Nagelgroei veranderingen	47	3	6,4	205	33	16,1	69	14	20,3	321	100	31,2	642	150	23,3
Stoornissen huid trofiek	47	11	23,4	205	55	26,8	67	13	19,4	324	101	31,2	643	180	28,0
Motor															
Bewegingsbeperking	48	37	77,1	208	142	68,3	68	50	73,5	348	268	77	672	497	74,0
Krachtsvermindering	45	15	33,3	200	86	43	65	34	52,3	314	209	66,6	624	344	55,1
Dystonie	47	3	6,4	203	13	6,4	69	5	7,2	318	103	32,4	637	124	19,5
Tremor	47	3	6,4	204	11	5,4	69	3	4,3	317	58	18,3	637	75	11,8
Bradykinesia	46	25	54,3	189	92	48,7	67	34	50,7	297	214	72,1	599	365	60,9

Er bestaat veel discussie over de diagnostische criteria voor CRPS-I (zie paragraaf 1.1 over diagnostiek). Het ontbreken van een objectieve klinische test, maar ook het ontbreken van een eenduidig pathofysiologisch mechanisme van CRPS-I draagt bij aan deze 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.

Er dient derhalve een voorbehoud te worden gemaakt ten aanzien van het gebruik van verschillende wijzen waarop de diagnose CRPS-I in het verleden is gesteld. In deze actualisatie van de richtlijn is gebruik gemaakt van artikelen waarin verschillende diagnostische criteria worden gehanteerd (zie paragraaf Diagnostiek 1.1). Uit praktische overwegingen is ervoor gekozen niet te selecteren op basis van diagnostische criteria. De werkgroep realiseert zich dat resultaten uit eerdere onderzoeken mogelijk niet rechtstreeks te vertalen zijn naar de huidige patiëntenpopulatie. Wel wordt bij de classificatie van CRPS-I door de werkgroep onderscheid gemaakt tussen CRPS-I en schouder-hand syndroom (SHS), optredend na hemiplegie (Braus et al. 1994; Kondo et al. 2001). Hoewel voor SHS afzonderlijke diagnosecriteria bestaan, wordt dit syndroom ook wel als een 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.

Om bovengenoemde redenen is ervoor gekozen de beschrijving van de diagnostiek vooraf te laten gaan aan de beschrijving van de epidemiologie. In deze geactualiseerde richtlijn wordt op verschillende momenten in de tekst gebruik gemaakt van de termen “warme” en “koude” CRPS-I. De werkgroepleden realiseren zich dat deze verschijningsvormen van de klacht waarschijnlijk een uitdrukking zijn van een onderliggend pathofysiologisch mechanisme. Omdat aangenomen wordt dat het mechanisme leidend tot temperatuurverschillen bij CRPS-I multifactorieel is (zie paragraaf pathofysiologie 1.2), en dit in de onderzoeken waarop de teksten zijn gebaseerd niet is geëxpliciteerd, is om praktische redenen de beschrijving zoals gehanteerd in de desbetreffende onderzoeken aangehouden. Daar waar in de tekst verwezen wordt naar een inflammatoire verschijningsvorm van de klacht, worden hiermee de klassieke verschijnselen van inflammatie bedoeld (dolor, rubor, calor, tumor, functio laesa).

Tabel 2 Differentiaaldiagnosen

Differentiaal diagnoses
Infecties
Entrapment syndromen (CTS)
Costo Claviculair Compressie Syndroom (CCCS)
Compartiment syndromen
Trombose
Reuma
Lymfe-oedeem
Conversie /Automutilatie
Dis- /Nonuse

Verschillende 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 (Perez et al. 2003). 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. Dit geldt voor volwassenen, maar zeker bij 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 (hoofdstuk 8.1). Een belangrijke rol bij de voorlichting aan de patiënt speelt de Nederlandse Patiëntenvereniging CRPS-I. Verwijzingen naar deze vereniging vindt u in bijlage 7. 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 niet wetenschappelijk is vastgesteld.

HOOFDSTUK 1: DIAGNOSTIEK - PATHOPHYSIOLOGIE EN AANVULLENDE DIAGNOSTIEK - EPIDEMIOLOGIE EN PREDISPONERENDE FACTOREN

1.1 Diagnostiek van het Complex Regionaal Pijn Syndroom type I

CRPS-I wordt gekarakteriseerd door sensorische, vasomotore en autonome stoornissen van een extremiteit, doorgaans volgend op trauma of operatie. Klinische beoordeling en diagnose van CRPS-I worden gebaseerd op beoordeling van waarneembare verschijnselen en door de patiënt gerapporteerde symptomen, gebaseerd op gedefinieerde sets van diagnostische criteria. Is er sprake van een typische en acute vorm van CRPS-I in al zijn facetten, dan is de klinische diagnose doorgaans eenvoudig te stellen. Echter in het merendeel der gevallen is CRPS-I niet met alle verschijnselen aanwezig. De kans bestaat dan dat de diagnose niet of niet juist, of niet op het juiste moment wordt gesteld.

Alhoewel verschillende initiatieven genomen zijn om uniformiteit in diagnosestelling te creëren (Veldman et al. 1993; Stanton-Hicks et al. 1995; Harden & Bruehl 2005), zijn in de loop der tijd meerdere sets diagnostische criteria ontwikkeld (Kozin et al. 1981; Gibbons & Wilson 1992; Bruehl et al. 1999; Harden et al. 2010). Voor een deel is deze diversiteit te verklaren uit initiatieven om de klacht te beschrijven vanuit een veronderstelde etiologie of pathofysiologisch werkingsmechanisme. Er zijn diverse synoniemen voor CRPS-I: dystrofie, post-traumatische dystrofie (PTD), Sudeck'se dystrofie, causalgie, algodystrofie, algo-neurodystrofie, reflex sympatische dystrofie (RSD), en sympathetically-maintained pain syndrome (SPMS).

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 (Amadio 1991, Veldman 1993, Merskey 1994, Bruehl 1999). Pijn zonder autonome disfunctie en autonome disfunctie zonder pijn voldoen volgens Amadio et al. (1991) en de American Association for Hand Surgery (AAHS) niet aan de definitie van RSD. Hun term SPMS wordt echter door Stanton-Hicks et al. (1995) afgedaan als een variabel fenomeen dat gezien dient te worden als een symptoom en geassocieerd wordt met diverse afwijkingen waaronder CRPS-I.

De criteria volgens Veldman en Goris (1993)

Veldman et al. (1993) waren de eersten die het voorkomen van klinische verschijnselen van CRPS-I op systematische wijze hebben onderzocht en geordend in een set criteria. Veldman et al. (zie bijlage 1, tabel 1) beschreven de criteria zodanig dat vage omschrijvingen worden vermeden. Deze met name in Nederland frequent gehanteerde criteria van Veldman et al. zijn gebaseerd op anamnese en lichamelijk onderzoek. Ook rapporteerden Veldman et al.

dat er bij 829 patiënten met CRPS-I in circa 10% van de gevallen geen oorzakelijke noxe kon worden vastgesteld (spontaan optredende CRPS-I).

Daarnaast wordt door Veldman et al. (1993) betwijfeld of er altijd sensibiliteitsstoornissen aanwezig moeten zijn.

De symptomen die bij lichamelijk onderzoek waarneembaar zijn corresponderen goed met objectieve testen (Oerlemans et al. 1999).

Er bestaat echter 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 een ontstekingsreactie nl., dolor, calor, rubor, tumor en functio laesa. Het is niet altijd duidelijk of dit nog hoort binnen de normale grenzen van genezing of dat zij het begin aangeven van een CRPS-I (Atkins 2003; Veldman et al. 1993). De criteria volgens Veldman et al. lijken met name het klinisch beeld in de vroege fase van CRPS-I te representeren.

De IASP-Orlando criteria (1994)

De International Association for the Study of Pain (IASP) heeft in 1994 een consensus bijeenkomst georganiseerd (Orlando conferentie) waarin de term Complex Regional Pain Syndrome werd geïntroduceerd. Er werden criteria geformuleerd voor het stellen van de diagnose (Merskey & Bogduk 1994; zie bijlage 1, tabel 2). Hoewel een oorzakelijk moment of noxe voor de diagnose in deze criteria set wordt genoemd, dient ook hier niet aan deze voorwaarde te worden voldaan om de diagnose te stellen.

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 (zgn. expert opinions) (Stanton-Hicks et al. 1995). Pijn is de sine qua non voor deze diagnose.

De criteria volgens Bruehl en Harden (1999)

Zowel binnen de IASP zelf als daarbuiten ontstond kritiek op deze classificatie van CRPS-I. In een onderzoek bij 18 CRPS-I patiënten werd de specificiteit onvoldoende bevonden (Galer et al. 1998). Zowel Galer et al. (1998) als Harden et al. (1999) stellen dat de criteria dienen te worden gevalideerd door empirische onderzoeken.

Bruehl et al. (1999) hebben op basis van een onderzoek onder 117 patiënten met CRPS-I een voorstel voor aanpassing van de IASP-Orlando criteria opdat de specificiteit wordt verhoogd met name ten opzichte van neuropathische aandoeningen (zie bijlage 1, tabel 3), hetgeen echter gepaard gaat met een duidelijk verlies aan sensitiviteit. Dit beeld wordt in verschillende onderzoeken bevestigd (Van der Vusse 2002; Perez et al. 2007; Bodegraven et al. 2010; De Boer et al. 2011).

De modificatie volgens Bruehl et al. is nooit overgenomen door de taxonomiecommissie van de IASP. De IASP-Orlando criteria blijken tot 2002 slechts 15% van alle recente onderzoeken op dit terrein te worden gehanteerd (Reinders et al. 2002; Van de Beek et al. 2002).

Een recent in Nederland uitgevoerd onderzoek onder 273 patiënten met de verdenking CRPS-I laat zien dat het naast elkaar gebruiken van bovengenoemde sets criteria (Veldman

et al., IASP-Orlando en Bruehl et al.) niet alleen leidt tot verschillen in aantallen patiënten met een positieve diagnose, maar dat ook de klinische profielen van de patiënten die aan de verschillende diagnosecriteria voldoen significant van elkaar verschillen (Perez et al. 2007). Vergelijking tussen een Nederlands sample gediagnosticeerd aan de hand van de IASP-Orlando criteria met historische data uit het onderzoek van Veldman et al. (1993) laat zien dat de prevalentie van CRPS-I verschijnselen over de tijd significant verschilt tussen beide samples (De Boer et al. 2011).

Gebaseerd op meest sterke aanwijzingen voor aanwezigheid (patiënten die aan alle diagnosecriteria voldoen) en afwezigheid (patiënten die aan geen van de diagnosecriteria voldoen) van CRPS-I uit het eerstgenoemde onderzoek (Perez et al. 2007), werden de hoogste gecombineerde waarden voor sensitiviteit en specificiteit gevonden voor door de patiënt gerapporteerde hyperalgesie en allodynie, en door de arts waargenomen hyperalgesie, temperatuurasymmetrie, kleurverschil en oedeem. Vergelijkbare bevindingen worden beschreven in een Delphi onderzoek van Brunner et al. (2008) waarbij door experts het voorkomen van hyperesthesie, hyperalgesie, allodynie, oedeem, kleurverschil, bewegingsstoornissen en verminderde bewegingsuitslag als belangrijkste diagnostische verschijnselen beschouwden. De experts waren van mening dat aanvullend onderzoek voor het stellen van de diagnose CRPS-I niet noodzakelijk was (Brunner et al. 2008).

De “Boedapest” criteria (2005)

De eerder genoemde criteria volgens Bruehl et al. werden in 2005 in een door de IASP gesponsord symposium (“Boedapest conferentie”) beoordeeld en aangepast. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen diagnostische criteria voor de kliniek en voor research. Deze zogenaamde Boedapest criteria (zie bijlage 1, tabel 4) werden vervolgens in een internationaal onderzoek waarin ook Nederlandse centra betrokken waren opnieuw gevalideerd (Harden et al. 2010). Hierbij werden bij 113 CRPS-I patiënten in vergelijking met een controlegroep met neuropathische pijnpatiënten (n=47) voor de klinische criteria een diagnostische sensitiviteit van 0.99 en een specificiteit van 0.68 gevonden. Voor de research diagnostische Boedapest criteria was de specificiteit hoger (0.79), welke echter gepaard ging met een lagere sensitiviteit (0.78).

Betrouwbaarheid van diagnosestelling

Verskillende onderzoeken zijn uitgevoerd om de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van de diagnosestelling te bepalen. De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van de verschijnselen bij het stellen van de diagnose CRPS-I volgens (gemodificeerde) Veldman et al. criteria onder 37 patiënten werd als goed beoordeeld (kappa waardes 0.60-0.86), evenals de mate van overeenstemming voor de afwezigheid van CRPS-I (Perez et al. 2002). De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van de diagnose gesteld aan de hand van de IASP-Orlando criteria en Bruehl et al. onder 25 patiënten werd als matig beoordeeld met Kappa waarden van respectievelijk 0.29 en 0.38 (Van de Vusse et al. 2003).

In een meer recent onderzoek werden op basis van schriftelijke rapportages van 95 patiënten overeenstemming tussen diagnosestelling door de huisarts en het al dan niet voldoen aan diagnostische criteria onderzocht (De Mos et al. 2007). Gevonden werd dat de diagnosestelling goede overeenstemming vertoonde indien de criteria volgens Veldman et al.

(n=17; kappa 0.63-0.78) of Bruehl et al. (n=41; kappa 0.66-0.69) werden gebruikt, en redelijk tot goed was voor de IASP-Orlando criteria (n=82; kappa 0.43-0.66). De betrouwbaarheid van de diagnosestelling aan de hand van de Boedapest criteria is nog niet onderzocht.

Conclusies

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat de diagnose CRPS-I gesteld kan worden op basis van anamnese en bevindingen bij lichamelijk onderzoek.</p> <p><i>B</i> <i>Bruehl 1999, Harden 2010</i> <i>C</i> <i>Atkins 2003, Perez 2002</i> <i>D</i> <i>Brunner 2008</i></p>
Niveau 2	<p>Het onderscheidend vermogen ten opzichte van een controlegroep is alleen onderzocht voor de Bruehl en Boedapest criteria.</p> <p><i>B</i> <i>Bruehl 1999, Harden 2010</i></p>
Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat de diagnose op basis van de criteria volgens Veldman betrouwbaar te stellen is. Voor de diagnosestelling aan de hand van de criteria van Bruehl zijn de resultaten tegenstrijdig.</p> <p><i>B</i> <i>Vusse van den 2003, Perez 2005</i> <i>C</i> <i>De Mos 2007</i></p>

Overige overwegingen

Het ontbreken van een eenduidig pathofysiologisch mechanisme, alsmede en de afwezigheid van een goede referentietest, laat staan een gouden standaard, noopt tot het gebruiken van klinisch diagnostische criteria. Zo werd in een recent Japanse onderzoek (Sumitani et al. 2010) onder 195 patiënten getracht de factoroplossing die ten grondslag ligt aan de Boedapest criteriaset te repliceren. Zij vonden echter een andere factoroplossing, daarmee resulterend in een afwijkende criteriaset. Dit gegeven maakt dat verdere ontwikkeling en onderzoek van deze criteria, analoog aan de ontwikkeling van andere klinisch diagnostische criteria (bijvoorbeeld de DSM IV), noodzakelijk is (Harden 2012). Hierbij dient in overweging genomen te worden dat het naast elkaar hanteren van verschillende diagnostische criteria onwenselijk is, aangezien dit mogelijk tot willekeur in de diagnostiek van deze aandoening kan leiden. Er zijn aanwijzingen dat de verschillende diagnosesets leiden tot verschillen in aantallen gediagnosticeerde patiënten en verschillen in klinische profielen tussen patiënten met de diagnose CRPS-I (Perez et al. 2007; De Boer et al. 2011). Daarnaast is het wenselijk aansluiting te zoeken bij internationale richtlijnen op dit gebied, teneinde (toekomstige) wetenschappelijke bevindingen gebaseerd op internationaal geaccepteerde criteria te kunnen relateren aan de wijze waarop de diagnosestelling in Nederlandse klinieken plaats vindt.

De diagnostische criteria van de IASP-Orlando, Veldman et al. en de klinische Boedapest criteria lijken voldoende sensitief. Voor deze laatste geldt dat ze ten opzichte van patiënten met neuropathische pijn voldoende onderscheidend vermogen bezitten.

Aanscherpen van deze criteria zoals voorgesteld door Bruehl et al. en de Boedapest research criteria, zou kunnen leiden tot onderdiagnostiek. De Boedapest criteria zijn recentelijk door de taxonomiecommissie van de IASP formeel als diagnosecriteria voor CRPS-I geaccordeerd (Merskey & Bogduk 2012).

Tevens dient in overweging genomen te worden dat een definitieve diagnose CRPS-I eigenlijk pas kan worden gesteld indien de voor het oorspronkelijke trauma gebruikelijke herstelperiode verondersteld wordt voorbij te zijn. Artsen worden evenwel verzocht alert te zijn indien hyperalgesie en allodynie, temperatuurasymmetrie, kleurverschil en oedeem bij een patiënt worden waargenomen (Perez et al. 2007). Een online diagnosehulpmiddel voor artsen is te vinden op <http://www.trendconsortium.nl/diagnose/>.

Aanbevelingen

- Voor de klinische diagnose CRPS-I wordt aanbevolen gebruik te maken van de “Boedapest”- criteria.
- Vanwege de heterogeniteit van het ziektebeeld wordt aanbevolen de klinische verschijnselen van de patiënt nauwkeurig te beschrijven.
- Indien voor wetenschappelijk onderzoek een meer specifieke patiëntenpopulatie gewenst is kan gebruik gemaakt worden van de Boedapest research criteria.

1.2 Pathofysiologie en aanvullende diagnostiek

Een eenduidige en allesomvattende pathofysiologie van CRPS-I is nog niet voorhanden. Dientengevolge zijn er nog steeds geen diagnostische testen, die als gouden standaard voor CRPS-I gebruikt kunnen worden (Harden 2012).

Vooraf op grond van experimenteel onderzoek kan de pathofysiologie van CRPS-I ingedeeld worden in drie belangrijke zogenaamde “biologische pathways”: 1. Abnormale inflammatoire mechanismen, 2. Vasomotore dysfunctie en 3. Maladaptieve neuroplasticiteit (Marinus et al. 2011; Bruehl 2010; Nickel & Maihöfner 2010; Jänig 2010; De Mos, Sturkenboom, & Huygen 2009).

De heterogeniteit binnen de CRPS-I populatie kan dan ook verklaard worden uit de inter-individuele verschillen in activering van mechanismen binnen deze drie biologische pathways (Marinus et al. 2011).

CRPS-I ontstaat meestal na fracturen en/of weke delen letsels, maar ook zonder evidente oorzaak of trauma. In de acute fase kunnen alle tekenen van inflammatie optreden, die dan weer gevolgd of begeleid worden door vasomotore verschijnselen en tekenen van een maladaptieve neuroplasticiteit. Dit laatste fenomeen treedt vooral in de chronische fase van CRPS-I op.

Eventuele aanvullende diagnostiek bij CRPS-I patiënten heeft betrekking op en/of zijn afgeleid van experimenteel onderzoek binnen de drie ‘biologische pathways’: abnormale inflammatoire mechanismen, vasomotore dysfunctie en maladaptieve neuroplasticiteit. Verschillende klinisch-diagnostische testen bij CRPS-I patiënten kunnen betrekking hebben

op kwantificering en objectivering van symptomatologie, maar hebben als zodanig geen diagnostische waarde.

Aanvullende diagnostiek zal hier dan ook besproken worden in het kader van de drie bovengenoemde “biologische pathways”. Daarnaast zullen ook diverse predisponerende factoren besproken worden, omdat deze mogelijk een aanwijzing kunnen geven voor pathofysiologische mechanismen bij CRPS-I.

Abnormale inflammatoire mechanismen

Bij CRPS-I speelt inflammatie een grote rol. (de Mos, Sturkenboom & Huygen 2009; Oyen et al. 1993) Het fenotype van de acute CRPS-I vertoont alle belangrijke kenmerken van een ontsteking zoals verhoogde huidtemperatuur, oedeem, roodheid, pijn en functieverlies (Birklein 2005).

Algemene ontstekingsparameters, als gevolg van een algemene activering van het immuunsysteem, zoals bezinking, antigeentiters, het aantal bloedcellen en hun differentiatie en IL-6, zijn in het bloed van CRPS-I normaal (Marinus et al. 2011; Ribbers et al. 1998; Veldman et al. 1993; Schinkel et al. 2006; Uçeyler et al. 2007; Schinkel et al. 2009). In een onderzoek bij CRPS-I patiënten werd in vergelijking met gezonde proefpersonen een significante subpopulatie van CD14+CD16+ monocyten in het bloed gevonden (Goris 1998; Schinkel et al. 2006; Ritz et al. 2011). Onduidelijk is echter of dit pre-existent aanwezig was of ten gevolge van de CRPS-I was ontstaan.

Bij weefselschade, zoals bij fracturen, komen pro-inflammatoire cytokines (interleukines (IL) en TNF α) en nerve growth factor (NGF) vrij (Eberle et al. 2010), die er dan weer voor zorgen dat er neuropeptiden zoals substance P en calcitonin-gene-related peptide (CGRP) worden geproduceerd bij de sensorische zenuwvezels in de huid. (Holzer 1998) Deze laatste neuropeptiden leiden dan weer tot vasodilatatie en extravasatie van eiwitten in de weefsels (Holzer 1998). Dit gehele proces wordt neurogene inflammatie genoemd (Holzer 1998; Cheng & Ji 2008; Birklein & Schmelz 2008).

Daarnaast treedt bij weefselschade (zoals bij CRPS-I) hypoxie en dientengevolge oxidatieve stress op, met als gevolg een toename van vrije radicalen (Eisenberg et al. 2008). Deze vrije radicalen kunnen op hun beurt leiden tot een toegenomen vasculaire permeabiliteit, verhoogde afgifte van neuropeptiden (substance P) en verdere weefselschade (van der Laan et al. 1997).

Het ontbreken van systemische ontstekingsverschijnselen is dan ook de reden dat bij CRPS-I research vooral gekeken werd naar de neurogene inflammatie (Marinus et al. 2011; Birklein & Schmelz 2008).

Veel onderzoek is gedaan naar de rol van inflammatoire mediators bij CRPS-I zoals cytokines (vooral interleukines (IL)), cytokine-receptor antagonisten, cytokine mRNA's, neuropeptiden, chemokines, soluble receptors, vaso-actieve mediators, mediators voor mestcelactiviteit, mediators die ander ontstekingcellen aantrekken, en vele verschillende andere mediators.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen pro-inflammatoire (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12p40, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-21, IL-27, IL-30, IL-31, TNF- α , GM-CSF, INF- γ , TGF- β 1) en anti-inflammatoire mediators (IL-1ra, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-16, IL-18BP, IL-35, IFN α , TGF- β 1, GM-CSF), waarbij sommige mediators tot beide

groepen kunnen behoren (IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, TGF- β 1, IL-1ra) (Arend 2001; Sivalingam et al. 2007).

De reden waarom bij CRPS-I de posttraumatische inflammatoire response volledig derailleert, is nog niet geheel duidelijk. Een van de mogelijke mechanismen is een inadequate inactivering van de vrijgekomen inflammatoire mediators en/of verhoogde receptor beschikbaarheid (Marinus et al. 2011; Birklein & Kingery 2009), waarbij neuropeptiden zoals substance P en CGRP een belangrijke rol spelen (Leis et al. 2003; Leis et al. 2004).

Peptidasen, zoals neutral endopeptidase (NEP) en angiotensine convertende enzyme (ACE), breken de neuropeptiden substance P, ET-1 en CGRP af, en leiden bij inhibitie van NEP in gezonde subjecten tot een versterkte neurogene vasodilatatie (Krämer et al. 2005). Ook is aangetoond dat bij NEP-deficiënte muizen, in een chronisch zenuwconstrictiemodel, pijn en symptomen van CRPS-I ontstaan (Krämer et al. 2009).

CRPS-I patiënten die als antihypertensivum ACE-remmers gebruikten hadden een grotere kans (Odds Ratio 3) op het ontwikkelen van CRPS-I, wanneer gecorrigeerd werd voor diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, ACE-dosis en duur van ACE-gebruik (De Mos et al. 2009b).

Diagnostiek inflammatoire response : serum, blaarvocht, liquor en huidbiopsie

De verschillende inflammatoire mediators (cytokines (interleukines en chemokines) en afgeleide mediators, neuropeptiden, vaso-actieve mediators, mestcelmediators) zijn in onderzoeken in diverse lichaamsvloeistoffen bepaald zoals serum, blaarvocht, liquor en in huidbiopsies, al of niet met een controlegroep en waarbij in sommige onderzoeken ook de aangedane met de niet-aangedane extremiteit werd vergeleken.

Cytokines: serum

In vijf onderzoeken werd alleen het serum onderzocht en werd geen onderscheid gemaakt tussen aangedane en niet-aangedane zijde (Uçeyler et al. 2007; Alexander et al. 2012; Schinkel et al. 2009; Ritz et al. 2011; van de Beek et al. 2001). Slechts in een van de vier onderzoeken is het duidelijk dat bloedcytokinegehalte in de aangedane zijde is afgenomen (Schinkel et al. 2009). Ook de selectie van CRPS-I patiënten verschilt tussen de onderzoeken: CRPS-I + II (Uçeyler et al. 2007; Van de Beek et al. 2001), CRPS-I (Alexander et al. 2012; Ritz et al. 2011), CRPS-I acuut en chronisch (Schinkel et al. 2009). In vier onderzoeken wordt er met gezonde controles vergeleken (Uçeyler et al. 2007; Alexander et al. 2012; Ritz et al. 2011; Van de Beek et al. 2001) en in een onderzoek wordt naast een controlegroep ook patiënten met een fractuur en een neuralgie als controlegroep meegenomen (Schinkel et al. 2009).

TNF- α en interleukine IL-8 waren in vergelijking met gezonde proefpersonen in een onderzoek verhoogd (Alexander et al. 2012) en toonden in de andere vier onderzoeken geen verschil (Uçeyler et al. 2007; Schinkel et al. 2009; Ritz et al. 2011; Van de Beek et al. 2001). IL-10 was in vergelijking met gezonde proefpersonen in een onderzoek verlaagd (Alexander et al. 2012) en toonde in de andere vier onderzoeken geen verschil (Uçeyler et al. 2007; Schinkel et al. 2009; Ritz et al. 2011; Van de Beek et al. 2001).

IL-5 (Alexander et al. 2012), IL-6 (Alexander et al. 2012; Schinkel et al. 2009; Ritz et al. 2011), IL-11 en IL12(p70) (Schinkel et al. 2009) vertoonden geen verschillen met controles. Interleukine IL-2 was in twee onderzoeken verhoogd in vergelijking met gezonde proefpersonen (Uçeyler et al. 2007; Alexander et al. 2012). In een onderzoek werd een verhoogd IL-7, IL-1Ra en het chemokine MCP-1 gevonden (Alexander et al. 2012), terwijl een andere onderzoeken het TGF β 1 (Uçeyler et al. 2007) verlaagd en IL-1Ra normaal was (van de Beek et al. 2001). IFN γ en IL-1 β waren verhoogd (Alexander et al. 2012) en verlaagd gevonden (Ritz et al. 2011; Alexander et al. 2012) en in een ander onderzoek was het IL-1 β normaal (van de Beek et al. 2001). Interleukine IL-4 was in een onderzoek verhoogd (Alexander et al. 2012) en toonde in twee andere onderzoeken geen verschil met gezonde proefpersonen (Schinkel et al. 2009; Uçeyler et al. 2007).

In het onderzoek, waarbij naast een controlegroep ook patiënten met een fractuur en een neuralgie als controlegroepen waren meegenomen, waren onderling in deze controle-subgroepen geen verschillen waargenomen voor de onderzochte cytokines (Schinkel et al. 2009).

Cytokines: serum aangedane versus niet-aangedane extremiteit

In twee onderzoeken worden het serum zowel in de aangedane als in niet-aangedane extremiteit onderzocht. Beide onderzoeken betreft het CRPS-I patiënten en hebben gezonde proefpersonen als controlegroep (Schinkel et al. 2006; Huygen et al. 2002). In de twee onderzoeken waren de serum TNF- α waarden niet verschillend van de controlegroepen.

Cytokines afgeleide mediators: serum, serum aangedane versus niet-aangedane extremiteit

Vier onderzoeken evalueerden in het serum de van cytokine afgeleide mediators zoals messenger RNA (mRNA) (Uçeyler et al. 2007) en "soluble receptoren" (sIL-4 etc.) (Schinkel et al. 2006; Schinkel et al. 2009; Alexander et al. 2012). In drie onderzoeken wordt er met gezonde controles vergeleken (Uçeyler et al. 2007; Alexander et al. 2012; Schinkel et al. 2006) en in een onderzoek worden naast een controlegroep ook patiënten met een fractuur en een neuralgie als controlegroep meegenomen (Schinkel et al. 2009). Ook de selectie van CRPS-I patiënten verschilt in de onderzoeken: CRPS-I + II (Uçeyler et al. 2007), CRPS-I (Alexander et al. 2012; Schinkel et al. 2006), CRPS-I acuut en chronisch (Schinkel et al. 2009). Slechts in twee onderzoeken werd een verschil gevonden tussen de aangedane en niet-aangedane zijde bij CRPS-I patiënten (Uçeyler et al. 2007; Alexander et al. 2012). Soluble receptoren sTNF, sIL-2, sIL-8 (Uçeyler et al. 2007) en sTNFI, sTNFII, sIL-1R, sIL-2R α (Alexander et al. 2012) waren in de aangedane zijde verhoogd, terwijl sIL-4 en sIL-10 verlaagd was (Uçeyler et al. 2007). De verhoogde sTNF gehalten in de aangedane zijde konden in twee andere onderzoeken niet bevestigd worden (Schinkel et al. 2006; Schinkel et al. 2009). Bij andere soluble receptoren sIL-RII, sIL-4R, sIL-6R, sGP-130 (IL-6) en sRAGE kon geen verschil tussen aangedane zijde en niet-aangedane zijde worden vastgesteld (Alexander et al. 2012).

Cytokines: blaarvocht aangedane versus niet-aangedane extremiteit

In zeven onderzoeken zijn de cytokines in het blaarvocht bepaald. Geen van de zeven onderzoeken hadden gezonde proefpersonen als controlegroep en betrof het qua patiënten in alle onderzoeken CRPS-I patiënten (Huygen et al. 2002; Groeneweg et al. 2006; Munnikes et al. 2005; Wesseldijk, Huygen et al. 2008b; Wesseldijk et al. 2008a) (Huygen, Ramdhani, et al. 2004; Heijmans-Antonissen et al. 2006).

Een onderzoek deed een zeer uitgebreide analyse naar cytokines, waarbij tevens twee bepalingmethoden werden vergeleken (Heijmans-Antonissen et al. 2006). De overige zes onderzoeken beperkten zich haast uitsluitend tot de bepaling en onderlinge vergelijking van de aangedane en niet-aangedane arm voor wat betreft de cytokines TNF- α en interleukine-6 (IL-6) (Huygen et al. 2002; Groeneweg et al. 2006; Munnikes et al. 2005; Wesseldijk et al. 2008b). Een van de zes onderzoeken bepaalde tevens de cytokine IL-1 β (Huygen et al. 2002).

In alle zeven onderzoeken waren TNF- α en IL-6 in de aangedane extremiteit significant verhoogd. In een van de zes onderzoeken vertoonde het cytokine IL-1 β geen verschil tussen aangedane en niet-aangedane zijde (Huygen et al. 2002). Uit een zeer uitgebreide analyse naar cytokines, waarbij tevens twee bepalingmethoden werden vergeleken, vertoonden alleen de interleukines IL-8 en IL-12 (p40) (verhoogd) en chemokines: eotaxine en IP-10 (verlaagd), MCP-1 en MIP-1 (verhoogd) significante verschillen (Heijmans-Antonissen et al. 2006).

Eotaxine en IP-10, waren verlaagd in het blaarvocht van de aangedane zijde en maakt derhalve een allergische reactie bij CRPS-I onwaarschijnlijk. Dit werd bevestigd in een onderzoek naar IgE en allergeen specifieke IgE serumwaarden bij CRPS-I-patiënten (Wesseldijk et al. 2009), waarin geconcludeerd werd dat IgE-gemedieerde hypersensitiviteit in CRPS-I niet vaker voorkomt in vergelijking met de algemene populatie.

Cytokines: liquor cerebrospinalis

Drie onderzoeken hebben de cytokines in de liquor bepaald (Alexander et al. 2005; Alexander et al. 2007; Munts et al. 2008), waarvan één onderzoek gezonde subjecten als controlegroep had (Munts et al. 2008) en de twee andere onderzoeken pijnpatiënten als controlegroep hanteerden (Alexander et al. 2005; Alexander et al. 2007). In alle onderzoeken betrof het CRPS-I patiënten, terwijl in een onderzoek de CRPS-I patiënten waren geselecteerd op basis van het bestaan van een bestaande dystonie (Munts et al. 2008). Het onderzoek die een controlegroep hanteerde, kon in vergelijken met gezonde proefpersonen geen verschil vinden van de concentratie ontstekingsmediatoren in de liquor (Munts et al. 2008).

Neuropeptiden: serum, serum aangedane versus niet-aangedane extremiteit, blaarvocht

Pro-inflammatoire cytokines, vrije radicalen door hypoxie (Eisenberg et al. 2008) en Nerve Growth Factor (NGF) (Eberle et al. 2010) zorgen voor vrijkomen van neuropeptiden zoals Substance P (SP) en Calcitonin-Gen-Related Peptide (CGRP), Neuropeptide Y (NPY), Bradykine, Neurokinine A&B en Vaso-active Intestinal Peptide (VIP). Neuropeptiden zijn

stoffen die betrokken zijn bij de overdracht van signalen in het zenuwstelsel zoals de perifere nociceptieve afferentie die uiteindelijk centraal tot pijn leidt.

Vijf onderzoeken hebben verschillende neuropeptiden in het serum bij CRPS-I onderzocht, waarvan vier onderzoeken een controlegroep hanteerden (Blair et al. 1998; Birklein et al. 2001; Schinkel et al. 2009; Schinkel et al. 2006) en één onderzoek geen controles had meegenomen (Huygen et al. 2002). In drie onderzoeken betrof het CRPS-I patiënten (Schinkel et al. 2009; Schinkel et al. 2006; Huygen et al. 2002), één onderzoek RSD (Blair et al. 1998) en een ander onderzoek CRPS-I + II patiënten. (Birklein et al. 2001) In twee onderzoeken wordt geen vergelijking tussen de aangedane en niet-aangedane extremiteit gemaakt en is het niet altijd duidelijk vanuit wel extremiteit het bloed is afgenomen (Blair et al. 1998; Schinkel et al. 2009). Bij de andere drie onderzoeken wordt deze vergelijking wel gemaakt, (Schinkel et al. 2006; Birklein et al. 2001; Huygen et al. 2002) waarbij in één onderzoek tevens blaarvocht is onderzocht (Huygen et al. 2002).

In drie onderzoeken is het serum CRGP verhoogd (Blair et al. 1998; Schinkel et al. 2009; Birklein et al. 2001) en één onderzoek is er geen verschil, (Schinkel et al. 2006) wanneer vergeleken wordt met gezonde proefpersonen. Dezelfde tegenstrijdige resultaten ziet men ook bij de neuropeptiden SP en NPY (Blair et al. 1998; Schinkel et al. 2009; Schinkel et al. 2006).

De neuropeptiden VIP en bradykinine waren in een onderzoek verhoogd, terwijl Neurokinine A&B geen verschil toonde met gezonde proefpersonen (Blair et al. 1998). In alle onderzoeken, waarbij serum neuropeptiden (CRGP, SP, NPY) van de aangedane en niet-aangedane extremiteit werd vergeleken, werd geen verschil gevonden (Schinkel et al. 2006; Birklein et al. 2001; Huygen et al. 2002). Ditzelfde gold voor CRGP in het blaarvocht (Huygen et al. 2002).

Huidonderzoek

Enkele onderzoeken bij CRPS-I beperken zich tot laboratoriumonderzoek van de ontstekingsgerelateerde huidparameters zoals: lactaat, (Birklein, Weber, and Neundorfer 2000) verhoogd Substance P geïnduceerde extravasatie van eiwitten, (Leis et al. 2003) hemoglobine-oxygenatie HbO₂, (Koban et al. 2003) en histochemische markers (Drummond et al. 1996; Calder, Holten, & McAllister 1998). Een onderzoek vond in huidbiopten een verhoogd TNF- α in de aangedane extremiteit in vergelijking met een controlegroep van patiënten met een fractuur of artrose (Krämer et al. 2011).

Het beperkte aantal onderzoeken, de kleine onderzoekspopulaties, onduidelijke gehanteerde CRPS-I criteria, de grote spreiding in ziekteduur en het ontbreken van sensitiviteit- en specificiteitsdata maakt een eenduidige conclusie over ontstekingsgerelateerde huidparameters bij CRPS-I niet mogelijk.

Andere ontstekingsmediatoren

Vasculaire endotheelfunctie mediators met effect op de vaattonus

Bij ontstekingsprocessen geeft het vaatendotheel stoffen af zoals nitric oxide (NO) (Groeneweg et al. 2006; Alexander et al. 2007) via endothelial nitric oxide synthase (eNOS), dat een vasodilaterende werking heeft (Groeneweg et al. 2008).

Daarnaast worden ook stoffen afgegeven zoals endothelin-1 (ET-1) (Munts et al. 2008; Groeneweg et al. 2006), prostaglandine PGE₂ (Huygen et al. 2002) en serotonine (5-HT) (Wesseldijk et al. 2008), die tot vasoconstrictie kunnen leiden.

Bij CRPS-I patiënten werd in één onderzoek het serum NO-gehalte (via eNOS) verhoogd in de aangedane extremiteit gevonden (Groeneweg et al. 2006). Een ander onderzoek vond in liquor geen verschil voor het NO-gehalte tussen CRPS-I en gezonde proefpersonen (Munts et al. 2008). Endothelin-1 (ET-1) was alleen in de aangedane extremiteit verhoogd in één onderzoek (Groeneweg et al. 2006) en een case-report van weefsel in een geamputeerde extremiteit van twee CRPS-I patiënten (Groeneweg et al. 2008). In een ander onderzoek kon in de liquor van CRPS-I patiënten geen verschil van ET-1 met gezonde proefpersonen worden geconstateerd (Munts et al. 2008).

Zowel in serum als in blaarvocht werd in één onderzoek geen verschil gevonden tussen de aangedane en niet aangedane extremiteit voor wat betreft het PGE₂-gehalte (Huygen et al. 2002).

In één onderzoek werd een verhoogd serum 5-HT-gehalte in CRPS-I gevonden, (Wesseldijk et al. 2008) terwijl in een ander onderzoek in liquor geen verschil met gezonde proefpersonen kon worden geconstateerd (Munts et al. 2008).

Immunitet gerelateerde mediators

Gezien de abnormale inflammatoire response bij CRPS-I patiënten, werd onderzocht of er een stoornis in de immunitet aanwezig zou kunnen zijn. Om een allergisch reactie uit te sluiten is er gekeken naar het serum IgE-gehalte en serum allergeen specifiek IgE-gehalte bij CRPS-I (Wesseldijk et al. 2009). Bij een immuunreactie spelen mestcellen een rol, waarvan de activiteit via het tryptase-gehalte bepaald kan worden. Mestcellen zijn ook betrokken bij de productie van pro- en anti-inflammatoire cytokines (Deleuran et al. 1991; Criado et al. 2012).

Ook stoffen, die bij de activering en herkenning van het immunologische afweersysteem betrokken zijn, zoals mannose-binding lectine (MBL), Lactoferrine, Complement 3 (C3), Complement C1q (C1q) werden bij CRPS-I patiënten onderzocht. (Munts et al. 2008) Bij weefselschade komen er stoffen vrij, zoals Soluble Cell Adhesion Molecules (sCAM), sE-Selectine, sP-Selectine, sL-Selectine), (Munts et al. 2008; Schinkel et al. 2009; Schinkel et al. 2006) die witte bloedcellen, zoals pro-inflammatoire monocytten, mobiliseren in de richting van het ontstekingsgebied dat door de weefselschade is ontstaan. Deze pro-inflammatoire monocytten hebben invloed op de concentratie van pro-inflammatoire cytokines (Ritz et al. 2011).

Bij een onderzoek van CRPS-I patiënten konden, op grond van de anamnese, een allergievragenlijst en het serum gehaltes van serum IgE en serum allergeen specifiek IgE, geen aanwijzingen worden gevonden voor een allergische component. Aan de immuunreactie gerelateerde stoffen (sCAM-1, MBL, lactoferine) waren in de liquor en serum (Schinkel et al. 2009) niet verschillend van gezonde subjecten. Wel was er een significant verschil tussen de aangedane en niet-aangedane extremiteit voor wat betreft sE-Selectine, sP-Selectine en sL-Selectine bij CRPS-I patiënten (Schinkel et al. 2006).

Tryptase-gehalten, als maat voor mestcelactiviteit, was in het serum van CRPS-I patiënten normaal in vergelijking met gezonde proefpersonen, (Wesseldijk et al. 2009) maar in het blaarvocht van de aangedane extremiteit significant verhoogd (Huygen et al. 2004). Pro-inflammatoire monocyten CD4⁺, CD8⁺, CD4/CD8, CD14⁺, CD14⁺/CD16⁺, CD19⁺ en CD56⁺ waren in vergelijking met gezonde proefpersonen in het serum niet verhoogd (Ritz et al. 2011). Wel werd er een significant verhoogd percentage gevonden van pro-inflammatoire monocyten CD14⁺/CD16⁺, die betrokken zijn bij de interleukine-10 productie (Ritz et al. 2011). Onduidelijk is echter of dit pre-existent aanwezig was of ten gevolge van de inflammatoire response.

In liquor werd de mate van betrokkenheid van het immuunsysteem en gliacellen geëvalueerd, via de bepaling van Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), calcium en glutamaat en waarbij geen verschillen werden gevonden in vergelijking met controles met of zonder andere pijnsyndromen (Alexander et al. 2007; Munts et al. 2008).

Alle bovengenoemde onderzoeken naar cytokines, neuropeptiden, cytokine soluble receptors, cytokine mRNA, vasculaire endotheelfunctie mediators en andere immuun gerelateerde mediators, hanteerden bij hun CRPS-I-onderzoekspopulaties onduidelijke of 6 verschillende sets van inclusie criteria voor CRPS-I (zie onderstaande tabel).

CRPS Criteria	Onderzoeken
Bruehl criteria 1999 (Bruehl et al. 1999)	(Huygen et al. 2002; Huygen et al. 2004; Heijmans-Antonissen et al. 2006; Schinkel et al. 2009; Schinkel et al. 2006; Wesseldijk et al. 2008; Munnikes et al. 2005; Groeneweg et al. 2006; Wesseldijk et al. 2009; Wesseldijk et al. 2008a)
Harden/Bruehl criteria 2005 (Harden and Bruehl 2005)	(Alexander et al. 2007)
Harden criteria 2007 (Harden et al. 2007)	(Ritz et al. 2011; Krämer et al. 2011)
Harden criteria Budapest criteria 2010 (Harden et al. 2010)	(Alexander et al. 2012)
Merskey criteria 1994 (Merskey, Bogduk, and Taxonomy 1994)	(Munts et al. 2008)
Burton criteria 2005 (Burton, Bruehl, and Harden 2005)	(Uçeyler et al. 2007; van de Beek, Schwartzman, et al. 2002)
Stanton-Hicks criteria 1995	(Schinkel et al. 2009; Schinkel et al. 2006; Birklein et al. 2001)
Niet nader gedefinieerde (IASP) criteria	(Alexander et al. 2005; Blair et al. 1998)

Dit maakt onderlinge vergelijking van de onderzoeken bij CRPS-I patiënten moeilijk, mede omdat er een wisselende samenstelling van controle groepen werden genomen, waarin zowel gezonde subjecten als verschillende soorten pijnpatiëntengroepen participeerden. Daarnaast is het in een aantal onderzoeken onduidelijk of de bloedafname in de aangedane of niet-aangedane extremiteit is afgenomen (Alexander et al. 2012; Ritz et al. 2011; Blair et al. 1998; Uçeyler et al. 2007; Van de Beek, Schwartzman, et al. 2002). Voorzichtigheid is daarom geboden met interpretatie van eventuele afwezigheid of aanwezigheid van de onderlinge relatie van inflammatoire mediators en andere aspecten van CRPS-I.

Relatie cytokines, neuropeptiden, chemokines, soluble receptors, cytokine mRNA's en vasculaire endotheel mediators met de klinische symptomatologie van CRPS-I

Een aantal onderzoeken vergeleek de plasma-, blaarvocht- en liquorwaarden van cytokines, neuropeptiden, chemokines, cytokine 'soluble' receptoren, pro-inflammatoire CD14+/CD16+ monocytten, mestcelactiviteit (tryptase) met betrekking tot het klinisch beeld, leeftijd, geslacht, BMI, comorbiditeit, comedatie, ontstaansleeftijd, CRPS-I versus CRPS-II, ernst, duur, QST, pijn en hoeveelheid oedeem, huidtemperatuur en verschil tussen aangedane en niet-aangedane zijde.

Relatie demografische factoren met inflammatoire mediators

Demografische kenmerken, zoals leeftijd en geslacht, vertoonden in de onderzoeken waarin deze werden onderzocht, geen relatie met de serumgehalten of blaarvochtconcentraties van cytokines (Alexander et al. 2012; Wesseldijk et al. 2008b; Huygen et al. 2002) en hun cytokine 'soluble' receptoren (Alexander et al. 2012). Ook de ontstaansleeftijd van CRPS-I vertoonde geen relatie met de serumgehalten van cytokines (Alexander et al. 2012). Factoren, zoals de BMI, correleerden niet met de serumgehalten van cytokines (Alexander et al. 2012) en hun cytokine 'soluble' receptoren (Alexander et al. 2012) en pro-inflammatoire CD14+/CD16+ monocytten (Ritz et al. 2011).

Relatie comorbiditeit en comedatie met inflammatoire mediators

Als enige relatie tussen comorbiditeit en cytokines werd in één onderzoek een significante correlatie met het serumgehalte van sTNFII en gastro-oesophagale reflux vastgesteld (Alexander et al. 2012).

Comedatie toonde geen enkele relatie met serum- of blaarvochtgehalten van cytokines, cytokine 'soluble' receptoren (Alexander et al. 2012, Ritz et al. 2011; Huygen et al. 2002), en mestcelfunctie-gerelateerde tryptase-activiteit, uitgezonderd antidepressiva in één onderzoek (Ritz et al. 2011).

CRPS-I versus CRPS-II

CRPS-I en CRPS-II konden niet onderscheiden worden op grond van de serumgehalten van cytokines (Alexander et al. 2012), en hun cytokine 'soluble' receptoren (Alexander et al. 2012) en cytokine mRNA's (Uçeyler et al. 2007). Dit gold in een onderzoek wel voor het neuropeptide CRGP, dat bij CRPS-II significant verhoogd was (Birklein et al. 2001).

Acuut versus Chronisch en duur bij CRPS-I

Het onderscheid tussen acute en chronische CRPS-I en/of de duur van de CRPS-I correleerden niet met de serumgehalten van cytokines (Alexander et al. 2012; Schinkel et al. 2009), chemokines (Schinkel et al. 2009), cytokine 'soluble' receptoren (Schinkel et al. 2009), cytokine mRNA's (Uçeyler et al. 2007), pro-inflammatoire CD14+/CD16+ monocyten (Ritz et al. 2011) en neuropeptiden (Schinkel et al. 2009; Huygen et al. 2002; Birklein et al. 2001).

Ernst trauma en ernst klinisch beeld CRPS-I

Eén onderzoek vond een relatie met de ernst van het initiële trauma en de serumgehalten van het neuropeptide CRGP bij CRPS-I patiënten (Birklein et al. 2001). Een onderzoek vond een relatie tussen de ernst van de CRPS-I en serumgehalten van cytokines en cytokine mRNA (Heijmans-Antonissen et al. 2006). In een ander onderzoek werd een gevalideerde vragenlijst (McGill) gebruikt om de ernst van de CRPS-I vast te stellen, waarbij onduidelijk was of het specifiek om CRPS-I patiënten ging (Uçeyler et al. 2007). Dit laatste gold ook voor een onderzoek, die op basis van clusteranalyse tot twee groepen kwam en waarbij onduidelijk was hoe de ernst van de CRPS-I gekwantificeerd was (Alexander et al. 2012). In onderzoeken, die inflammatoire mediators in het blaarvocht onderzochten, (Wesseldijk et al. 2008a; Munnikes et al. 2005; Heijmans-Antonissen et al. 2006; Huygen, Ramdhani, et al. 2004; Groeneweg et al. 2006; Huygen et al. 2002) evalueerde slechts een onderzoek de relatie tussen inflammatoire mediators en de ernst van de CRPS-I en vond geen onderlinge relatie (Huygen et al. 2002).

Pijn

Het symptoom pijn was bij CRPS-I patiënten niet gecorreleerd met serumgehalten van cytokines (Alexander et al. 2012; Wesseldijk et al. 2008; Huygen et al. 2002), serumgehalten van cytokine mRNA (Uçeyler et al. 2007), pro-inflammatoire monocyten CD14⁺/CD16⁺ monocyten (Ritz et al. 2011), serumgehalten van serotonine (Wesseldijk et al. 2008), serumgehalten van neuropeptiden (Huygen et al. 2002) en het PGE₂ serumgehalte (Huygen et al. 2002).

Ook bepaling van de cytokines en/of cytokine mRNA en/of neuropeptide en/of PGE₂ in het blaarvocht vertoonde geen relatie met pijn (Huygen et al. 2004; Wesseldijk et al. 2008a). Alleen tryptase, als maat voor mestcelactiviteit, in het blaarvocht vertoonde een relatie met pijn (Huygen et al. 2002; Birklein et al. 2001).

Cytokineconcentraties in de liquor vertoonde geen relatie met pijn (Alexander et al. 2005). Alleen wanneer men chronisch pijnpatiënten (inclusief CRPS-I) met niet-chronische pijnpatiënten (inclusief CRPS-I) in een onderzoek vergeleek, (Alexander et al. 2007) was in de chronische pijngroep het interleukine IL-10 significant lager.

Resultaten van aanvullend QST-pijnonderzoek in de aangedane extremiteit vertoonde in verschillende onderzoeken geen relatie met serum cytokines, (Alexander et al. 2012; Wesseldijk et al. 2008b) cytokine soluble receptoren, (Alexander et al. 2012) cytokine mRNA, (Uçeyler et al. 2007) tryptase als maat voor mestcelactiviteit (Huygen et al. 2004; Wesseldijk,

Huygen et al 2008b) en pro-inflammatoire monocytten CD14⁺/CD16⁺. (Ritz et al. 2011) Ook in de liquor werd de relatie met cytokineconcentraties niet vastgesteld (Alexander et al. 2005).

Temperatuur

Huidtemperatuur, gemeten in de aangedane extremiteit, had geen relatie met serumgehalten van cytokines (Huygen et al. 2004; Wesseldijk et al. 2008b) en serumgehalten van serotonine (Wesseldijk, Fekkes, et al. 2008) en het neuropeptide CRGP (Birklein et al. 2001). Resultaten van aanvullend QST-temperatuuronderzoek toonden zowel positieve als negatieve relaties met serumgehalten van cytokines (Alexander et al. 2012) en een positieve correlatie (koude allodynie) met het percentage pro-inflammatoire monocytten CD14⁺/CD16⁺ (Ritz et al. 2011). In blaarvocht werd geen relatie gevonden met huidtemperatuur en diverse inflammatoire mediators (Huygen et al. 2002; Wesseldijk et al. 2008b; Wesseldijk et al. 2008a).

Oedeem

Kwantitatieve bepaling van het oedeem vertoonde geen relatie met de in het blaarvocht bepaalde cytokinegehalten (Huygen et al. 2002; Wesseldijk et al. 2008b; Wesseldijk et al. 2008a; Huygen et al. 2004), neuropeptiden en PGE₂ (Huygen et al. 2002).

Mobiliteit (range of motion(ROM))

Kwantificering van de mobiliteit (ROM), gemeten aan de aangedane extremiteit, had geen relatie met serumgehalte van cytokines, (Huygen et al. 2002; Wesseldijk et al. 2008b; Wesseldijk et al. 2008) serotonine (Wesseldijk et al. 2008), tryptase (Wesseldijk et al. 2009), neuropeptiden (Huygen et al. 2002; Wesseldijk et al. 2008b) en plasma PGE₂ (Huygen et al. 2002; Wesseldijk et al. 2008b). Ditzelfde gold voor cytokineconcentraties uit het blaarvocht (Huygen et al. 2002; Wesseldijk et al. 2008a; Wesseldijk et al. 2008b), neuropeptiden in blaarvocht (Huygen et al. 2002) en blaarvochtconcentratie van PGE₂ (Huygen et al. 2002).

Aangedane extremiteit versus niet-aangedane extremiteit

Vijf onderzoeken vergeleken serumgehalten van inflammatoire mediators in de aangedane en niet-aangedane extremiteiten en vonden bij de daarin geëvalueerde inflammatoire mediators geen verschil in vier onderzoeken (Huygen et al. 2002; Ritz et al. 2011; Schinkel et al. 2006; Birklein et al. 2001). In een onderzoek was de serum serotonineconcentratie in de aangedane extremiteit significant hoger (Wesseldijk et al. 2008).

Daarnaast hebben zeven onderzoeken de blaarvochtconcentraties van inflammatoire mediators tussen de aangedane en niet-aangedane extremiteiten vergeleken (Huygen et al. 2002; Huygen et al. 2004; Wesseldijk et al. 2008a; Heijmans-Antonissen et al. 2006; Munnikes et al. 2005; Groeneweg et al. 2006; Wesseldijk et al. 2008b). In al deze zeven onderzoeken waren het IL-6 en het TNF- α in de aangedane extremiteit significant verhoogd vergeleken met de niet-aangedane zijde. In twee onderzoeken werd tevens in de aangedane zijde een significant verhoogd tryptase (Huygen et al. 2004) en endothiline-1 gevonden

(Groeneweg et al. 2006). Geen van deze onderzoeken had een controlegroep met gezonde personen.

Samenvatting

Bij CRPS-I speelt inflammatie een zeer prominente rol. Deze inflammatie heeft geen systemisch karakter of tekenen van een allergische reactie. Onderzoek naar ontstekingsmediatoren in het serum van CRPS-I in de aangedane en/of niet aangedane extremiteit laat tegenstrijdige resultaten zien, met name voor wat betreft het verschil tussen aangedane en niet-aangedane extremiteit. Het onderzoek van ontstekingsmediatoren in het blaarvocht wijst in de richting dat de inflammatoire response een lokaal karakter heeft, gezien het feit dat ontstekingsmediatoren zoals cytokines, chemokines, neuropeptiden, vasculaire endotheelfunctiemediators en andere inflammatoire mediators het meest afwijkend zijn in de aangedane extremiteit. In de liquor is de inflammatoire response bij CRPS-I niet terug te vinden.

Waarom de inflammatoire response derailleert, is niet duidelijk. Mogelijk is een inadequate inactivering van vrijgekomen inflammatoire mediators en/of verhoogde receptor beschikbaarheid een van de oorzaken, waarbij neuropeptiden een belangrijke rol kunnen spelen. De klinische betekenis van deze ontstekingsmediators is beperkt, gezien het grotendeels ontbreken van een onderlinge relatie tussen de klinische symptomatologie van CRPS-I en gevonden verhoogde concentratie van ontstekingsmediators in serum, blaarvocht en liquor. De conclusies in vele onderzoeken zijn vaak interpretaties van waarnemingen in het kader verklaringen van inflammatoire mechanismen bij CRPS-I. De conclusies van de onderzoeken moeten met de nodige voorzichtigheid gehanteerd worden, mede gezien het feit dat de gehanteerde CRPS-I criteria in de onderzoeken sterk wisselen.

Conclusie algemene serum algemene ontstekingsparameters

Niveau 3	De additieve diagnostische waarde van algemene ontstekingsparameters in het serum is bij CRPS-I patiënten niet aangetoond. <i>C Ribbers 1998, Veldman 1993, Schinkel 2006, 2009, Uçeyler 2007</i>
-----------------	--

Aanbeveling

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

Conclusie specifieke serum, blaarvocht en liquor ontstekingsparameters

Niveau 3	De additieve diagnostische waarde van specifieke ontstekingsparameters in serum, blaarvocht (aangedane en niet-aangedane extremiteit) en liquor bij CRPS-I patiënten is niet aangetoond. C <i>Drummond 1994, Blair 1998, Birklein 2000, 2001, Van de Beek 2001, Figuerola 2002, Huygen 2002, 2004, Eisenberg 2004, Munnikes 2005, Alexander 2005, 2007, 2012, Heijmans-Antonissen 2006, Groeneweg 2006, Schinkel 2006, 2009, Uçeyler 2007, Wesseldijk 2008a, 2008b, 2008, 2009, Munts 2008, Ritz 2011, Krämer 2011</i>
-----------------	---

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat onderzoek in serum, blaarvocht en liquor naar specifieke ontstekingsparameters niet als diagnosticum dient te worden en toegepast bij verdenking op CRPS-I, tenzij een andere diagnose wordt vermoed die met deze technieken kan worden aangetoond.

Conclusie huidonderzoek

Niveau 3	De additieve diagnostische waarde van huidonderzoek bij CRPS-I patiënten is niet aangetoond. C <i>Birklein 2000, Calder 1998, Drummond 1996, Koban 2003, Leis, 2003, Krämer 2012</i>
-----------------	---

Aanbeveling

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

Diagnostiek inflammatoire response: kwantificering klinische symptomatologie

Bij de inflammatoire response van CRPS-I patiënten komen ontstekingsmediatoren vrij zoals, cytokines, neuropeptiden en eosanoïden (onder andere PGE₂), die bijdragen aan acute klinische symptomen zoals pijn, functieverlies, oedeem en temperatuursverschil tussen aangedane en niet aangedane extremiteit (Birklein et al. 2001; Huygen et al. 2002). Deze symptomatologie kan met kwantitatieve methoden geobjectiveerd worden.

Diagnostiek inflammatoire response: oedeem

Oedeem is een veel voorkomende bevinding bij CRPS-I (88%-90%) (Oerlemans et al. 1999; Van der Laan et al. 1999). CRPS-I patiënten vertonen vooral in de acute fase, wanneer er tekenen zijn van inflammatie, oedeem. Deze klinische observatie van het oedeem kan geobjectiveerd worden door het volume van de aangedane extremiteit te meten en te vergelijken met de niet-aangedane extremiteit. In een onderzoek werd een lage interobserver agreement van klinisch vastgesteld oedeem bij CRPS-I patiënten gevonden met een

kappawaarde van 0.40 (Van de Vusse et al. 2003). Echter, bij dit onderzoek was zowel de overall agreement (0.75) en de prevalentie (0.72) laag, welke de lage kappawaarde mede kan verklaren.

Bij CRPS-I patiënten zijn diverse methoden toegepast om het oedeem op indirecte wijze te kunnen kwantificeren. Bepaling van de vingerdiameter (Atkins et al. 1990; Iwata et al. 2002; Kozin et al. 1976), huidploidikte (Atkins et al. 1990) en een volumetrische methode (Oerlemans et al. 1999; Atkins et al. 1990) 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 (Cornish et al. 2002).

Volumetrie meten, waarbij het volumeverschil tussen de aangedane en niet-aangedane zijde wordt vergeleken, is een valide methode om oedeem van de hand te meten (Farrell et al. 2003; Husby et al. 2001; Davidoff et al. 1988). Een links/rechtsverschil van meer dan 3.55% wordt als abnormaal beschouwd (Oerlemans et al. 1999) en heeft een goede relatie met fysisch-diagnostisch onderzoek, (Oerlemans et al. 1999) hoewel ook een aanzienlijke systematische variatie wordt waargenomen (Dijkstra & Geertzen 2001).

Slecht één prognostisch onderzoek bij polsfracturen vermeldt data over sensitiviteit (14%) en specificiteit (100%), waarbij echter onduidelijke CRPS-I-criteria worden gehanteerd en geen controlegroep en referentietest wordt betrokken (Atkins et al. 1990).

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 (Harden et al. 2000).

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-observer (0.98) en interobserver correlatiecoëfficiënt (0.96) zien (Iwata et al. 2002).

Eén prognostisch onderzoek bij polsfracturen maakt gebruik van een zogenaamde arthrocircometer (Stenberg et al. 1988) vermeldt data over sensitiviteit (32%) en specificiteit controle (94%) (Atkins et al. 1990). Bij dit onderzoek worden onduidelijke CRPS-I-criteria gehanteerd en zijn geen controlegroep en referentietest in het onderzoek betrokken (Atkins et al. 1990). 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) (Atkins et al. 1990).

Conclusie

Niveau 3	Volumetrie en het meten van de vingerdiameter als indirecte maat voor oedeem van de hand en de enkel kunnen gebruikt worden ter objectivering van CRPS-I-criteria. <i>C Atkins 1990, Iwata 2002, Harden 2000, Oerlemans 1999</i>
-----------------	---

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat meting van oedeem van de extremiteiten met behulp van volumetrie en vingerdiameter niet als uniek diagnosticum dient te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I. De methodes kunnen wel aangewend worden om oedeem te objectiveren.

Diagnostiek inflammatoire response: Huidtemperatuur

Bij de inflammatoire response van CRPS-I patiënten komen ontstekingsmediatoren vrij zoals, cytokines, neuropeptiden en eosanoiden (onder andere PGE₂), die bijdragen aan het temperatuursverschil tussen aangedane en niet aangedane extremiteit (Birklein et al. 2001; Huygen et al. 2002). Daarnaast wordt CRPS-I vaak onderverdeeld in een acute warme fase met vasodilatatie en een chronische koude fase waarin vasoconstrictie dominant is. In acute warme CRPS-I spelen sympathische denervatie (Drummond et al. 1991) en neurogene inflammatie (Leis et al. 2004) een rol. Terwijl bij de koude chronische CRPS-I sympathische denervatie en up-regulatie van adrenoceptoren verantwoordelijk zijn voor deze chronische koude vorm (Gibbs et al. 2008).

In CRPS-I patiënten kan het verschil in absolute huidtemperatuur van de aangedane zijde en niet-aangedane zijde, als teken van inflammatie, gemeten worden met een infraroodthermometer. Infraroodthermografie wordt verondersteld een betrouwbaardere methode te zijn om algemene versus lokale temperatuur verschillen te kunnen meten.

Infrarood thermometers: absolute huidtemperatuur (L/R-verschil)

Normatieve waarden met betrekking tot het absolute links/rechts temperatuurverschil met een infraroodthermometer variëren in de diverse onderzoeken; 0.5°C (Karstetter & Sherman 1991), 0.6°C (Bruehl et al. 1996; Cooke et al. 1989), 0.9°C (Feldman 1991), 1.0°C (Low et al. 1994; Van Bodegraven Hof et al. 2010), 2.0°C (Harden & Bruehl 2006). Een verschil van 1.5°C wordt geadviseerd om te differentiëren tussen normale posttraumatische beelden en CRPS-I patiënten (Birklein et al. 2000).

Vier onderzoeken vermelden data over sensitiviteit en specificiteit over absolute links/rechts (L/R) temperatuurverschillen (Chelimsky et al. 1995; Bruehl et al. 1996; Wasner et al. 2002; Krumova et al. 2008). Geen van deze onderzoeken heeft een referentietest als gouden standaard in hun onderzoek betrokken. Meting van absoluut L/R-temperatuurverschil heeft een lage sensitiviteit en neemt toe bij koude stimulus. Daarnaast heeft deze methode met de infraroodthermometer het nadeel dat de gemeten temperatuur van plaats tot plaats in hetzelfde gebied kan verschillen, een verschil kan bestaan tussen dorsale zijde en palmaire zijde van de hand en niet constant is in de tijd (Oerlemans et al. 1999). De intra-observer reproduceerbaarheid 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 observers)) (Oerlemans et al. 1999). Ook het L/R-temperatuurverschil heeft een zeer goede inter-observer reproduceerbaarheid ($r = 0.96$ en $r = 0.97$ (twee observers)) (Oerlemans et al. 1999). Hoewel het subjectieve L/R-temperatuurverschil met behulp van een VAS adequaat door CRPS-I patiënten gescoord kan worden bestaat er geen enkele relatie met deze subjectieve

methode en de absolute gemeten temperatuur door middel van een infraroodthermometer (Oerlemans et al. 1999). De duur van de aandoening speelt een cruciale rol met betrekking tot het meten van L/R-temperatuurverschil in CRPS-I patiënten (Wasner et al. 2002).

Een groot aantal onderzoeken bij CRPS-I heeft het absolute L/R-temperatuurverschil in hun onderzoek betrokken (Karstetter & Sherman 1991; Cooke et al. 1989; Cooke et al. 1993; Sherman et al. 1994; Low et al. 1994; Chelimsky et al. 1995; Gulevich et al. 1997; Oerlemans et al. 1999; Oerlemans et al. 1999; Oerlemans et al. 1999; Birklein et al. 2000; Birklein et al. 2001; Wasner et al. 2002; Huygen et al. 2002; Huygen et al. 2004; Munnikes et al. 2005; Singh & Davis 2006; Goris et al. 2007; Groeneweg et al. 2008; Wesseldijk et al. 2008; Krumova et al. 2008; Eberle et al. 2009; Koike et al. 2010; Huge et al. 2011a; Huge et al. 2008; Alexander et al. 2012).

Een L/R-temperatuurverschil van 1.5°C om te differentiëren tussen normale post-traumatische beelden en CRPS-I patiënten (Birklein et al. 2000) wordt slechts in een onderzoek gevonden (Groeneweg et al. 2008). Alle andere onderzoeken lagen met hun significant gevonden L/R-temperatuurverschillen ver onder deze geadviseerde grenswaarde van 1.5°C.

Op grond van methodologische tekortkomingen, zoals kleine onderzoekspopulaties, onduidelijke CRPS-I criteria, grote spreiding ziekteduur en het ontbreken van referentietesten als gouden standaard is de additieve diagnostische waarde van absolute huidtemperatuurmetingen (L/R-verschil) beperkt.

Infrarood thermografie: absolute huidtemperatuur (L/R-verschil)

Infraroodthermografie wordt verondersteld een betrouwbaardere methode te zijn om algemene versus lokale temperatuurverschillen te kunnen meten. Ook bij deze methode kunnen verschillende stimuluscondities worden toegepast zoals koude- en warmtestress (Birklein et al. 2001; Bruehl et al. 1996; Cooke et al. 1993; Sherman et al. 1994; Gulevich et al. 1997; Huygen et al. 2004; Perez et al. 2005; Singh & Davis 2006; Niehof et al. 2006; Niehof et al. 2007; Schürmann et al. 2007; Krumova et al. 2008; Niehof et al. 2008; Campero et al. 2010). Vijf onderzoeken vermelden data over sensitiviteit en specificiteit, waarbij geen referentietest als gouden standaard in het onderzoek was meegenomen (Bruehl et al. 1996; Gulevich et al. 1997; Huygen, Niehof, et al. 2004; Schürmann et al. 2007; Niehof et al. 2008). Op grond van methodologische tekortkomingen, zoals kleine onderzoekspopulaties, onduidelijke CRPS-I criteria, grote spreiding ziekteduur en het ontbreken van referentietesten als gouden standaard is de additieve diagnostische waarde van infraroodthermografie met of zonder stimuli (zeer arbeidsintensief) voor het aantonen van L/R-temperatuurverschil beperkt.

Conclusie Infrarood thermometer en infrarood thermografie

Niveau 3	<p>Er is een beperkte additieve diagnostische waarde van absolute huidtemperatuurmetingen met infrarood thermometer of thermografie (met of zonder stimuli) bij CRPS-I patiënten. Wel kunnen deze methoden voor objectivering van de huidtemperatuur binnen het kader van CRPS-I criteria van belang zijn. Een verschil van 1,5^oC wordt geadviseerd om te differentiëren tussen normale posttraumatische beelden en CRPS-I patiënten.</p> <p>C <i>Karstetter & Sherman 1991, Cooke 1989, 1993, Sherman 1994, Low 1994, Chelimsky 1995, Gulevich 1997, Oerlemans 1999a, Oerlemans 1999b, Oerlemans 1999c, Birklein 2000, 2001, Wasner 2002, Huygen 2002, 2004, Alexander 2012, Perez 2005, Singh & Davis 2006, Schürmann 2007, Goris 2007, Groeneweg 2008, Wesseldijk 2008b, 2008, Krumova 2008, Eberle 2009, Koike 2010, Campero 2010, Hüge 2011b, 2008</i></p>
-----------------	--

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat huidtemperatuurmeting met infrarood thermometers of infrarood thermografie niet als uniek diagnosticum dient te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I. De methodes kunnen wel aangewend worden om temperatuurverschillen te objectiveren.

Diagnostiek inflammatoire response: pijn

Bij de inflammatoire response komen allerlei mediators vrij die nociceptoren prikkelen en bij langdurig bestaan tot centrale sensitivatie kunnen leiden. Klinisch kan dit leiden tot sensibele stoornissen zoals hyperalgesie en allodynie. Quantitative Sensory Testing (QST) wordt toegepast om klinisch de gevonden sensibele afwijkingen te objectiveren. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt in stimulusdrempels en stimulusafhankelijke pijndrempels. Tast- of drukdrempels, met Semmes-Weinstein Pressure (van Eijs et al. 2010; Kemler et al. 2000; Terkelsen et al. 2012) of monofilamenten van Von Frey (Thimineur et al. 1998; Terkelsen et al. 2012) 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. In 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 (Rommel et al. 2001; Drummond & 2006; Knudsen et al. 2011). Deze bevindingen tonen aan dat meerdere centraal-integratieve processen een rol spelen bij CRPS-I. Hetzelfde gold voor warmte- en koudedrempels (Thimineur et al. 1998; Rommel et al. 2001; Freeman et al. 2003; Drummond & Finch 2006; Knudsen et al. 2011). Andere onderzoeken, waarbij de sensorische stoornissen beperkt waren tot binnen het gebied van de aangedane extremiteit, tonen echter geen verschil tussen aangedane en niet-aangedane zijde met betrekking tot warmte- en koudedrempels (Kemler et al. 2000; Tahmouh et al. 2000).

Pijndrempels bij verschillende soorten stimuli, zoals mechanische stimuli (Thimineur et al. 1998; Sieweke et al. 1999; Price et al. 1992; Vaneker et al. 2005; Drummond & Finch 2006; Sethna et al. 2007; Huge et al. 2008; Eberle et al. 2009; Terkelsen et al. 2012; Gierthmühlen et al. 2012) warmte en/of koude stimuli (Sieweke et al. 1999; Kemler et al. 2000; Tahmouh et al. 2000; Price et al. 1992; Drummond & Finch 2006; Huge et al. 2008; Eberle et al. 2009; Gierthmühlen et al. 2012; Kharkar 2012) zijn bij de aangedane extremiteit in vergelijking met de niet-aangedane zijde verschillend.

In de meeste bovengenoemde onderzoeken wordt gebruik gemaakt van een eenmalige (fasisch) stimulustoediening. Vijf onderzoeken gebruiken herhaalde stimuli (summatie), waarbij wind-up gerelateerde hyperalgesie geëvalueerd wordt, en rapporteren eveneens verlaagde drempels (Price et al. 1992; Sieweke et al. 1999; Birklein et al. 2001; Eisenberg et al. 2006; Eberle et al. 2009). Wanneer er summatie optreedt, vertonen de CRPS-I patiënten meer pijn (Price et al. 1992).

Transcutane elektrische stimulatie, als QST stimulus, werd bij CRPS-I gedaan in drie onderzoeken (Eisenberg et al. 2006; Seifert et al. 2009; Vaneker et al. 2005). Met deze vorm van stimulatie wordt vooral de secundaire mechanische allodynie geïnduceerd (Koppert et al. 2001).

De additieve diagnostische waarde van repetitieve stimuli bij QST en elektrische stimuli is voorsnog niet duidelijk. Bij CRPS-I patiënten, bij wie diverse sensorische drempels en pijngerelateerde drempels bepaald kunnen worden, lijkt het een goede methode om klinisch gevonden sensorische stoornissen te objectiveren. Hierbij moet aangetekend worden 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 voorsnog niet is aangetoond. Daarnaast is onderlinge vergelijk bemoeilijkt door het hanteren van verschillende CRPS-I criteria (zie onderstaande tabel).

CRPS-I Criteria	Onderzoeken
Bruehl criteria 1999 (Bruehl et al. 1999)	(Drummond & Finch 2006; Huge et al. 2008; Wesseldijk et al. 2008a; Tahmouh et al. 2000) (Maier et al. 2010; Huge et al. 2011a)
Harden/Bruehl criteria 2005	(Terkelsen et al. 2012)
Harden criteria 2007 (Harden et al. 2007)	(Eberle et al. 2009; Knudsen et al. 2011; Ritz et al. 2011)
Harden criteria Budapest criteria 2010 (Harden et al. 2010)	(Gierthmühlen et al. 2012; Kharkar 2012; Kolb et al. 2012; Alexander et al. 2012)
Merskey criteria 1994 (Merskey, Bogduk, and Taxonomy 1994)	(Kemler et al. 2000; Munts et al. 2011; van Eijs et al. 2010)
Burton criteria 2005 (Burton, Bruehl, and Harden 2005)	
Stanton-Hicks criteria 1995 (Stanton-Hicks et al. 1995)	(Sieweke et al. 1999; Birklein et al. 2001; Sethna et al. 2007; Huge et al. 2008; Seifert et al. 2009)
Veldman criteria 1993 (Veldman et al. 1993)	(Vaneker et al. 2005)
Niet nader gedefinieerde (IASP) criteria	(Price et al. 1992; Thimineur et al. 1998; Eisenberg et al. 2006)

Conclusie Quantitatieve Sensorische Testen (QST)

Niveau 3	<p>De additieve diagnostische waarde van QST-onderzoek 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-I criteria en onderzoek</p> <p>C <i>Price 1992, Thimineur 1998, Sieweke 1999, Birklein 2000, 2001, Kemler 2000, Tahmoush 2000, Vaneker 2005. Drummond & Finch, 2006, Eisenberg 2006, Seifert 2009, Sethna 2007, Huge 2008, Ebeler 2009, Maier 2010, Van Eijs 2010, Knudsen 2011, Ritz 2011, Terkelsen 2012, Gierthmühlen 2012, Kolb 2012, Kharkar 2012</i></p>
-----------------	--

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat Quantitatieve Sensorische Testen (QST) niet als uniek diagnosticum dienen te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I. Wel kan QST worden aangewend om sensorische stoornissen te objectiveren.

Diverse pijnmeetinstrumenten worden in de literatuur gehanteerd om de mate van pijn te beschrijven. De visueel analoge schaal (VAS-pijn) wordt hierbij veelvuldig gehanteerd. Betrouwbaarheid van de VAS-pijn is in verschillende onderzoeken vastgesteld. Met betrekking 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) (Perez et al. 2005). Als referentie in dit onderzoek werd echter bepaling van CRPS-I volgens de criteria van Veldman et al. (1993) genomen. 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 drie maal daagse metingen van de VAS-pijn gedurende één week en een enkelvoudige meting van de VAS-pijn over de voorafgaande week (Forouzanfar et al. 2002). 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) (Perez et al. 2005). 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 10 items die sensorische componenten van pijn beschrijven. De NPS werd onderzocht bij een groep patiënten met neuropathische pijn, waaronder 69 CRPS-I patiënten (Galer & Jensen 1997). De NPS bleek in staat behandelingseffecten te detecteren, en de vier items ('scherp', 'koud', 'gevoelig' en 'jeukend') discrimineerden tussen diagnosegroepen.

Conclusie

Niveau 3	<p>Er is beperkt bewijs voor het nut van het gebruik van de VAS (ernst), de McGill en de NPS (kwaliteit) als diagnosticum bij CRPS-I patienten.</p> <p>C <i>Forouzanfar 2002, Galer & Jensen 1997, Perez 2005</i></p>
-----------------	---

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de McGill pain Questionnaire, de Neuropathic Pain Scale (NPS) (kwaliteit) en de visueel analoge schaal (VAS) niet als diagnosticum dienen te worden toegepast bij de verdenking op CRPS-I. Wel kunnen deze methoden gebruikt worden voor het kwantificeren van de ernst van de pijn.

Motorische functiebeperking extremiteiten

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

Krachtenverlies in de aangedane extremiteit wordt veelvuldig in CRPS-I vastgesteld, waarbij het percentage varieert van 75% tot 99% (Veldman et al. 1993; Harden et al. 1999; Van de Vusse et al. 2003; Atkins et al. 1990; Kozin et al. 1976; Blumberg & Janig 1993; Oerlemans et al. 2000; Schasfoort et al. 2003; Schasfoort et al. 2004). Kwantificering van de fysisch-diagnostisch parameter wordt meestal gedaan met behulp van een sphygmanometer (Atkins et al. 1990) of dynamometer (Veldman et al. 1990; Oerlemans et al. 2000; Schasfoort et al. 2003; Schasfoort et al. 2004). De reproduceerbaarheid van deze methode is onduidelijk.

De waarde van objectivering van krachtenverlies bij CRPS-I is discutabel, omdat deze mede bepaald kan worden door de aanwezigheid van pijn, oedeem of artrotische verschijnselen (Van Hilten et al. 2005).

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, (Horger 1990) hoewel er ook onderzoeken zijn die dit in twijfel trekken (Dijkstra & Geertzen 2001). Bij CRPS-I lijkt de pols en de pink in de vroege fase het meest aangedaan (Oerlemans et al. 1990).

Conclusie

Niveau 3	<p>De waarde van meting van krachtverlies met behulp van een sphygmanometer of dynamometer bij CRPS-I is discutabel, waardoor deze methode vooralsnog ongeschikt is voor kwantificering van fysisch-diagnostisch gevonden krachtverlies bij CRPS-I.</p> <p>C <i>Atkins 1990, Oerlemans 2000, Schasfoort 2003, 2004, Veldman 1993</i></p>
-----------------	--

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat het meten van krachtverlies met behulp van een sphygmanometer of dynamometer niet als diagnosticum dient te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I. Wel kunnen deze methoden gebruikt worden om krachtenverlies te kwantificeren.

Conclusie

Niveau 3	Door het ontbreken van éénduidige 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>C Dijkstra & Geertzen 2001, Horger 1990, Oerlemans 1999</i>
-----------------	---

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat meting van bewegingsbeperking met behulp van een goniometer niet als diagnosticum dienen te worden toegepast bij de verdenking op CRPS-I. Wel kan deze methode worden aangewend om bewegingsbeperking te kwantificeren.

Compound scores

Aangezien CRPS-I gekarakteriseerd wordt 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, (Oerlemans et al. 1998; Perez et al. 2003) waarin de meting van pijn (VAS en McGill), temperatuur (Infrarood thermografie), volumeverschil (waterverplaatsingsvolumeters) en actieve bewegingsuitslag (universele goniometers) worden gecombineerd tot één enkelvoudige score. In Eén onderzoek liet de SSN een lage sensitiviteit (0.35) en een hoge specificiteit zien (0.98), waarbij de Veldman criteria als referentiewaarde werden gebruikt (Perez et al. 2005). 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 (Perez et al. 2003). Er werd een samenhang gevonden tussen de ernst van de klacht en de hoogte van de SSN score. Ook vond verandering in de SSN score 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. 1993) van de bovenste extremiteit (Oerlemans et al. 1998).

Conclusie

Niveau 3	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 score gebruikt worden voor de beschrijving van CRPS-I op stoornisniveau. <i>C Oerlemans 1998, Perez 2003</i>
-----------------	--

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat objectivering van de mate voor de 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.

Diagnostiek inflammatoire response: beeldvormende (functionele) technieken

Een aantal onderzoeken heeft bij CRPS-I de waarde van (functionele) beeldvormende technieken in het kader van aspecten van de inflammatoire response bestudeerd zoals: MRI aangedane extremiteit (Koch et al. 1991; Schweitzer et al. 1995; Graif et al. 1998; Schimmerl et al. 1991; Schürmann et al. 2007), leucocytenscan, (Tan et al. 2005) Indium-111 gelabeld aspecifiek polyclonaal immuunoglobuline G (Oyen et al. 1993) en NMR-spectrografie (Heerschap et al. 1993).

MRI van de aangedane extremiteit werd in vier onderzoeken geëvalueerd. In deze onderzoeken was geen controlegroep aanwezig, waren niet-reproduceerbare beoordeling criteria gebruikt en was het behalve in een onderzoek (Schürmann et al. 2007) onduidelijk welke CRPS-I criteria werden gebruikt (Koch et al. 1991; Schweitzer et al. 1995; Graif et al. 1998; Schimmerl et al. 1991). In een onderzoek waren overigens lage sensitiviteit/specificiteit percentages vermeld, zonder dat er een gouden standaard of referentietest in het onderzoek was meegenomen (Koch et al. 1991).

In een onderzoek van 9 CRPS-I patiënten (Veldman criteria) werd met een leucocytenscan, in vergelijking met gezonde proefpersonen, een significante accumulatie van leukocyten in de aangedane extremiteit vastgesteld (Tan et al. 2005). Ook scintigrafie met Indium-111 gelabeld aspecifiek polyclonaal immuunoglobuline G (In-111-IgG), om de vasculaire permeabiliteit bij de ontstekingsreactie te bestuderen, vertoonde bij 19 CRPS-I patiënten een relatie met de duur van de aandoening (Oyen et al. 1993).

NMR-spectrografie van de spieren liet in een onderzoek van 11 CRPS-I patiënten een verminderde zuurstofbeschikbaarheid in de aangedane extremiteit en deze was normaal in de niet-aangedane extremiteit (Heerschap et al. 1993).

Conclusie Diagnostiek inflammatoire response: beeldvormende (functionele) technieken

Niveau 3	De additieve diagnostische waarde van MRI, leucocytenscan, NMR-spectrografie en scintigrafie met radio-actiefgelabelde stoffen in het kader van de inflammatoire response van de aangedane extremiteit bij CRPS-I patiënten is niet aangetoond. <i>C Koch 1991, Schweitzer 1995, Graif 1998, Schimmerl 1991, Tan 2005, Heerschap 1993, Schurmann 2007</i>
-----------------	--

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat MRI, leucocytenscan, NMR-spectrografie en scintigrafie met radio-actiefgelabelde stoffen in het kader van de inflammatoire response van de aangedane extremiteit dienen niet als diagnosticum te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I, tenzij een andere diagnose wordt vermoed die met behulp van deze technieken kan worden aangetoond.

Diagnostiek inflammatoire response: ossale pathologie

Neurogene inflammatie bij CRPS-I wordt gekenmerkt door lokale afgifte van pro-inflammatoire cytokines en neuropeptiden aan de uiteinden van zenuwvezels van primair afferente neuronen (Birklein 2005). Deze neuropeptiden, zoals CGRP, substance P en bradykinine, leiden tot toename van plasma-extravasatie en vasodilatatie (Birklein and Schmelz 2008). Bij de inflammatoire response komen stoffen vrij, zoals nitric oxide (NO) (Groeneweg et al. 2006; Alexander et al. 2007), endothelin-1 (ET-1) (Munts et al. 2008; Groeneweg et al. 2006), prostaglandine PGE₂ (Huygen et al. 2002) en serotonine (5-HT) (Wesseldijk et al. 2008), die tot vasodilatatie of vasoconstrictie kunnen leiden. Hiernaast speelt de autonome dysregulatie mogelijk een rol bij lokale vasculaire tonus (Schürmann et al. 2000). Substance P en TNF- α , die bij de inflammatoire response vrijkomen, activeren de lokale osteoclastische activiteit (Goto et al. 1998; Leitha et al. 1996). Binnen dit kader is veel onderzoek gedaan bij CRPS-I patiënten naar de diagnostische waarde van de Drie Fase Botscan (DFBS). In de eerste fase wordt de bloedflow geëvalueerd, de tweede fase is kenmerkend voor de vascularisatie in het gebied (bloedpoolfase) en de derde fase richt zich op de botaanmaak en afbraak (osteoporosis).

Toegenomen bloedflow in de aangedane extremiteit samen met een toegenomen diffuse activiteit in de "bloedpoolfase" en een toegenomen peri-artculaire up-take in de late statische (delayed) fase van de DFBS worden verondersteld pathognomisch te zijn voor CRPS-I (Intenzo et al. 1989; Kozin et al. 1981). Een Vijf Fase Botscan werd gebruikt in twee kleine onderzoeken, waarbij onduidelijk was wat de toegevoegde waarde van de twee additionele fase is (Leitha et al. 1996; Leitha, Staudenherz, et al. 1996). Deze methode is in latere onderzoeken nooit gedupliceerd bij CRPS-I patiënten.

Inter-observer variabiliteit van de DFBS, laat kappa waarden van .50 tot .65 zien, voor een eindiagnose gebaseerd op bevindingen van alle verschillende fasen van de DFBS. Kappawaarden voor de afzonderlijke fasen van de DFBS zijn niet voorhanden (O'Donoghue et al. 1993). Gegevens over intra-observer agreement bij DFBS zijn niet bekend. Indium-111-IgG scans werd beschreven in een onderzoek, (Oyen et al. 1993) en zou beter zijn dan DFBS. Geen enkele onderzoek evalueert DFBS en Indium-111-IgG scans gelijktijdig bij CRPS-I. Een groot aantal onderzoeken heeft bij CRPS-I patiënten DFBS als additionele diagnostische methode onderzocht (Atkins et al. 1993; Holder & Mackinnon 1984; Intenzo et al. 1989; Kozin et al. 1981; Werner et al. 1989; G. W. Lee and Weeks 1995; Todorović-Tirnanić et al. 1995; Steinert & Hahn 1996; Moriwaki et al. 1997; Intenzo, Kim, & Capuzzi 2005; Lin et al. 2010; Moon et al. 2012; Nitzsche 2011; O'Donoghue et al. 1993; Okudan et al. 2005; Pankaj et al. 2006; S. G. Park et al. 2007; Pennekamp et al, 2011; Schürmann et al. 2007; Wüppenhorst et al. 2010).

Data over specificiteit en sensitiviteit van DFBS worden in vele onderzoeken vermeld (Holder & Mackinnon 1984; Werner et al. 1989; O'Donoghue et al. 1993; Todorović-Tirnanić et al. 1995; Steinert & Hahn 1996; Okudan et al. 2005; Pankaj et al. 2006; S. G. Park et al. 2007; Schürmann et al. 2007; Wüppenhorst et al. 2010; Moon et al. 2012). Geen van de onderzoeken betreft een referentietest als gouden standaard in hun onderzoek. In een meta-analyse van DFBS bij CRPS-I patiënten werd geconcludeerd dat een positieve DFBS niet specifiek is voor de diagnose CRPS-I (Ringer et al. 2012).

Röntgenologische afwijkingen van de aangedane extremiteit bij CRPS-I, zoals diffuse osteoporose en vlekkerige demineralisatie, vooral in de peri-articulaire regionen, gecombineerd met een subperiostale botresorptie, werd in een klein aantal onderzoeken onderzocht (Plewes 1956; Kozin et al. 1981; Holder & Mackinnon 1984; Bickerstaff et al. 1991; Bickerstaff et al. 1993; Sarangi et al. 1993; Todorović-Tirnanić et al. 1995; Rommel et al. 1995; Moriwaki et al. 1997; Gradl et al. 2003; Schürmann et al. 2007).

Een beperkt aantal onderzoeken vermeldt data over specificiteit en sensitiviteit (Todorović-Tirnanić et al. 1995; Bickerstaff et al. 1991; Gradl et al. 2003; Schürmann et al. 2007).

Op grond van de lage sensitiviteit in drie onderzoeken, (Todorović-Tirnanić et al. 1995; Gradl et al. 2003; Schürmann et al. 2007) het beperkt aantal onderzoeken met tevens nog methodologische tekortkomingen, zoals onduidelijke CRPS-I criteria, en het ontbreken van referentietesten als gouden standaard, het ontbreken van aangetoonde reproduceerbaarheid, kan het onderscheidend vermogen en/of de additieve diagnostische waarde van kwalitatief beoordelen naar botafwijkingen bij röntgenfoto's van CRPS-I patiënten niet worden aangetoond. Osteoporose bij CRPS-I patiënten werd in een klein aantal onderzoeken geobjectiveerd met botdensiteitmetingen, waarvan bij geen van de onderzoeken data beschikbaar waren over sensitiviteit en specificiteit (Sarangi et al. 1993; Chapurlat et al. 1996; Otake et al. 1998; Müller et al. 2000; Kumar et al. 2001; Karacan et al. 2004; Simm et al. 2010).

In een prospectief onderzoek van 60 tibiafracturen (Sarangi et al. 1993) ontwikkelden 18 patiënten een CRPS-I, waarbij een significante verlaagde botdichtheid werd gevonden in vergelijking met de groep patiënten die geen dystrofie ontwikkelde. Bij dit onderzoek waren geen CRPS-I criteria gedefinieerd. De diagnostische waarde van botdichtheidmetingen kon in een cross-sectioneel onderzoek niet worden aangetoond (Chapurlat et al. 1996).

Op grond van een beperkt aantal onderzoeken en methodologische tekortkomingen, zoals onduidelijke CRPS-I criteria, grote spreiding ziekteduur en het ontbreken van sensitiviteit- en specificiteitsdata kan het onderscheidend vermogen en/of additieve diagnostische waarde van het meten van botdichtheid bij CRPS-I patiënten niet worden aangetoond. In een onderzoek werd bij 5 CRPS-I patiënten SPECT gebruikt om subperiostale botresorptie te evalueren, waarbij geen voordeel van deze methode wordt aangetoond (Kim et al. 2003).

Conclusie Diagnostiek inflammatoire response: ossale pathologie, beeldvormende technieken Drie-Fase-Botscan

Niveau 3	<p>De additieve diagnostische waarde van drie-fase-botscans bij CRPS-I patiënten is niet aangetoond.</p> <p>C <i>Atkins 1993, Holder & Mackinnon 1984, Intenzo 1989, Kozin 1981, Werner 1989, Lee & Weeks 1995, Todorović-Tirnanić 1995, Steinert & Hahn 1996, Moriwaki 1997, Intenzo 2005, Lin 2010, Moon 2012, Nietzsche 2011, O'Donoghue 1993, Okudan 2005, Pankaj 2006, Park 2007, Pennekamp 2011, Schürmann 2007, Wüppenhorst 2010, Ringer 2012</i></p>
-----------------	--

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de drie-fase-botscan niet als diagnosticum dient te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I, tenzij een andere diagnose wordt vermoed die met behulp van deze techniek kan worden aangetoond.

Conclusie Diagnostiek inflammatoire response: ossale pathologie, beeldvormende technieken röntgen

Niveau 3	<p>De additieve diagnostische waarde van het kwalitatief beoordelen naar botafwijkingen bij röntgenfoto's van CRPS-I patiënten kon niet worden aangetoond.</p> <p>C <i>Plewes 1956, Kozin 1981, Holder & Mackinnon 1984, Bickerstaff 1991-1993, Sarangi 1993, Todorović-Tirnanić 1995, Rommel 1995, Moriwaki 1997, Gradl 2003, Schürmann 2007</i></p>
-----------------	---

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat röntgendiagnostiek naar ossale afwijkingen van de aangedane extremiteit niet als diagnosticum dient te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I, tenzij een andere diagnose wordt vermoed die met behulp van deze techniek kan worden aangetoond.

Conclusie Diagnostiek inflammatoire response: ossale pathologie beeldvormende technieken botdichtheid

Niveau 3	<p>De additieve diagnostische waarde van botdichtheidmetingen bij CRPS-I patiënten is niet aangetoond.</p> <p>C <i>Sarangi 1993, Chapurlat 1996, Otake 1998, Müller 2000, Kumar 2001, Karacan 2004, Simm 2010</i></p>
-----------------	---

Aanbeveling

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

Vasomotore dysfunctie

De precieze relatie tussen de abnormale inflammatoire response en de vasomotore dysfunctie is nog onduidelijk, waarbij waarschijnlijk meerdere perifere en centrale neurogene mechanismen betrokken zijn. Bij CRPS-I wordt vasomotore dysfunctie gekenmerkt door toename van oedeem, verhoogde zweetsecretie temperatuur in de acute fase en verlaagd in de chronische fase, wat wijst een verandering van de activiteit in centraal gelokaliseerde vasoconstrictieve neuronen tijdens het beloop van de aandoening (Marinus et al. 2011). In de acute fase van CRPS-I leidt inhibitie van sympathische vasoconstrictor activiteit, met als

gevolg vasodilatatie (Wasner 2010). Dit wordt bevestigd door lage norepinephrine en neuropeptide Y concentraties in veneus bloed van de aangedane extremiteit van CRPS-I patiënten in de acute fase (Drummond et al. 1991; Drummond et al. 1994). De inflammatoire response in de acute fase tot perifere sensitatie de C-vezels met als gevolg een triple-response van Lewis. De afferentie van de C-vezels naar centraal leidt tot pijn en antidroom tot afgifte van CGRP en substance P, resulterend in een vasodilatatie (Wasner 2010). Het neuropeptide CGRP leidt tevens tot een verhoogde zweetsecretie, met als gevolg hyperhydrosis bij CRPS-I patiënten (Schlereth et al. 2006). In de chronisch fase van CRPS-I, waarbij verondersteld wordt dat de sympathische efferentie intact is, (Bossut et al. 1996) leidt hypersensitiviteit van α -adrenoceptoren tot vasoconstrictie, met als gevolg een koude extremiteit. Het sympathische zenuwstelsel draagt tevens toe aan het ontstaan van pijn. Perifere nociceptoren worden overgevoelig voor catecholaminen (Drummond 2009) met als gevolg dat de norepinephrine, via afgifte van de sympathische zenuwvezels, de gesensitiseerde afferente C-vezels stimuleren. Deze sympathisch-afferente koppeling voor de theoretische basis voor sympathisch gemedieerde pijn (Schattschneider et al. 2006; Gibbs et al. 2008). Binnen dit theoretisch geschetste kader is bij CRPS-I onderzoek gedaan naar sympathische functietesten bij vasomotore dysfunctie vooral voor wat betreft zweetproductie en lokale bloedcirculatie.

Diagnostiek vasomotore dysfunctie: sympathische functietesten

Perifere vasoconstrictie reflex

De meest gebruikte methode om de bloedcirculatie in de aangedane extremiteit te evalueren is de Laser Doppler Fluxmetrie. Daarnaast wordt tevens gebruik gemaakt van de $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HSA (humaan serum albumine) dynamisch vaatonderzoek, (Blockx and Driessens 1991) Computer-Assisted Veneuze Stuwung Plethysmografie (Schürmann et al. 1999).

Flow-gemedieerde vasodilatatie (FMD), (Duman et al. 2008) venoarteriolar reflex (VAR), (Dayan et al. 2008) en venoarteriolar-myogenic reflexen (VMR) (Dayan et al. 2008) werden in twee kleine onderzoeken gedaan om de vaat endotheelfunctie te evalueren voor en na arteriële afsluiting van de aangedane en niet-aangedane extremiteit. Hierbij werd bij FMD geen links/rechts verschil gevonden (Duman et al. 2008) en bij VAR en VMD wel een links/rechts verschil gevonden (Dayan et al. 2008). In de meeste onderzoeken worden Laser Doppler Fluxmetrie gecombineerd met diverse stimuli om de vasoconstrictierespons te evalueren (Low et al. 1983; Bej & Schwartzman 1991; Cooke et al. 1993; Low et al. 1994; Kurvers et al. 1994; Kurvers et al. 1995a; Kurvers et al. 1995b; Kurvers et al. 1996; Schürmann et al. 1999; Schürmann et al. 2000; Drummond et al. 2001; Wasner et al. 2001; Weber et al. 2001; Birklein et al. 2001; Gorodkin et al. 2004; Eberle et al. 2010). Zestien onderzoeken konden worden geïdentificeerd. Bij 8 onderzoeken waren er steeds verschillende inclusiecriteria gehanteerd en acht onderzoeken vermeldden geen of vaag omschreven inclusiecriteria. Ritmische huiddoorbloeding werd wel bij gezonde proefpersonen, maar niet bij patiënten met CRPS-I gezien (Bej & Schwartzman 1991). Opvallend in één onderzoek was de bevinding van een verminderde vasoconstrictieresponse in de niet-aangedane zijde (Schürmann et al. 2000).

De bevinding dat ook een normale vasoconstrictorresponse, gemeten met Laser Doppler Fluxmetrie, werd gezien bij posttraumatische patiënten zonder tekenen van CRPS-I, opent

mogelijkheden van deze methode als diagnosticum (Birklein et al. 2001; Schürmann et al. 1999).

Lokale spierdoorbloeding en hemoglobine-oxigenatie werden in de aangedane en niet-aangedane extremiteit geëvalueerd met transcutane infraroodspectroscopie onder verschillende condities en waarbij geen afwijkingen in de spieren van aangedane extremiteit met betrekking tot de zuurstofvoorziening werd vastgesteld (Brunnekreef et al. 2009). Transcutane zuurstofspanning werd in een ander onderzoek gemeten bij dertig hemiplegiepatiënten en niet nader omschreven controlegroep van achttien subjecten, waarbij geen goede reproduceerbaarheid van de methode kon worden vastgesteld (Daviet et al. 2004).

Systemische vasomotore dysfunctie werd onderzocht in vijf onderzoeken (Schulze & Troeger 2010; Smith et al. 2011; Terkelsen et al. 2012; Meier et al. 2006; Schattschneider et al. 2006). Een onderzoek betrof het effect van de tilttafel test bij 20 adolescenten met CRPS-I, 55 gezonde adolescente vrijwilligers en eenentwintig adolescenten met het posturale orthostatische tachycardie syndroom (POTS) (Meier et al. 2006). De hartfrequentie bij CRPS-I in de acute fase nam significant toe in vergelijking met gezonde proefpersonen en POTS. Deze bevinden waren bevestigd bij volwassen CRPS-I patiënten in de acute fase (Schulze & Troeger 2010; Smith et al. 2011; Terkelsen et al. 2012) en in de chronische fase (Terkelsen et al. 2012). Deze bevinden wijzen in de richting dat er bij CRPS-I sprake kan zijn van een generaliseerde vasomotore dysfunctie.

Op grond van methodologische tekortkomingen, zoals onduidelijke CRPS-I criteria, grote spreiding ziekteduur en het ontbreken van sensitiviteit- en specificiteitsdata is vooralsnog 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 Diagnostiek vasomotore dysfunctie, Sympathische functietesten

Niveau 3	De additieve diagnostische waarde van Laser Doppler Fluxmetrie en Computer-Assisted Veneuze Stuwing Plethysmografie bij CRPS-I patiënten is niet aangetoond. <i>C Low 1983, 1994, Bej & Schwartzman 1991, Cooke 1993, Kurvers 1994, 1995a, 1995b, 1996, Schürmann 1999, 2000, Drummond 2001, Wasner 2001, Weber 2001, Birklein 2004, Eberle 2010, Schulz & Troeger 2010, Smith 2011, Terkelsen 2012, Meier 2006, Schattschneider 2006, Brunnekreef 2009</i>
-----------------	--

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat Laser Doppler Fluxmetrie en Computer-Assisted Veneuze Stuwing Plethysmografie niet als diagnosticum dienen te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I, tenzij een andere diagnose wordt vermoed die met behulp van deze technieken kan worden aangetoond.

Sudomotorre functietesten

Bij CRPS-I kan de sympathische functie middels de zweetsecretie kwalitatief bepaald worden door het meten van de huidpotentiaal (Cronin et al. 1982; Knezevic & Bajada 1985). Echter, van deze methode zijn geen onderzoeken geïdentificeerd waarbij 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 bestudeerd worden door beïnvloeding van een axon reflex door lokaal carbachol aan te brengen (quantitative sudomotor axon reflex test (QSART)) (zie evidence tabel Sudomotorre Testen).

De RSO kan aan de aangedane zijde en niet-aangedane zijde zowel toegenomen (Birklein et al. 2001; Sandroni et al. 1998) als verminderd zijn (Low et al. 1994) of geen verschil tonen (Birklein et al. 1997). Van RSO bij CRPS-I zijn geen onderzoeken voorhanden over sensitiviteit en specificiteit.

Bij CRPS-I is de zweetrespons significant verhoogd zowel bij de TST (Birklein et al. 2001; Birklein et al. 1998; Birklein et al. 1999) als bij de QSART (Birklein et al. 1997; Sandroni et al. 1998; Arunodaya & Taly 1995). De latentietijd waarbij de zweetresponse bij de TST en de QSART optreedt, is bij de aangedane zijde van CRPS-I patiënten verlengd (Birklein et al. 1997). Dat de ziekteduur 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 (Birklein et al. 1999).

Slechts één onderzoek vermeldt gegevens over specificiteit, waarbij de combinatie van een toegenomen RSO en de verlaagde QSART specificiteit van 98% liet zien (Chelimsky et al. 1995). Echter, dit onderzoek was retrospectief van opzet, waarbij tevens onduidelijke inclusiecriteria waren gebruikt en geen gegevens over de sensitiviteit werden vermeld.

Conclusie Diagnostiek vasomotorre dysfunctie, Sudomotorre functietesten

Niveau 3	<p>De additieve diagnostische waarde van Resting Sweat Output, Thermoregulatory Sweat Test en Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test bij CRPS-I patiënten is niet aangetoond. Deze methoden kunnen wel van belang zijn voor kwantificering van sympathische dysregulatie binnen het kader van CRPS-I criteria.</p> <p><i>C Birklein 2001, 1999, 1998, 1997, Sandroni 1998, Low 1994, Arunodaya & Taly 1995, Chelimsky 1995, Cronin 1982, Knezevic & Bajada 1985</i></p>
-----------------	--

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat Resting Sweat Output, Thermoregulatory Sweat Test en Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test niet als diagnosticum dienen te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I, tenzij een andere diagnose wordt vermoed die met behulp van deze technieken kan worden aangetoond.

Sympathische huidresponse

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 (Knezevic & Bajada 1985). Standaardisatie van de methode en interpretatie is één van de problemen van deze methode (Arunodaya & Taly 1995). Percentages van een afwijkende SSR variëren sterk vanaf 0% (Figuerola et al. 2002; Mailis et al. 1997; Bolel et al. 2006; Pankaj et al. 2006) tot in de richting van 100% (Clinchot & Lorch 1996; Rommel et al. 1995; Chan et al. 2000; Selçuk et al. 2006), waarbij aangetekend moet worden dat het om zeer kleine onderzoekspopulaties ($n < 10$) gaat. Al eerder genoemd gebrek aan standaardisatie en interpretatie, maakt deze methode ongeschikt voor routine diagnostiek bij verdenking op CRPS-I.

Conclusie Diagnostiek vasomotore dysfunctie, Sympathische huidresponse

Niveau 3	<p>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-I criteria.</p> <p>C <i>Knezevic & Bajada 1985, Arunodaya & Taly 1995, Figuerola 2002, Mailis 1997, Bolel 2006, Pankaj 2006, Clinchot & Lorch 1996, Rommel 1995, Chan 2000, Selçuk 2006</i></p>
-----------------	---

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat meting van de sympathische huidrespons niet als diagnosticum dient te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I. Wel kan deze methode worden toegepast om perifere zenuwletsels te kwantificeren indien dit wordt vermoed.

Maladaptieve neuroplasticiteit

Bij CRPS-I is zowel het perifere als centrale zenuwstelsel betrokken, waarbij respectievelijk perifere sensitatie (Reichling & Levine 2009) en centrale sensitatie (Woolf & Thompson 1991) een grote rol spelen. Disinhiberende descenderende baansystemen en/of faciliterende ascenderende baansystemen onderhouden deze centrale sensitatie (Vera-Portocarrero et al. 2006). Bij CRPS-I leidt deze centrale sensitatie tot symptomen zoals hyperalgesie en allodynie (Sieweke et al. 1999). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat inflammatoire cytokines, die de perifere nociceptoren stimuleren, tot langdurige perifere sensitatie leiden (hyperalgesic priming) (Reichling & Levine 2009), die mogelijk het chronische karakter van de pijn bij CRPS-I kunnen verklaren. Bij dit fenomeen van 'hyperalgesic priming' heeft de isovorm van proteïne kinase C een belangrijke rol (Parada et al. 2003). Bovengenoemde mechanismen komen ook bij andere aandoeningen voor, zoals neuropathische pijn bij diabetische polyneuropathie, echter onduidelijk is waarom bij CRPS-I de drie belangrijkste mechanismen, de abnormale inflammatoire, de vasomotore dysfunctie en de maladaptieve neuroplasticiteit, zulke extreme vormen aanneemt in het klinische beeld.

Omdat de pijn CRPS-I heeft een neuropathisch karakter heeft, werd er verondersteld dat het een primaire aandoening van het perifere zenuwstelsel is (Oaklander & Fields 2009).

Onderzoeken met zenuwgeleidingsonderzoek bij CRPS-I vermelden geen consistente aanwijzingen voor een polyneuropathie zien (Drory & Korczyn 1995; Bruehl et al. 1999; Rommel et al. 2001; Verdugo & Ochoa 2000).

Ook spierbiopten bij CRPS-I patiënten lieten geen aanwijzingen zien die specifiek waren voor een polyneuropathie (van der Laan et al. 1998; Hulsman et al. 2009; Tan et al. 2011; Tan et al. 2012).

Dunne vezel neuropathie werd bij twee kleine onderzoeken (18 en 8 patiënten) verondersteld als primaire oorzaak voor CRPS-I (Oaklander et al. 2006; van der Laan et al. 1998). Echter, twee andere onderzoeken (Kharkar 2012; Drummond et al. 1996) konden deze bevindingen niet bevestigen en concludeerden dat bij CRPS-I dunne vezelneuropathie niet de primair oorzaak is.

Centrale mechanismen spelen bij de symptomatologie van CRPS-I, zoals pijn, motorische stoornissen, lichaamsschemastoornissen en cognitieve stoornissen een belangrijke rol (Marinus et al. 2011). fMRI-onderzoeken laten zien dat bij CRPS-I patiënten hersengebieden, die gerelateerd zijn aan pijn (somatosensorische cortex, insula, frontale cortex en anterior gyrus cinguli), een verhoogde activiteit vertonen (Maihöfner et al. 2005). Andere onderzoekstechnieken zoals transcraniële magneet stimulatie (TMS) (Pleger et al. 2004), magnetoencefalografie MEP en positron emissie tomografie (PET)-onderzoeken (Klega et al. 2010), single photon emission computed tomography (SPECT) (Lin et al. 2010) wijzen in de richting van een centrale maladaptieve neuroplasticiteit bij CRPS-I.

Ook maladaptieve neuroplasticiteit bij CRPS-I, aangetoond met fMRI en TMS, beïnvloedt ook hogere corticale functies zoals stoornissen in het lichaamsschema (Acerra & Moseley 2005; Förderreuther et al. 2004; Maihöfner et al. 2006; Lewis et al. 2007; Gay et al. 2007; Lewis et al. 2010; Bailey et al. 2012; Reinersmann et al. 2011; Lewis & Schweinhardt 2012; Reiswich et al. 2012). Symptomatologie zoals neglect (Giesen et al. 1994; Frettlöh et al. 2006; Kolb et al. 2012) en stoornissen bij lokalisatie van tactiele huidprikkels (Moseley, Gallace, and Spence 2009) illustreren deze veranderde neuroplasticiteit bij CRPS-I.

Bij CRPS-I treden motorische stoornissen op in de vorm van tremor (Agrawal et al. 2009; Van Hilten 2010) myoclonie (Agrawal et al. 2009; Van Hilten 2010), en dystonie (Birklein et al. 2000; Edwards et al. 2011; Irwin & Schwartzman 2011; Van Rijn et al. 2007; Schilder et al. 2012). Deze motorische stoornissen treden na de acute fase met een vrij interval op, waardoor een relatie met de inflammatoire response onwaarschijnlijk is (Van Rijn et al. 2007). De oorzaak van de tremor, dystonie en myoclonie bij CRPS-I is onbekend, maar er zijn aanwijzingen dat deze meer centraal spinaal is gelokaliseerd (Munts et al. 2009; Van Rijn et al. 2009). Een gestoorde proprioceptieve input kan mede een oorzaak van de motorische stoornissen bij CRPS-I zijn (Maihöfner & DeCol 2007; Mugge et al. 2012). Electromyografische onderzoeken bij CRPS-I patiënten objectiveerden de myoclonie bij CRPS-I patiënten, die onderscheiden konden worden van andere vormen van myoclonie (Munts et al. 2008).

Centrale sensitisatie kan ook aanwezig zijn in hersenlokalisaties (amygdala, prefrontale cortex, anterior gyrus cinguli), die betrokken zijn bij cognitie en de emotionele aspecten van pijn (angst) (Fu et al. 2008; Pedersen et al. 2007; Marinus et al. 2011).

Diagnostiek maladaptieve neuroplasticiteit: beeldvormende functietechnieken sMRI, fMRI, PET , SPECT

Nieuwe beeldvormende technieken zoals structurele MRI (sMRI) (Baliki et al. 2011; Geha et al. 2008), functionele MRI (fMRI), (Apkarian et al. 2001; Grachev et al. 2002; Becerra et al. 2009; Freund et al. 2011; Freund et al. 2010; Gieteling et al. 2008; Gustin et al. 2010; Lebel et al. 2008; Maihöfner et al, 2010; Maihöfner et al. 2007; Maihöfner et al. 2006; Maihöfner et al. 2005; Pleger et al. 2006; Pleger et al. 2005; Schwenkreis et al. 2009; Vartiainen et al. 2008) Positron emissie tomografie (PET) (Shiraishi et al. 2006; Iadarola et al. 1995; Klega et al. 2010) en single photon emissie tomografie (SPECT) (Fukumoto et al. 1999; Ushida et al. 2010; Wu et al. 2006) zijn eerder bedoeld om meer inzicht te verkrijgen in de pathofysiologie dan dat zij een bijdrage leveren aan de diagnostiek van CRPS-I.

Conclusie Diagnostiek maladaptieve neuroplasticiteit, beeldvormende functietechnieken

Niveau 3	De additieve diagnostische waarde van sMRI, fMRI, PET-scan en SPECT bij CRPS-I patiënten is niet aangetoond. C <i>Shiraishi 2006, Iadarola 1995, Klega 2010, Baliki 2011, Geha 2008, Fukumoto 1999, Ushida 2010, Wu 2006, Apkarian 2001, Grachev 2002, Becerra 2009, Freund 2011, 2010, Gieteling 2008, Gustin 2010, Lebel 2008, Maihöfner 2010, 2007, 2006, 2005, Pleger 2006, 2005, Schwenkreis 2009, Vartiainen 2008</i>
-----------------	--

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat sMRI, fMRI, PET en SPECT niet als diagnosticum dienen te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I, tenzij een andere diagnose wordt vermoed die met behulp van deze technieken kan worden aangetoond.

Diagnostiek maladaptieve neuroplasticiteit: neurofysiologie

Zenuwgeleiding

Zenuwgeleidingsonderzoek in CRPS-I is essentieel om te differentiëren tussen CRPS-I en CRPS-II. Slechts enkele onderzoeken bij CRPS-I hebben zenuwgeleidingsonderzoek uitgevoerd (Drory & Korczyn 1995; Bruehl et al. 1999; Rommel et al. 2001; Verdugo & Ochoa 2000). In een onderzoek (Rommel et al. 2001) werd in 16 van de 35 patiënten een gestoorde zenuwgeleiding gevonden waarvan 10 in een perifere zenuw en zes meerdere perifere zenuwen. Bij acht patiënten, die voldeden aan de criteria CRPS-I, werden bij zenuwgeleidingsonderzoek discrete afwijken 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 verondersteld worden (Rommel et al. 2005).

Een onderzoek gebruikte EMG bij het onderzoek van myoclonie bij CRPS-I en kon deze onderscheiden van een ander vorm van myoclonie (Van de Beek et al. 2002; Munts et al. 2008).

SomatoSensorische Evoked Response

SomatoSensorische Evoked Response (SSEP) evalueert het gehele somatosensorische traject van perifere zenuw tot aan de cerebrale cortex. Zowel normale SSEP's (van de Beek, Vein, et al. 2002; Van Rijn et al. 2009) als afwijkende SSEP's (Procacci et al. 1979; McCabe et al. 2003; Rommel et al. 2001; Verdugo & Ochoa 2000; Hyman et al. 1991; Lenz et al. 2011) 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 van CRPS-I, worden afwijkende SSEP's geregistreerd. SSEP is bij CRPS-I patiënten geïndiceerd wanneer een centrale disfunctie, op basis van het neurologisch onderzoek, vermoed wordt en moet, bij afwijkende resultaten, tot nader onderzoek leiden (MRI-cerebrum).

Ander neurofysiologisch corticaal onderzoek

Verschillende andere modaliteiten van neurofysiologisch onderzoek, zoals transcraniële magnetische stimulatie (TMS), (Van de Beek et al. 2002; Schwenkreis et al. 2003; Eisenberg et al. 2005; Krause et al. 2006a; Krause et al. 2006b; Avanzino et al. 2008) H-reflex, (Van de Beek et al. 2002) polysomnografie (Van de Beek et al. 2002) magnetische encephalografie (MEG), (Maihöfner et al. 2003; Krause et al. 2005; Larbig et al. 2006; Kirveskari et al. 2010; Walton et al. 2010) zijn vooral gedaan in het kader van onderzoek naar verschillende aspecten de maladaptieve corticale neuroplasticiteit en hebben, gezien het zeer kleine aantal onderzoeken per onderzoeksmodaliteit, nog geen plaats in routinematige diagnostiek bij CRPS-I.

Conclusie: Diagnostiek maladaptieve neuroplasticiteit, neurofysiologie

Niveau 3	<p>Electromyografie (EMG), zenuwgeleidingsonderzoek en Somato Sensory Evoked Response (SSEP) kunnen van aanvullende waarde zijn om een zenuwlaesie c.q. CZS-dysfunctie aan te tonen.</p> <p>De diagnostische waarde van EMG, zenuwgeleidingsonderzoek, SSEP, transcraniële magnetische stimulatie (TMS), magnetische encephalografie (MEG), H-reflex en polysomnografie is voor diagnostiek van CRPS-I nog niet aangetoond.</p> <p><i>C Drory & Korczyn 1995, Bruehl 1999, Rommel 2001, Verdugo & Ochoa 2000, Van de Beek 2002, Munts 2008, Van Rijn 2009, Procacci 1979, McCabe 2003, Hyman 1991, Lenz 2011, Schwenkreis 2003, Eisenberg 2005, Krause 2005, 2006a, 2006b, Avanzino 2008, Maihofner 2003, Larbig 2006, Kirveskari 2010, Walton 2010</i></p>
-----------------	---

Overige overwegingen:

Indien er twijfel is over de diagnose CRPS type I of CRPS type 2 wordt bij voorkeur een neuroloog geconsulteerd.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat electromyografie, zenuwgeleidingsonderzoek, SSEP, transcraniële magnetische stimulatie (TMS), magnetische encephalografie (MEG), H-reflex en polysomnografie niet als diagnosticum dienen te worden toegepast bij verdenking op CRPS-I. Electromyografie (EMG), zenuwgeleidingsonderzoek en Somato Sensory Evoked Response (SSEP) kunnen wel gebruikt worden om een zenuwlaesie (bij verdenking op CRPS-II) of centraal zenuwstelsel dysfunctie aan te tonen indien dit wordt vermoed.

Samenvattende Conclusie Pathofysiologie en Aanvullende Diagnostiek bij CRPS-I

Hoewel veel onderzoek is gedaan naar de drie verschillende aspecten van pathofysiologische mechanismen bij CRPS-I (abnormale inflammatoire response, vasomotore dysfunctie, maladaptieve neuroplasticiteit) blijft CRPS-I een puur klinische diagnose en dienen aanvullende diagnostische methoden voornamelijk gebruikt te worden om andere oorzaken uit te sluiten. Geen van de diagnostische testen in het kader van de abnormale inflammatoire response, de vasomotore dysfunctie en de maladaptieve neuroplasticiteit hebben een additieve diagnostische waarde bij CRPS-I. Wel kunnen sommige van deze diagnostische procedures, zoals temperatuurmeting, oedeemmeting en QST gebruikt worden ter kwantificering van klinische symptomatologie bij CRPS-I. Uit het onderzoek naar ontstekingsmediatoren komt een trend naar voren dat de gedetailleerde ontstekingsresponse een lokaal proces is. Deze conclusie moet met voorzichtigheid gehanteerd worden, omdat onderzoeken naar deze ontstekingsmediatoren onderling niet vergelijkbaar zijn op grond van zeer verschillende gehanteerde inclusiecriteria en het niet altijd duidelijk is waarom onderzoeken kozen voor de evaluatie van een bepaalde combinatie van pro- en anti-inflammatoire mediators en neuropeptiden in verschillende lichaamsvloeistoffen. De relatie van vroege klachten tijdens de immobilisatie van de fractuur met gips en de kans op het ontwikkelen van een CRPS-I en de verhoogde gevonden drukken binnen het gipsverband (met oedeem als maat voor inflammatoire response) wijzen in de richting dat de gedetailleerde inflammatoire response veroorzaakt wordt door deze immobilisatie van de fractuur. De hierbij vrijgekomen grote concentraties van ontstekingsmediatoren leiden secundair tot de vasomotore dysfunctie en maladaptieve neuroplasticiteit. Bij de maladaptieve neuroplasticiteit spelen perifere en centrale sensitatie, tezamen met de inhiberende descenderende baansystemen en/of faciliterende ascenderende baansystemen, een grote rol. Waarom neurologische fenomenen zoals dystonie en lichaamschema-stoornissen optreden is tot nu toe onduidelijk.

1.3 Epidemiologie en predisponerende factoren

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 in een ruime variatie van 1% (Dijkstra et al. 2003) tot 37% (Atkins et al. 1989). Andere groepen aandoeningen die tot CRPS-I kunnen

leiden zijn andere fracturen (zoals aan voet en onderbeen), weke-delenletsels of contusies, CVA (al dan niet met hemiplegie) en myocardinfarct. CRPS-I kan ook optreden als complicatie na een operatieve behandeling (CTS, perifere vaatchirurgie, hand -en/of voetchirurgie). Een aparte vermelding verdient CRPS-I bij kinderen.

Wetenschappelijke onderbouwing

De incidentie van CRPS-I in een open landelijke populatie in de Verenigde Staten werd op 5,46 per 100.000 persoonsjaren 'at risk' geschat (Sandroni et al. 2003). In een longitudinale observationele database onderzoek van een Nederlandse populatie blijkt de incidentie van CRPS-I volgens de IASP criteria, aanzienlijk hoger te zijn, nl. 26,2 per 100.000 persoonsjaren (De Mos et al. 2007).

Vrouwen na de menopauze hebben de grootste kans op het ontwikkelen van CRPS-I (De Mos et al. 2007; Zollinger et al. 1999 & 2007).

CRPS-I wordt het meest gezien na polsfracturen maar ook na andere fracturen of 'crush'-letsels (De Mos et al. 2007). In dit longitudinaal onderzoek trad in 44% van de gevallen CRPS-I op naar aanleiding van een fractuur (De Mos et al. 2007).

In ruim 10% kon geen aanleiding worden aangetoond (De Mos et al. 2007). Elders werd beschreven dat in circa 7% van de gevallen geen aanleiding voor de klacht aangetoond kon worden (De Rooij et al. 2009).

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 (Atkins et al. 1989; Atkins et al. 1990).

In een prospectief interventieonderzoek (parallel design) met vitamine C naar de incidentie van CRPS-I (Zollinger et al. 1999) werd in de placebo behandelde groep van 65 polsfracturen die conservatief met gips waren behandeld, in 22% van de gevallen (14 patiënten) CRPS-I vastgesteld volgens gemodificeerde Veldman-criteria. Een tweede prospectief dosis-respons onderzoek van dezelfde groep toonde bij 99 met placebo behandelde patiënten met polsfracturen in 10 patiënten CRPS-I volgens de Veldman-criteria (10% van de gevallen) (Zollinger et al. 2007).

In een RCT die de operatieve behandeling van de instabiele distale radiusfractuur met een volaire plaatfixatie vergelijkt met de conservatieve behandeling, werd in deze laatste groep bij 5 van de 37 patiënten CRPS-I aangetoond (14%) (Arora et al. 2011).

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 (Field et al. 1994). Daarnaast is aangetoond dat het vroeg optreden van klachten, gedurende de immobilisatieperiode van de fractuur met gips, geassocieerd is met een grotere kans op het optreden van CRPS-I (Zollinger et al. 1999, Zollinger et al. 2007). In beide interventieonderzoeken met vitamine C is er een significant verschil gevonden tussen het optreden van vroege gipsklachten en patiënten die CRPS-I ontwikkelden en vroege gipsklachten bij

patiënten die geen CRPS-I ontwikkelden. De verschillen waren resp. 67% en 18% (Zollinger et al. 1999) en 61% en 22% (Zollinger et al. 2007).

Bij gezonde vrijwilligers werden na 4 weken gipsimmobilisatie voorbijgaande veranderingen gezien in huidtemperatuur en sensitiviteit zonder pijn en zonder verdere sympathische stoornissen, hetgeen niet leidde tot CRPS-I (Terkelsen et al. 2008).

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 (Atkins et al. 1989; Atkins et al. 1990; Zollinger et al. 1999, Zollinger et al. 2007).

Er zijn slechts twee onderzoeken die een relatie leggen tussen de ernst van de polsfractuur en de kans op het ontwikkelen van CRPS-I (Zollinger et al. 1999; Zyluk et al. 2004). In een prospectief onderzoek van 119 polsfracturen ontwikkelden 18 patiënten een CRPS-I (Zollinger et al. 1999). Van deze 18 fracturen waren er 11 (67%) intra-articulair. Bij de overige 101 fracturen zonder CRPS-I was er in slechts 33% van de gevallen sprake van een intra-articulaire fractuur.

Deze relatie van CRPS-I bij polsfracturen met intra-articulaire comminutie kon in andere onderzoeken niet bevestigd worden (Gradl et al. 2003; Atkins et al. 1990; Roumen et al. 1991; Zollinger et al. 2007). Ook blijkt uit onderzoeken geen relatie tussen (over-) distractie (Suso et al. 1993; Kaempffe et al. 1993), de mate van repositie van de fractuurdelen (Gradl et al. 2003; Roumen et al. 1991; Howard et al. 1989) en CRPS-I.

Een systematische review naar de uitkomsten en complicaties van diverse behandelingsmodaliteiten van de instabiele distale radiusfractuur bij ouderen liet geen grote verschillen in de incidentie van CRPS-I zien. CRPS-I na volaire plaatfixatie bedroeg gemiddeld 3%, na gipsimmobilisatie 5% en na een overbruggende externe fixateur 7% (Diaz-Garcia et al. 2011).

Incidentie CRPS-I na fixateur externe bij polsfracturen

Er zijn twee RCT's die de conservatieve behandeling van distale radiusfracturen vergelijken met de behandeling met een externe fixateur (Roumen et al. 1991; Howard et al. 1989). In het eerste onderzoek trad CRPS-I volgens de Veldman criteria op bij 14 (14%) van de patiënten. In totaal ontvingen 10 van deze patiënten een gipsimmobilisatie (71%) en vier (28%) een externe fixatie. In het tweede onderzoek kwam geen CRPS-I voor.

In een cohortonderzoek (Gradl et al. 2003) kon aan de hand van de criteria volgens Bruehl geen verschil worden aangetoond qua behandeling (conservatief versus operatief inclusief fixateur externe).

De fractuurbehandeling met een externe fixatie zou een relatie met CRPS-I hebben (Suso et al. 1993; Van Raay et al. 1990; Hegeman et al. 2005; Grala et al. 2008).

In een subgroepanalyse (van een cohort binnen een RCT) van 48 patiënten met een distale radiusfractuur werden 29 patiënten behandeld met een externe fixateur, 14 patiënten met K-draad fixatie volgens Kapandji en 5 patiënten met een plaatosteosynthese. Er werd geen CRPS-I vastgesteld na externe fixatie (Zollinger et al. 2010).

Conclusie

Niveau 2	Het is niet aannemelijk dat het gebruik van een fixateur externe bij patiënten met een ernstige distale radiusfractuur de kans op het ontwikkelen van een CRPS-I vergroot. <i>B</i> Howard 1989, Roumen 1991, Diaz-Garcia 2011 <i>C</i> Van Raay 1990, Gradl 2003, Suso 1993, Hegeman 2005, Grala 2008, Zollinger 2010
-----------------	--

Aanbeveling

Het toepassen van een fixateur externe bij een distale radiusfractuur heeft geen verhoogde kans op CRPS-I tot gevolg.

Incidentie CRPS-I na andere letsels

	Incidentie CRPS-I	N	
CVA	35%	24/69	Daviet et al. 2002
Capsuloraphie schouder	9%	6/64	Mansat et al. 2000
CTS chirurgie	2%	1/47	Sennwald et al. 1995
	8%	25/301	Da Costa et al. 2011
Trapeziometacarpale arthrose chirurgie	19%	5/26	Takwale et al. 2004
	8%	5/65	Field et al. 2007
	20%	9/44	Moineau et al. 2008
	13%	4/30	Amara et al. 2011
Trapeziometacarpale prothese chirurgie	13%	5/38	Torrededia et al. 2006
	5%	2/42	Ardoouin et al. 2011
Dupuytren chirurgie	19%	19/98	Sennwald et al. 1990
	4%	4/99	Hovius et al. 2011
Tibiafractuur	30%	18/60	Sarangi et al. 1993
Achillespees ruptuur	4%	1/27	Webb et al. 1999
Crushletsel voet	7%	4/58	Myerson et al. 1994

Bij volwassenen is de kans op het ontwikkelen van een CRPS-I aan de bovenste extremiteit groter dan aan de onderste extremiteit (De Mos et al. 2006; Perez et al. 2005; Sandroni et al. 2003; Veldman et al. 1993; Birklein et al. 1999; De Mos et al. 2007; De Boer et al. 2011).

Circa 20% van de patiënten met een CRPS-I aan de bovenste extremiteit heeft ook schouderklachten passend bij een tendinitis van een of beide bicepspezen (Veldman et al. 1995).

Recent werden prospectief verschillende vormen van anesthesie onderzocht bij 301 patiënten die geopereerd werden vanwege een carpaal tunnel syndroom (CTS). Er kon bij de 25 patiënten die CRPS-I ontwikkelden (8%) geen relatie worden aangetoond met de toegepaste anesthesietechniek. Er werd ook geen relatie gevonden van CRPS-I met roken, beroep of bijkomende ziekten (Da Costa et al. 2011). In een onderzoek naar het gebruik van

een externe fixateur bij falangeale fracturen werd bij 2 van de 24 patiënten CRPS-I vastgesteld (Chafik et al. 2011).

In een recente prospectief multi-center cohort onderzoek van 748 patiënten met slechts één fractuur, werd een verhoogde kans gevonden op het ontwikkelen van CRPS-I bij een intra-articulaire fractuur, een fractuurdilatatie of een enkelfractuur (Beerthuizen et al. 2012).

1.3.1 Predisponerende factoren

Genetische predisponerende factoren

Etniciteit

CRPS-I wordt het meest frequent geconstateerd bij het Kaukasische ras variërend van 70 tot 90% (Chelimsky et al. 1995; Birklein et al. 1997; Allen et al. 1999; Birklein et al. 1999; Galer et al. 2000).

CRPS-I komt twee keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (Veldman et al. 1993; Birklein et al. 2001; Neustadt et al. 1994; Tsutsumi et al. 1999).

In populatieonderzoeken varieerde dit van driemaal (n=238) (Das & Puvanendran 1999) (n=205) (De Mos et al. 2007, Beerthuizen et al. 2012) tot zelfs viermaal vaker bij vrouwen (Sandroni et al. 2003) (n=74). Op grond van de grootste onderzoekspopulaties zal vrouw/man ratio tussen de 2 en 3 liggen (Veldman et al. 1993; de Mos et al. 2006; Beerthuizen et al. 2012).

Genetische predispositie werd verder aangetoond bij onderzoek van familiair voorkomen in 31 families van CRPS-I patiënten (Blaes et al. 2007). Het risico voor het ontwikkelen van een CRPS-I bij familieleden van een CRPS-I patiënt, met een leeftijd onder de 50 jaar, was verhoogd (Goebel et al. 2005). Echter, het overall risico voor familieleden van een CRPS-I patiënt was niet verhoogd (Knezevic & Bajada 1985; de Rooij et al. 2009).

Omdat bij veel andere ziekten, waarbij een ontstekingsreactie een rol speelt, een genetische relatie wordt gevonden met humane leukocyten antigeen (HLA) systeem, is deze associatie ook in een aantal onderzoeken bij CRPS-I patiënten onderzocht. Een verhoogd voorkomen van de HLA-antigenen: HLA-A3, HLA-B7, HLA-DR2 (Arunodaya & Taly 1995; Mailis & Wade 1994), HLA-DQ1 (Van de Beek et al. 2000; Kemler et al. 1999), HLA-DR13 (Van de Beek et al. 2003; van Hilten et al. 2000) is vastgesteld in kleine populaties CRPS-I patiënten. In een beperkt onderzoek van 15 CRPS-I patiënten is een associatie vastgesteld tussen een slechte prognose en de aanwezigheid van HLA-DR2 antigeen (Van de Vusse et al. 2001).

Er is een relatie aangetoond met HLA-B62 en HLA-DQ8 met CRPS-I en dystonie (De Rooij et al. 2009; Gross et al. 2007). Deze relatie kon niet worden aangetoond voor de HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 en HLA-DQB1 antigenen.

Deze onderzoeken wijzen op familiale en mogelijk ook erfelijke factoren.

In een omvangrijk onderzoek van 376 controlesubjecten en 320 CRPS-patiënten (CRPS-I 277, CRPS-II 43), waarbij ook een onderscheid was gemaakt tussen warme en koude CRPS, kon geen relatie worden vastgesteld tussen het voorkomen van het gen voor neutral

endopeptidase (NEP) en CRPS (Huehne et al. 2010). NEP is een enzym dat de inflammatoire neuropeptiden CGRP en Substance P inactiveert (Birklein et al. 2001).

In een case-controle onderzoek bij 163 patiënten met een polsfractuur waarvan 16 een CRPS-I hadden, werd het voorkomen van polymorfisme van cytokines, adrenerge receptoren en inflammatoire neuropeptiden onderzocht. Alleen een significante associatie voor polymorfisme van α_{1a} -receptor, als risicofactoren voor het ontwikkelen van CRPS-I, kon worden vastgesteld. (Herlyn et al. 2010) Dit gold niet voor polymorfisme van de genen voor angiotensin convertend enzym (ACE), interleukinen (IL), TNF α , transforming growth factor b (TGFb), tachykinine (TAC), calcitonine gene-related peptide (CGRP) en neuropeptide Y (NPY). (Herlyn et al. 2010) Polymorfisme voor TNF-kon in een ander onderzoek van 162 CRPS-I en 168 controlesubjecten wel worden aangetoond (Vaneker et al. 2002).

Auto-immuun predisponerende factoren

Auto-immuunaandoeningen hebben een relatie met inflammatoire processen. Een aantal case reports veronderstelt dan ook een relatie tussen CRPS-I en verschillende auto-immuunziekten (Reichling & Levine 2009; Ostrov et al. 1993; Neustadt 1994; Tsutsumi et al. 1999; Das & Puvanendran 1999; Bodur et al. 1999; Bordin et al. 2006; Moroz et al. 2001; Wysenbeek et al. 1981). Bij CRPS-I patiëntenpopulaties (n = 12 - 92) zijn autoantilichamen tegen perifere en centrale zenuwstelsel structuren aangetoond (Parada et al. 2003; Woolf & Thompson 1991; Blaes et al. 2004; Vera-Portocarrero et al. 2006; Blaes et al. 2007; Sieweke et al. 1999; Goebel et al. 2005; Reichling & Levine 2009; Kohr et al. 2009). In een recent onderzoek (CRPS-I 10, CRPS-II, controlesubjecten 10) werden bij de CRPS-I patiënten autoantilichamen tegen β_2 adrenerge en muscarine-2 receptor gevonden, wat een auto-immuun factor in de genese van CRPS-I zou veronderstellen (Oaklander & Fields 2009; Kohr et al. 2011).

In een prospectief multi-center cohort-onderzoek van 596 patiënten met een fractuur, ontwikkelden afhankelijk van de gehanteerde criteria, 42 patiënten (7.0%) een CRPS-I volgens de Harden & Bruehl criteria, 289 (49%) volgens de IASP-criteria en 127 (21%) volgens de Veldman criteria (Beerthuis et al. 2012). Comorbiditeit van reumatoïde artritis of musculoskeletale aandoeningen (rugpijn en artritis) in de voorgeschiedenis hadden een relatie met voorkomen van CRPS-I. Onduidelijk in dit onderzoek is voor welke van de drie gehanteerde CRPS-I-criteria deze associatie gold en hoe de diagnose reumatoïde artritis was vastgesteld. Verder wordt er in het onderzoek niet aangegeven of in de CRPS-I patiënten met een comorbiditeit van musculoskeletale aandoeningen sprake is van een auto-immuunaandoening.

Antecedente infectieuze inflammatoire predisponerende factoren

Antecedente virale en bacteriële infecties bij CRPS-I patiënten zijn vooral vermeld in case-reports. Deze case-reports over CRPS-I patiënten melden een verhoogde immuunreactie tegen het Herpes Simplex virus (Muneshige et al. 2003), Campylobacter Jejuni (Goebel et al. 2005), Borreliosis (Bruckbauer et al. 1997; Sibanc & Lesnicar 2002) en spirocheten (Neumann et al. 1989). Ook worden er gevallen beschreven van CRPS-I gezien na vaccinatie voor Rubella, Hepatitis B en Influenza A (Genc et al. 2005; Jastaniah et al. 2003;

Kwun et al. 2012). Twee onderzoeken (n = 39 en n = 52) vonden een verhoogde seroprevalentie van het Parvovirus B19 bij CRPS-I patiënten (Kharkar 2012; Van de Vusse et al. 2001; Gross et al. 2007).

Comorbiditeit gerelateerde predisponerende factoren

Een relatie tussen CRPS-I enerzijds en migraine, astma en osteoporose anderzijds wordt in een aantal case reports beschreven (Pleger et al. 2004; Drummond et al. 1996; Ray & Singhi 2011; Kharkar 2012; Lehmann et al. 1996; Marinus et al. 2011; Merello et al. 1991; Maihöfner et al. 2005; Karacan et al. 2004).

Zowel bij CRPS-I als astma en migraine speelt neurogene inflammatie een grote rol, waarbij de neuropeptiden calcitonine gene-related peptide (CGRP) en Substance P (SP) betrokken zijn (Klega et al. 2010; Birklein et al. 2001; Lin et al. 2010; Fusco et al. 2003; Groneberg et al. 2004).

Mestcellen zijn betrokken zowel bij astma als migraine (Carter & Bradding 2011; Theoharides et al. 2005), terwijl bij CRPS-I het tryptase, geproduceerd door mestcellen in het blaarvocht wordt gevonden (Huygen et al. 2004). Daarnaast speelt in CRPS-I, migraine en astma de nuclear factor kappa B, die betrokken is bij de neurogene inflammatie en apoptose, een rol (Hettne et al. 2007; Reuter et al. 2002; Barnes 2006). In een onderzoek van 124 CRPS-I + II patiënten werd hoge standardised morbidity ratio (SMR) van 3.6 gevonden, waarbij geen specifieke relatie met CRPS-I werd vermeld (Peterlin et al. 2010). In twee uitgebreide case-control onderzoeken (De Mos et al. 2008; De Mos et al. 2009b) werden voor migraine odd ratios (OR) van 2.7 en 2.4 gevonden en voor astma 2.0. In beide onderzoeken was de OR voor osteoporose 2.8 (Moseley et al. 2009; De Mos et al. 2008; De Mos et al. 2009b). Hoofdpijn op zich lijkt niet gerelateerd aan CRPS-I (De Mos et al. 2008; Toda et al. 2006).

Andere comorbiditeit geassocieerd met CRPS-I is uitsluitend in vorm van case-reports gepubliceerd, zoals de ziekte van Still (Faillace & De Carvalho 2012), osteomalacie (Roig-Vilaseca et al. 2000) en osteogenesis imperfecta (Neri et al. 1997; Bouvier et al. 1997; Karras et al. 1993). Bij deze laatste twee diagnoses zijn mogelijk de fractures in het kader van de botaandoening de luxerende factor voor het ontstaan van de CRPS-I. Ook de relatie van CRPS-I met kanker wordt alleen in case reports beschreven (Ku et al. 1996; van Rijn et al. 2007; Mekhail & Kapural 2000; West 2001; Kennedy et al. 2010). Ditzelfde geldt voor de relatie CRPS-I en amyotrofische lateraal sclerose (M. de Carvalho et al. 1999; Shibata et al. 2003) en het Ehlers-Danlos syndroom (Munts et al. 2008; Stoler & Oaklander 2006).

Er lijkt een relatie te bestaan tussen astma en het ontwikkelen van CRPS-I (OR: 3,0; 95%CI: 1,3-6,9) (De Mos et al. 2008).

Hormonale predisponerende factoren

Op grond van grote onderzoekspopulaties is vastgesteld dat CRPS-I vaker voorkomt bij vrouwen (vrouw/man ratio 2 – 3) (Veldman et al. 1993; de Mos et al. 2006; Beerhuizen et al. 2012). Binnen dit kader moeten dan ook mogelijke relaties tussen CRPS-I en geslachtshormonen gezien worden. Oestrogenen zijn betrokken bij inflammatoire processen en kunnen daarom ontstekingsmediatoren die bij CRPS-I betrokken zijn beïnvloeden, en het inflammatoire proces van CRPS-I verergeren (Straub 2007; Chakrabarti & Davidge 2013).

Ontstekingsmediatoren, zoals Substance P (Bjorling & Wang 2001), bradykininen (Bjorling & Wang 2001), Reactive Oxygen Species (ROS) (Arend 2001) en Nuclear Factor kappa B (NFκB) (Hettne et al. 2007; Kalaitzidis & Gilmore 2005) zijn afhankelijk van oestrogenen.

Een relatie tussen het ontstaan van CRPS-I en oestrogeen werd niet gevonden (De Mos et al. 2009).

In een beperkt onderzoek bij overwegend mannen met CRPS-I (m = 23, v = 1) hadden stoornissen van de hypothalamic-pituitary-adrenal as (HPA-as) invloed op de frequentie van pijn aanvallen (Park & Ahn 2012).

In een case-controle onderzoek (n = 186) werd een relatie gevonden tussen pre-existente menstruatiestoornissen (1 jaar voor de CRPS-I) en CRPS-I met een odd ratio van 2.60 (De Mos et al. 2008).

In een tweede onderzoek van dezelfde auteur werd bij vrouwen geen verhoogde kans op CRPS-I bij het gebruik van anticonceptiva en hormoonvervangende medicatie. Wel werd er een trend gevonden van een toenemend optreden van CRPS-I in eerste zes maanden van de zwangerschap (De Mos et al. 2009a).

Psychogene comorbiditeit gerelateerde predisponerende factoren

In een onderzoek van 61 CRPS-I patiënten (IASP-criteria) kon geen relatie worden vastgesteld tussen psychiatrische comorbiditeit en CRPS-I (Vouilloz et al. 2011). Ook preoperatief (77 knieoperaties) bestaande psychologische factoren (angst en pijnintensiteit) vertoonden slechts een zwakke relatie met de kans op postoperatieve CRPS-I (Harden et al. 2003). Andere psychogene factoren, zoals angst en depressie, zijn geassocieerd aan cognitief-gedragsmatige aspecten van de pijn binnen het biopsychosociale model van pijn. Binnen dit kader moet het verhoogd voorkomen van angst en depressie bij CRPS-I (Bruehl & Carlson 1992; Dilek et al. 2012; de Jong et al. 2011) geïnterpreteerd worden. Ook is vastgesteld dat psychologische factoren, zoals agorafobie, depressie, somatisatie, insufficiëntie, interpersonal sensitivity, insomnia en 'life events', geen relatie hebben met CRPS-I (De Mos et al. 2008; Beerthuizen et al. 2011; Puchalski & Zyluk 2005; Reedijk et al. 2008). Alleen positieve relatie tussen life events en CRPS-I werd wel gevonden in een onderzoek bij 24 CRPS-I patiënten (Geertzen et al. 1998).

Er is verder in de literatuur geen psychologische predispositie vastgesteld noch een relatie met psychologische factoren (Beerthuizen et al. 2009; Feliu et al. 2010; Beerthuizen et al. 2011; Hill et al. 2012).

Medicatie

Het gebruik van ACE-remmers (angiotensine I converterend enzym zgn. ACE inhibitors) is geassocieerd met het optreden van CRPS-I (OR: 2,7; 95%CI 1,1-6,8). Een mogelijke verklaring wordt gezocht in de beïnvloeding van neuro-inflammatoire mechanismen die ten grondslag liggen aan CRPS-I en de interactie met het catabolisme van substantie P (substance P) en bradykinine (De Mos et al. 2009).

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 koude CRPS-I. Recidieven beginnen meestal spontaan en met weinig symptomen (Veldman & Goris 1995). Recidieven of uitbreiding van de CRPS-I kunnen zowel in dezelfde extremiteit als andere extremiteiten plaatsvinden (Veldman & Goris 1995; Maleki et al. 2000).

Uitbreiding van CRPS-I werd in 89 van 185 patiënten (48%) beschreven in een retrospectief cohort (Van Rijn et al. 2011).

1.3.2 Natuurlijk beloop en stagering

CRPS-I komt op elke leeftijd voor van kinderleeftijd tot hoogbejaard, en frequent op 'middelbare' leeftijd (40-60 jaar). De hoogste incidentie werd, in een populatie gebaseerd onderzoek van meer dan 600.000 patiënten uit het bestand van meer dan 150 Nederlandse huisartsen, gezien in de leeftijdsgroep van 61 -70 jaar (De Mos et al. 2007).

In een samengevoegde groep van 692 patiënten met CRPS-I uit vijf Nederlandse ziekenhuizen, was de gemiddelde leeftijd 47 jaar (De Boer et al. 2011).

Een beloop van de ziekte volgens drie opeenvolgende stadia beschreven kan niet worden bevestigd in grote series patiënten (Veldman et al. 1993; Bruehl et al. 2002). In een populatie onderzoek in de VS werd in driekwart van de gevallen spontane verbetering en genezing van het syndroom gezien (Sandroni et al. 2003).

In het algemeen nemen sensorische, trofische en motorische tekenen toe met de ziekteduur van CRPS-I en nemen vasomotore en sudomotore tekenen af in de loop van de tijd (De Boer et al. 2011).

Een Nederlands onderzoek naar uitkomst van CRPS-I bij 102 patiënten meldt persisterende beperkingen tot 2 jaar na het begin van de CRPS-I. In 16% is de CRPS-I nog progressief en 31% is niet in staat tot werken (De Mos et al. 2009).

Over de prognose van mogelijke subgroepen bij CRPS-I is door het ontbreken van literatuur geen uitspraak te doen.

1.3.3 Kinderen en CRPS-I

CRPS-I bij kinderen wordt niet frequent waargenomen (Dietz et al. 1990, De Mos et al. 2007). Het merendeel van de CRPS-I dat bij kinderen wordt gezien betreft de onderste extremiteit (Wilder et al. 1992; Tan et al. 2008). De verhouding meisje : jongen is als 3 : 1. In circa de helft van de gevallen is er sprake van een trauma (Murray et al. 2000).

In een retrospectief onderzoek van 78 kinderen, met een mediane leeftijd van 13 jaar (5 – 16 jaar) met CRPS-I volgens de Veldman criteria, waren 67 patiënten meisjes (86%). De huidtemperatuur van de aangedane extremiteit was meestal koeler aan het begin van de ziekte. De onderste extremiteit was vaker aangedaan (73%). In dit cohort was er in 92% sprake van een voorafgaand trauma (mild tot ernstig) (Tan et al. 2008).

Het beloop van de klachten bij kinderen lijkt milder dan bij volwassenen. Bij kinderen treedt volledige genezing in het merendeel van de gevallen op. In de literatuur wordt dit met enige variatie beschreven van 58 tot wel 93% van de kinderen (Murray et al. 2000; Barbier et al. 1999; Maillard et al. 2004).

Uit een onderzoek naar de kwaliteit van leven onder 42 patiënten, met een gemiddelde follow-up van 12 jaar, blijkt echter de prognose vergelijkbaar met die van volwassenen en heeft 52% nog pijnklachten (Tan et al. 2009).

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% (Murray et al. 2000; Barbier et al. 1999; Lee et al. 2002; Bialocerkowski & Daly 2012; Tan et al. 2008). De kans op recidief blijkt bij kinderen met in de voorgeschiedenis een gedragsstoornis, eetstoornis of een vorm van psychosociale problematiek, groter te zijn (Sherry et al. 1999).

Conclusies

Niveau 3	<p>CRPS-I wordt in meerderheid bij het Kaukasische ras aangetroffen. CRPS-I wordt twee tot drie maal zo vaak gediagnosticeerd bij vrouwen als bij mannen.</p> <p><i>C Veldman 1993, Allen 1999, Birklein 1999, Galer & Jensen 2000, De Mos 2006, 2007, De Boer 2011, Birklein 2000, Sandroni 2003, Beerthuizen 2012</i></p>
Niveau 3	<p>De incidentie van CRPS-I wisselt per oorzakelijk letsel. De incidentie na polsfracturen is relatief hoog.</p> <p><i>C Atkins 1990, Daviet 2002, Mansat 2000, Myerson 1994, Sarangil 1993, Sennwald 1995, Webb 1999, Zollinger 1999, 2007, De Mos 2007, Arora 2011</i></p>
Niveau 2	<p>Bij gipsimmobilisatie vanwege een distale radiusfractuur kunnen vroege klachten in gips gezien worden als predictieve factor voor het ontstaan van CRPS-I.</p> <p><i>A2 Zollinger 1999, 2007</i> <i>C Field 1994</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van ACE remmers geassocieerd is met het optreden van CRPS-I.</p> <p><i>C De Mos 2009</i></p>

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat het overall risico voor familieleden van een CRPS-I patiënt om zelf CRPS-I te ontwikkelen niet is verhoogd.</p> <p>C <i>De Rooij 2009, Mos 2009a</i></p>
Niveau 3	<p>Het is onduidelijk welke rol genetische factoren met betrekking tot het HLA-immuunsysteem een risicofactor voor het ontstaan van CRPS-I.</p> <p>C <i>Mailis & Wade 1994, van de Beek 2000, 2003, Kemler 1999, De Rooij 2009, Gosso, 2009b</i></p>
Niveau 3	<p>Het is onduidelijk welke rol genetische factoren met betrekking tot genen voor neuropeptiden (NEP, TNFα, ACE, CGRP, NPY, TGFβ, TAC) en interleukinen (IL), die bij het inflammatoire proces betrokken zijn, als risicofactor voor het ontstaan van CRPS-I.</p> <p>C <i>Vaneker 2002, Herlyn 2010, Birklein 2001, Huehne 2010</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn zeer beperkte aanwijzingen dat andere inflammatoire auto-immuunprocessen een rol kunnen spelen in de pathofysiologie van CRPS-I.</p> <p>C <i>Ostrov 1993, Neustadt 1994, Tsutsumi 1999, Das & Puvanendran 1999, Bodur 1999, Bordin 2006, Moroz 2001, Wysenbeek 1981, Blaes 2004, 2007, Goebel 2005, Kohr 2009, 2011, Beerthuizen 2012</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat doorgemaakte virale en bacteriële infecties een rol spelen in de pathofysiologie van CRPS-I.</p> <p>C <i>Muneshige 2003, Goebel 2005b, Bruckbauer 1997, Sibanc & Lesnicar 2002, Neumann 1989, Genc 2005, Jastaniah 2003, Kwun 2012, van de Vusse 2001, Gross 2007</i></p>

<p>Niveau 3</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat migraine, astma en osteoporose geassocieerd zijn met CRPS I, waarbij neurogene inflammatie, nuclear factor kappa B en mastcellen de gemeenschappelijke factor vormt. De relatie van CRPS-I met andere vormen van comorbiditeit is uitsluitend gebaseerd op case reports.</p> <p>C <i>Ray & Singhi 2011, Lehmann 1996, Merello 1991, Karacan 2004, Huygen 2004, Hettne 2007, , Barnes 2006, Peterlin 2010, de Mos 2008, 2009, Toda 2006, Faillace & de Carvalho 2012, Roig-Vilaseca 2000, Neri 1997, Bouvier 1997 Karras 1993, Ku 1996, Mekhail & Kapural 2000, West 2001, Kennedy 2010, de Carvalho 1999, Shibata 2003, Stoler & Oaklander 2006</i></p>
<p>Niveau 3</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat bij vrouwen met CRPS I hormonale factoren een rol spelen in de pathofysiologie met betrekking tot de ernst van de symptomatologie van CRPS I.</p> <p>C <i>Straub 2007, Chakrabarti & Davidge 2013, Park & Ahn 2012, de Mos 2008, 2009</i></p>

HOOFDSTUK 2: MEDICAMENTEUZE EN INVASIEVE BEHANDELING

2.1 Medicamenteuze behandeling

2.1.1 Analgetica bij CRPS-I

Algemene inleiding

Hoewel analgetica bij CRPS-I veelvuldig worden toegepast in de klinische praktijk en de toepassing ervan wordt beschreven in verschillende behandelprotocollen en richtlijnen (Stanton-Hicks et al. 1998; Raja & Grabow 2002; Kirkpatrick 2003; Stanton-Hicks et al. 2002), 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) (Perez et al. 2003). Naast orale toediening van analgetica worden deze ook intraveneus (Conelly et al. 1995) of als perifere blokkade techniek (Azad et al. 2000; Price et al. 1998) toegepast.

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 (Perez et al. 2003). Geen onderzoeken werden gevonden waarin paracetamol als afzonderlijke behandeling werd onderzocht voor CRPS-I.

Conclusie

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

Overige overwegingen

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

2.1.1.2 NSAID's

Wetenschappelijke onderbouwing

In een open gecontroleerd onderzoek wordt orale toediening van 500 mg Naproxen 2 dd (8 pt.) vergeleken met 100 MRC units zalmcalcitonine + 500 mg elementaire calcium (18 pt.) op de mate van botresorptie bij CRPS-I patiënten (fase 1, (diagnose-)criteria niet nader omschreven) (Rico et al. 1987). De auteurs concluderen hierbij dat calcitonine effectiever is in het verminderen van de botresorptie, maar doen geen uitspraken over de mate van pijnvermindering.

Conclusie

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit op de mate van pijnvermindering door NSAID's bij CRPS-I patiënten. <i>C Rico 1987</i>
-----------------	---

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 (College voor Zorgverzekeringen, 2012). 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 (Bombardier et al. 2000). Tegenstrijdige data worden beschreven voor toepassing van NSAID's bij neuropathische pijn (Namaka et al. 2004).

2.1.1.3 Opioiden

Wetenschappelijke onderbouwing

Een RCT werd gevonden waarin de effecten van sustained release orale morfine op placebo gecontroleerde wijze werd onderzocht bij patiënten voorbehandeld met elektrische ruggenmergstimulatie (ESES) (Harke et al. 2001). Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de mate van pijnvermindering en de gemiddelde duur tot activering ESES. Gemiddeld werden 20 bijwerkingen per dag gemeld bij de morfine groep, versus 2 per dag bij de therapie van morfine met een N-methyl-asparagine-zuur (NMDA)-receptor antagonist memantine. Dit werd vergeleken met de combinatie morfine-placebo, met daarbij gebruik makend van een functionele MRI. Bij de morfine-placebo groep werd alleen een significant verbetering van de pijn in rust waargenomen (Gustin et al. 2010). Naast de onderzochte interventie werden de patiënten ook paramedisch behandeld.

In een ongecontroleerd onderzoek bij 9 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 stellatum blok onderzocht (Azad et al. 2000). Significante pijnvermindering werd gevonden in rust en bij bewegen, en verbetering van de knijpkracht. Echter, de gemeten concentratie morfine in de steady state was bij deze patiënten lager dan de minimaal effectieve analgetische concentratie.

Conclusies

Niveau 2	Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit op de vermindering van pijn door orale opioiden bij CRPS-I patiënten. <i>B Gustin 2010, Harke 2001</i>
-----------------	--

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. <i>C Azad 2000</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Veel bijwerkingen worden beschreven bij de verschillende zwak en sterk werkende opioïden (College voor Zorgverzekeringen 2012).

Hoewel specifieke informatie met betrekking tot zwak en sterk werkende opioïden voor CRPS-I nagenoeg ontbreekt, wordt in systematische reviews over de toepassing bij neuropathische pijn tramadol als effectief aangemerkt (Duhmke et al. 2004). Tevens worden positieve korte termijn effecten voor sterk werkende opioïden gemeld voor neuropathische en spierskelet pijn (Kalso et al. 2004; Eisenberg et al. 2006). Gezien de lange termijn effecten van opioïden, alsmede problemen over opiaat geïnduceerde hyperalgesie, tolerantie en verslaving dient men terughoudend te zijn met het voorschrijven van opiaten bij CRPS-I, zeker in de chronische fase (Kalso et al. 2004; Manchikanti et al. 2010, Crofford et al. 2010).

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat toediening van pijnmedicatie volgens de WHO-ladder tot en met stap 2 aan te bevelen is. Sterke opioïden dienen bij deze patiëntengroep niet te worden toegepast.

2.1.2 Anesthetica

Algemene inleiding

N-methyl-asparagine-zuur (NMDA)-receptor antagonisten kunnen de gevolgen van centrale sensitisatie bij pijnsyndromen tegengaan. In de groep van de NMDA-antagonisten is er met name gekeken naar het effect van ketamine bij CRPS-I.

Wetenschappelijke onderbouwing

In een retrospectief onderzoek bij 33 CRPS-I of II patiënten bleek het pijnverminderende effect van een intraveneuze subanesthetische dosis ketamine. 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. Als bijwerkingen werden 'inebriation' (bedwelming), hallucinaties, duizeligheid, misselijkheid, licht gevoel in het hoofd en vaag zien genoemd (Correll et al. 2004).

Verscheidene RCT's beschrijven het vermogen van ketamine (Schwartzman et al. 2009; Sigtermans et al. 2009 (Dahan et al. 2011; Finch et al. 2009) en memantine (Gustin et al. 2010) om pijn te verminderen. Behalve Gustin et al. (2010) zijn deze onderzoeken opgenomen in een systematische review (Collins et al. 2010), welke geen toegevoegde waarde heeft ten opzichte van de voornoemde onderzoeken. Ketamine is zowel iv (Schwartzman et al. 2009, Sigtermans et al. 2009; Dahan et al. 2011) als topicaal (Finch et al. 2009) toegediend.

Het pijnverminderende effect blijft enkele weken na stopzetten van de intraveneus toegediende ketamine en lijkt niet verklaard te kunnen worden door antinociceptieve plasma-spiegels van ketamine of zijn metabolieten. De gebruikte dosis en duur van de infusie variëren in deze onderzoeken van 10-40 mg per uur gedurende 5-10 dagen. Langdurige en herhaalde toediening van ketamine kunnen leiden tot leverfunctiestoornissen. In de beschre-

ven case reports normaliseerden deze leverfunctiestoornissen echter binnen 2 maanden (Noppers et al. 2011).

In een gerandomiseerde studie met parallel design van beperkte kwaliteit werd bij 20 CRPS patiënten (waarvan 15 CRPS-I) het effect van oraal toegediende memantine toegevoegd aan morfine vergeleken met een morfine-placebo interventie (Gustin et al. 2010). Daarnaast werden patiënten in beide groepen paramedische behandeld. In beide groepen werd een significante reductie van pijn in rust waargenomen, maar was de reductie in pijn en rust en bij bewegen significant hoger voor de morfine-memantine groep in vergelijking met morfine-placebo. Geen effecten op verbetering in de motoriek werden waargenomen.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat intraveneuze toediening van een sub-anesthetische dosis ketamine een tijdelijk pijnverlagend effect heeft bij CRPS-I patiënten. <i>A2 Sigtermans 2009</i> <i>B Schwartzman 2009</i>
-----------------	--

Niveau 2	Het is aannemelijk dat topicale toediening van ketamine pijnklachten kan reduceren bij CRPS-I patiënten. <i>A2 Finch 2009</i>
-----------------	--

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat orale memantine toegevoegd aan morfine pijnklachten kan reduceren bij CRPS-I patiënten. <i>B Gustin 2010</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Ketamine moet pas overwogen worden als er sprake is van ernstige, therapie-resistente pijn: numerieke pijn schaal ≥ 7 . De duur van het effect op de pijn is beperkt. Ketamine kan leiden tot psychomimetische effecten en misselijkheid. Gelijktijdig toedienen van midazolam en ondansetron moet overwogen worden. Ketamine in anesthetische doseringen wordt niet geadviseerd gezien hier geen overtuigend bewijs voor bestaat en dit een setting vereist op een intensive care.

Het effect van orale memantine is alleen in combinatie met andere interventies onderzocht. Het bijwerkingenprofiel van memantine wordt als mild beschreven.

Aanbevelingen

- Bij CRPS-I met ernstige therapie-resistente pijn (NRS \geq 7) kan de toediening van een intraveuze subanesthetische dosis ketamine overwogen worden. Voorafgaand moet het tijdelijke effect aan de patient gemeld worden. Ketamine in intraveneuze subanesthetische dosis dient in een klinische setting te worden toegepast
- Nader onderzoek naar de juiste duur en dosis van ketamine-toediening is nodig. Bij toepassen van intraveneuze ketamine dienen de leverfuncties regelmatig gecontroleerd te worden. De ketamine dient direct te worden gestaakt bij het eerste ontstaan van leverfunctiestoornissen.
- Het gebruik van topische ketamine voor CRPS-I moet alleen in onderzoeksverband overwogen worden.
- Het gebruik van orale memantine voor CRPS-I kan in onderzoeksverband overwogen worden.

2.1.3 Co-analgetica

2.1.3.1 Gabapentine

Algemene inleiding

Gabapentine is een anti-epilepticum dat een analogon is van de neurotransmitter GABA. Het grijpt niet aan op GABA-receptoren en wordt niet omgezet in een GABA-agonist. Hoewel het exacte werkingsmechanisme niet duidelijk is, vermindert het de neuronale gevoeligheid via binding aan een auxiliaire sub-eenheid ($\alpha_2\text{-}\delta$) van spanningsafhankelijke calciumkanalen op centrale neuronen. Verder vermindert het de afgifte van verschillende neurotransmitters, zoals glutamaat, norepinefrine en substance-P.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is een placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek gevonden waarbij gabapentine is getest bij patiënten met CRPS-I. Uit dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat gabapentine een matig effect heeft op de pijn in patiënten met CRPS-I (volgens IASP criteria) maar het geeft wel een significante reductie van de sensibele afwijkingen in de aangedane extremiteit (Van de Vusse et al. 2004).

Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk 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. <i>A2 Van de Vusse 2004</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

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

Aanbeveling

Bij patiënten met CRPS-I is het gebruik van gabapentine te overwegen.

2.1.3.2 Overige anti-epileptische medicatie

Wetenschappelijke onderbouwing

Naast gabapentine zijn er drie andere anti-convulsieve middelen die gebruikt kunnen worden bij neuropathische pijn. Carbamazepine wordt hoofdzakelijk gebruikt bij de bestrijding van trigeminus neuralgie. Er zijn geen onderzoeken bekend waarbij carbamazepine getest wordt 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 getest wordt bij diabetische neuropathie (Rull et al. 1969).

Het andere veel gebruikte anti-epileptische medicijn dat gebruikt wordt bij neuropathische pijn is fenytoïne. Dit medicijn is voornamelijk getest bij diabetische polyneuropathieën (Saudek et al. 1977; Jensen 2002).

Het lange termijn effect van dit medicament is geëvalueerd, waarbij er geen verbetering van de pijnklachten werd gezien.

Meer recentelijk werd pregabaline geïntroduceerd, een molecuul met een vergelijkbaar werkingsmechanisme als gabapentine. Werkzaamheid van pregabaline werd aangetoond in diabetische polyneuropathie en postherpetische neuralgie, echter er zijn geen onderzoeken verricht bij CRPS-I.

Conclusie

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

Overige overwegingen

CRPS-I voldoet strikt genomen niet aan de huidige definitie van neuropathische pijn (Treede et al. 2008). Per definitie is (een deel van de) pijn bij CRPS-II van neuropathische aard (zie onderscheid blz. 18). Gezien de ervaringen uit genoemde onderzoeken valt het gebruik van anti-epileptica bij neuropathische pijn bij CRPS-II te overwegen.

Aanbeveling

Indien bij CRPS-I verschijnselen van sensitisatie aanwezig zijn, kan een behandeling met carbamazepine, pregabaline of andere anti-epileptica in onderzoeksverband overwogen worden.

2.1.3.3 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 (Jensen 2002).

Tricyclische antidepressiva beïnvloeden ook de stemming van de patiënt, met name de depressie, die neuropathische pijn maar ook CRPS-I kan begeleiden. Onderzoeken met tricyclische antidepressiva (voornamelijk amitriptyline) voor diabetische neuropathie tonen de effectiviteit van dit middel aan (Max et al. 1987). Er is sterk bewijs dat het gebruik van tricyclische antidepressiva bij de behandeling van postherpetische neuralgie positieve resultaten geeft. Er vijf RCT's die de effectiviteit aantonen (Watson et al. 1992; Raja et al. 2002; Watson & Carlson 1987; Watson et al. 1982; Kishore et al. 1990).

Tricyclische antidepressiva die voor een verhoging van de synaptische concentraties van noradrenaline zorgen zijn significant meer effectief dan tricyclische anti-depressiva, die uitsluitend of primair serotonerge effecten hebben. Om die reden zijn er onderzoeken die aantonen dat met name amitriptyline of nortriptyline effectief zijn (Max et al. 1992). Onderzoeken waarbij tricyclische antidepressiva getest worden bij patiënten met CRPS-I zijn niet voorhanden.

Conclusie

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

Overige overwegingen

CRPS-I voldoet strikt genomen niet aan de huidige definitie van neuropathische pijn (Treede et al. 2008). Per definitie is (een deel van de) pijn bij CRPS-II van neuropathische aard (zie onderscheid blz. 18). Gezien de ervaringen uit genoemde onderzoeken valt het gebruik van antidepressiva bij neuropathische pijn bij CRPS-II te overwegen.

Aanbeveling

Indien er bij CRPS-I verschijnselen van sensitisatie aanwezig zijn, kan een behandeling met amitriptyline of nortriptyline in onderzoeksverband overwogen worden.

2.1.4 Capsaïcine

Wetenschappelijke onderbouwing

Capsaïcine (8-methyl-N-vanillyl-6-noneamid) wordt gewonnen uit Spaanse pepers. Sinds enige jaren is deze stof in de belangstelling bij 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 een tweetal onderzoeken (Rains & Bryson 1995; Walker & Lewis 1990) is aangetoond dat er een verminderde gevoeligheid voor warmte bestaat bij patiënten die behandeld zijn met capsaïcine. 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 een onderzoek bekend waarbij een extreem hoge dosering capsaïcine toegepast is bij een tiental patiënten met CRPS-I (Robbins et al. 1998). De toegepaste dosering van capsaïcine was 5 tot 10%. Bij deze dosering kan alleen capsaïcine op de huid van de patiënt gesmeerd worden als het pijnlijke lichaamsdeel eerst verdoofd wordt door middel van een epiduraal anesthesie. De onderzoekers in dit onderzoek claimen succes bij 90% van de patiënten. Uit dit open label onderzoek kunnen we wetenschappelijk geen conclusies trekken.

Conclusie

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van capsaïcine bij CRPS-I patiënten. <i>C Robbins 1998</i>
-----------------	--

Aanbeveling

Er is vooralsnog geen plaats voor de behandeling met capsaïcine bij de behandeling van CRPS-I.
--

2.1.5 Scavengers

Wetenschappelijke onderbouwing

De behandeling van CRPS-I met zuurstofradicaalremmers of te wel scavengers is alleen in Nederland wetenschappelijk onderzocht. Deze onderzoeken zijn ook opgenomen in een systematische review (Fischer et al. 2010), welke geen toegevoegde informatie levert ten opzichte van de hieronder beschreven onderzoeken. In 1987 werd voor het eerst het gunstige effect van dimethyl sulfoxide (DMSO) middels lokale applicatie bij CRPS-I patiënten onderzocht. (Goris et al. 1987) 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 ismeline blokkade. (Geertzen et al. 1994) Het eerste gerandomiseerde dubbelblinde placebo gecontroleerde onderzoek met DMSO crème bij CRPS-I patienten (n=32) stamt uit 1996.

(Zuurmond et al. 1996) DMSO (50%) cremor vaselini cetomacrogolis FNA wordt in deze studie 5 maal daags op het aangedane gebied van de extremiteit gesmeerd. In dit onderzoek werd er een significant verschil gemeten na twee maanden behandeling ten aanzien van de CRPS-I symptomen ten voordele van de DMSO crème.

In een dubbel-blind gerandomiseerd onderzoek van grote omvang (Perez et al. 2003) (n=146) werd gevonden dat DMSO crème een gunstig effect heeft op de symptomen van CRPS-I. Dit is het eerste onderzoek (subgroep analyse) waarin ook het effect van N-acetylcysteine (NAC) in een dosis van 3 maal daags 600 mg werd geëvalueerd. Uit deze subgroepanalyse blijkt dat NAC een significant beter effect heeft bij een primair koude CRPS-I ten opzichte van de DMSO crème.

De andere behandeling, die in Nederland vaak vooral in de acute fase werd gegeven, is mannitol intraveneus. Eerdere resultaten uit een open ongecontroleerd onderzoek liet zien dat er geen bewijs is dat mannitol effectief is bij de behandeling van CRPS-I (Smeets et al. 1999). In 2008 liet een open ongecontroleerd onderzoek, waarbij naast mannitol ook dexamethason werd gegeven, wel een significante verbetering zien. Dit gunstige effect zou echter ook uitsluitend aan de corticosteroïden te danken kunnen zijn (Zyluk et al. 2008). In een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerd onderzoek van 41 patiënten met CRPS-I bleek intraveneus toegediende mannitol is niet effectiever dan placebo (Perez et al. 2008). Uit een retrospectief observationeel onderzoek uit 2010 blijkt ook geen duidelijk voordeel, echter mogelijk zou dit er wel zijn voor een subgroep van patiënten met acute, warme CRPS-I van de arm (Tan et al. 2010).

Conclusies

Niveau 2	DMSO (dimethyl sulfoxide) crème (50%) vermindert de klachten bij CRPS-I patiënten. <i>A2 Perez 2003</i> <i>B Geertzen 1994, Goris 1987, Zuurmond 1996</i>
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat dat 3 maal daags 600 mg N-acetylcysteine de klachten bij CRPS-I vermindert. <i>A2 Perez 2003</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat DMSO (dimethyl sulfoxide) crème 50% meer effect sorteert bij primair warme CRPS-I, en N-acetylcysteine meer effect sorteert bij primair koude CRPS-I. <i>C Perez 2003</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat mannitol niet effectief is bij de behandeling van CRPS-I <i>A2 Perez 2008</i> <i>C Tan 2010, Zyluk 2008</i>

Overige overwegingen

Over het algemeen genereert het gebruik van DMSO lagere (directe en indirecte) kosten dan N-acetylcysteine. Op basis van subgroepanalyses kan echter gesteld worden dat N-acetylcysteine lagere kosten en meer effecten genereert bij patiënten met een koude vorm van CRPS-I. Voor warme CRPS-I genereert DMSO lagere kosten en meer effect (Van Dieten et al. 2003).

Aanbevelingen

- Patiënten die korter dan één jaar CRPS-I hebben en bij wie ontstekingsverschijnselen op de voorgrond staan is DMSO (dimethyl sulfoxide) crème 50% 5 dd (lokaal op de huid te appliceren) gedurende 3 maanden aan te bevelen.
- Bij patiënten die langer dan een jaar CRPS-I hebben kan een proefbehandeling met DMSO crème 5 dd lokaal gedurende 1 maand overwogen worden. Bestaat er een gunstig effect kan de behandeling gedurende 3 maanden worden gecontinueerd.
- Bij patiënten CRPS-I waarbij ontstekingsverschijnselen niet op de voorgrond staan kan N-acetylcysteine 3 dd 600 mg gedurende 3 maanden overwogen worden.
- Het advies is om de DMSO gedurende 10 minuten te laten zitten en dan te verwijderen.
- Mannitol wordt niet aanbevolen als behandeling voor CRPS-I.

2.1.6 Spierrelaxantia

2.1.6.1 Orale toediening

Wetenschappelijke onderbouwing

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

Voor geen van de bovengenoemde motorische verschijnselen bestaat er gecontroleerd medicamenteus onderzoek met oraal te gebruiken spierrelaxantia. Er bestaan vijf descriptieve onderzoeken over de bewegingsstoornissen bij patiënten met CRPS-I (Marsden et al. 1984; Jankovic et al. 1988; Schwartzman et al. 1990; Bhatia et al. 1993; Van Hilten et al. 2001). Drie van de bovengenoemde onderzoeken beschrijven dat een klein aantal van CRPS-I patiënten met dystonie voordeel ervaren van een behandeling met benzodiazepines en hoge doseringen baclofen. De mate van verbetering wordt bij 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 als dystonie en spierspasmen. <i>C</i> <i>Bhatia 1993, Van Hilten 2001, Jankovic 1988, Marsden 1984, Schwartzman 1990</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Alhoewel anticholinergica en carbamazepine ook gebruikt worden bij de behandeling van dystonie bij patiënten met CRPS-I, behoren deze vormen van medicatie strikt genomen niet tot de groep van spierrelaxantie. Ten aanzien van dystonie bestaat er geen gecontroleerd onderzoek bij de behandeling van dystonie bij CRPS-I. Twee van de hierboven genoemde beschrijvende onderzoeken melden dat anticholinergica nimmer (blijvend) effect hebben laten zien (Bathia et al. 1993; Van Hilten et al. 2001).

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

Aanbeveling

In geval van dystonie of myoclonieën bij patiënten met CRPS-I kan een behandeling overwogen worden met:

- oraal baclofen volgens standaard opbouwschema of;
- diazepam of clonazepam, op geleide van effect en bijwerkingen langzaam titreren.

2.1.6.2 Intraveneuze toediening

Wetenschappelijke onderbouwing

Hoewel magnesiumzouten ook worden gebruikt bij de behandeling van dystonie bij patiënten met CRPS-I, behoren zij strikt genomen ook niet tot de groep van spierrelaxantia.

Er is een kleine pilot onderzoek gedaan met intraveneus magnesium, die verbetering liet zien op de pijn, beperking en kwaliteit van leven (Collins et al. 2009).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat intraveneus magnesium een verbetering van pijn, beperking en kwaliteit van leven bewerkstelligd bij CRPS-I patiënten. <i>B</i> <i>Collins 2009</i>
-----------------	--

Aanbeveling

Het intraveneus toedienen van magnesiumzouten kan overwogen worden bij patiënten met CRPS-I korter dan 6 maanden. Dit dient te worden uitgevoerd in onderzoeksverband.

2.1.6.3 Botulinetoxine

Wetenschappelijke onderbouwing

Er bestaat geen gecontroleerd onderzoek met botulinetoxine voor de behandeling van dystonie bij patiënten met CRPS-I. In 2001 zijn de ervaringen met het gebruik van botulinetoxine A bij 14 patiënten met een zeer ernstige tonische dystonie van de hand ('clenched fist') beschreven (Cordivari et al. 2001). 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 de 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 (Jankovic et al. 1988; Van Hilten et al. 2001).

In 2010 zijn in een pilot onderzoek botuline-injecties onderzocht bij 14 CRPS-I patiënten, echter is hierbij niet naar dystonie gekeken maar naar een eventuele verbetering van de allodynie (Safarpour et al. 2010). Intradermale en subcutane botuline-injectie liet geen verbetering zien op de pijnscore.

Conclusie

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs voor het effect van botulinetoxine A bij de behandeling van dystonie of allodynie bij CRPS-I patiënten. <i>C Safarpour 2010, Cordivari 2001, Van Hilten 2001, Jankovic 1985</i>
-----------------	---

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er geen plaats is voor de behandeling met botuline toxine bij CRPS-I patiënten met dystonie of allodynie.
--

2.1.6.4 Intrathecale toediening

2.1.6.4.1 Baclofen

Wetenschappelijke onderbouwing

De intrathecale toediening van baclofen (ITB) is een invasieve behandeling die eerder op slechts een klein aantal therapie refractaire patiënten met alleen CRPS-I (Zuniga et al. 2002) en CRPS-I met dystonie (Van Hilten et al. 2000) is onderzocht. Alleen het laatste onderzoek werd voorafgegaan door een dubbelblind uitgevoerde placebo-gecontroleerde cross-over screeningsprocedure met als doel om te bepalen of een patiënt een kandidaat zou zijn voor implantatie van een programmeerbare pomp voor ITB. Vergeleken met placebo gaven de baclofen toedieningen een significante verbetering op de uitkomstmaat. Er is in 2009 een single-blind, placebo-run-in onderzoek gedaan, waarbij onder andere de dystonie, pijn en QoL verbeterde en ook effectief bleef gedurende een jaar bij intrathecale baclofen (van Rijn et al. 2009). De meest frequente ITB-gerelateerde bijwerkingen waren misselijkheid, braken, hoofdpijn en kortdurend urineretentie bij het begin van de therapie. In 2011 is er een

dubbelblind onderzoek gedaan, waarbij is gekeken of het verhogen van de infusie-snelheid bij een vaste dagdosis verbetering opleverde in veiligheid en effectiviteit, echter dit was niet het geval (Van der Plas et al. 2011).

Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat intrathecale baclofen (ITB) een positief effect heeft op de dystonie bij CRPS-I patiënten, echter dit gaat wel vaak gepaard met bijwerkingen. <i>A2 Van der Plas 2011</i> <i>B Van Rijn 2009</i> <i>C Van Hilten 2000, Zuniga 2002</i>
-----------------	--

Aanbeveling

Intrathecale baclofen (ITB) behandeling bij patiënten met CRPS-I, met meer dan 1 aangedane extremiteit, kan overwogen worden indien dystonie op de voorgrond staat en conventionele therapie geen effect heeft gehad. De behandeling dient te worden uitgevoerd in onderzoeksverband.

2.1.6.4.2 Glycine

Aangezien glycinerge transmissie een belangrijke remmende rol speelt in het proces van de sensorische en motorische informatie, zou intrathecale glycine mogelijk een therapie kunnen zijn voor zowel pijn als bewegingsstoornissen bij patiënten met CRPS-I.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is een RCT verricht, waarbij er geen verschil tussen intrathecale glycine of placebo-behandeling gevonden werd (Munts et al. 2009).

Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat een behandeling met intrathecale glycine voor pijn of dystonie bij CRPS-I niet effectief is. <i>A2 Munts 2009</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Er is geen plaats voor de behandeling met intrathecale glycine bij CRPS-I patiënten met dystonie.

2.1.7 Behandeling met immuunmodulerende medicatie

Anti-inflammatoire medicatie remt de ontstekingsreactie, waarbij immuunmodulerende medicatie de inflammatie (ontsteking) vermindert door beïnvloeding van mediators, zoals cytokines.

2.1.7.1 Corticosteroiden

Corticoiden zijn anti-inflammatoir. Interactie tussen het zenuwstelsel, de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, en componenten van het immuunsysteem spelen een belangrijke rol in de regulatie van inflammatie en immuniteit.

Wetenschappelijke onderbouwing

Van de vijf verschenen RCT's zijn er twee dubbelblind. Deze onderzoeken zijn ook opgenomen in twee systematische reviews (Fischer et al. 2010; Dirckx et al. 2011), die geen toegevoegde informatie leveren hebben ten opzichte van de onderstaande onderzoeken. Bij het eerste dubbelblinde onderzoek werd de medicatie middels Biersblok gegeven en liet geen verbetering zien (Taskaynatan et al. 2004). De tweede dubbel-blinde RCT, waarbij de medicatie intrathecaal werd gegeven, is vroegtijdig gestopt (Munts et al. 2010). Bij het niet-geblindeerde onderzoek laat het gebruik van orale corticosteroiden verbetering zien tov placebo (Christensen et al. 1982).

Conclusie

Niveau 3	Orale corticosteroiden hebben mogelijk een effect bij CRPS-I. Over de duur en dosering bestaat onduidelijkheid. <i>B Christensen 1982</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Er zijn onderzoeken van beperkte kwaliteit die een gunstig effect van corticosteroiden laten zien. Gezien de bijwerkingen adviseert de werkgroep terughoudend te zijn bij de toepassing van corticosteroiden bij CRPS-I patiënten.

Aanbeveling

Men dient terughoudend te zijn met het gebruik van corticosteroiden bij CRPS-I-patiënten.

2.1.7.3 Immuunglobulinen

Modulatie van de productie van cytokines en cytokine-antagonisten is het belangrijkste mechanisme waarmee immuunglobulinen het anti-inflammatoire effect uitoefent.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is 1 dubbelblinde RCT van beperkte omvang verschenen, waarbij de patiënten of in de eerste periode de interventie en in de tweede periode placebo kregen of placebo in de eerste en de interventie in de tweede periode kregen (Goebel et al. 2010). Pijn was de primaire uitkomstmaat en daalde 1,55 units na behandeling met de interventie vergeleken met placebo. Behalve hoofdpijn en tijdelijke pijnverergering, waren er verder weinig bijwerkingen.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat immuuglobulinen pijnvermindering bewerkstelligen bij CRPS-I. <i>B Goebel 2010</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Het gebruik van immuuglobulinen kan overwogen worden in onderzoeksverband.

2.1.7.4 Overige immuunmodulerende medicatie

Het gebruik van andere immuunmodulerende medicatie, zoals TNF- α remmers en thalidomide, is alleen beschreven in case-reports of open-label (Dirckx et al. 2012). Hierbij lijkt er overwegend een positief effect te zijn op de CRPS-I-klachten. Dit zal echter eerst bevestigd moeten worden in RCT's, voordat er een uitspraak over hun gebruik gedaan kan worden.

Overige overwegingen bij gebruik van immuunmodulerende medicatie

Het bepalen van de geschikte periode voor immuunmodulerende medicatie is lastig. Eigenlijk zou er in elke patiënt bepaald moeten worden of er nog sprake is van inflammatie. De enige methode, die daarvoor momenteel beschikbaar is, is het bepalen van cytokines in vloeistof verkregen uit blaren.

Aanbeveling

Het gebruik van andere immuunmodulerende medicatie moet alleen in onderzoeksverband overwogen worden.

2.1.8 Behandeling van CRPS-I osteoclasten remmers

2.1.8.1 Bisfosfonaten

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 verschillende structuuranalogen van bisfosfonaten, zoals etidronaat, clonadronaat, pamidronaat, risedronaat en alendronaat. De resorptie uit de maag is vaak matig; vandaar de voorkeur voor intraveneuze toediening. Bisfosfonaten hebben echter ook effect op cellen

van het immuunsysteem met een ‘immuunmodulerend’ effect, oa door beïnvloeding van de productie van pro-inflammatoire en anti-inflammatoire cytokines.

Wetenschappelijke onderbouwing

Vier RCT's zijn er verschenen. In deze onderzoeken kregen de patiënten alendronate oraal (Manicourt et al. 2004) of intraveneus (Adami et al. 1997), clonadrate intraveneus (Varenna et al. 2000) of pamidronate intraveneus (Robinson et al. 2004). Alle werden vergeleken met placebo. In twee van deze RCT's hadden patiënten CRPS-I minder dan 6 maanden (Adami et al. 1997; Varenna et al. 2000), in tegenstelling tot de andere twee, waarbij patiënten de klachten 7 maanden tot 6 jaar hadden. In al deze RCT's was er een significante vermindering van de pijn. Verder waren er verschillende primaire uitkomstmaten, die wel alle verbetering lieten zien na gebruik van de bisfosfonaten. Drie RCT's werden nog vervolgd door een open-label onderzoek, waarbij continueren van de medicatie een additioneel effect liet zien, echter dit was niet significant (Adami et al. 1997; Varenna et al. 2000; Manicourt et al. 2004). Bijwerkingen waren in alle onderzoeken minimaal. Deze onderzoeken zijn ook opgenomen in systematische reviews (Brunner et al. 2009; Dirckx et al. 2012), welke geen toegevoegde informatie leveren ten opzichte van bovengenoemde onderzoeken.

Conclusie

Niveau 1	Het gebruik van bisfosfonaten geeft pijnvermindering bij CRPS-I. <i>A2 Adami 1997, Varenna 2000, Robinson 2004, Manicourt 2004</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

De meeste onderzoeken zijn verricht met intraveneuze bisfosfonaten; oraal lijken bisfosfonaten, ondanks de verminderde resorptie uit de maag, ook effect te hebben. Gezien het eenvoudiger gebruik hiervan valt deze toediening te overwegen.

Aanbeveling

Het gebruik van bisfosfonaten dient bij voorkeur in onderzoeksverband plaats te vinden, omdat onduidelijk is welk middel, welke dosis en hoe lang deze middelen gegeven dienen te worden.

2.1.8.2 Calcitonine (subcutaan en intranasaal)

Wetenschappelijke onderbouwing

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

Calcitonine kan subcutaan en via een neusspray worden toegediend. Er bestaan verschillende soorten calcitonine, waarvan zalmcalcitonine het meest effectief is. Van calcitonine intranasaal zijn twee placebo/gecontroleerde onderzoeken (Bickerstaff & Kanis 1991; Gobelet et al. 1992) en van calcitonine subcutaan zijn er twee placebo/gecontroleerde onderzoeken (Gobelet et al. 1986; Hamamci et al. 1996). In de laatste jaren is er een gerandomiseerd, gecontroleerd enkel-blind onderzoek verricht, waarbij behandeling van

calcitonine en fysiotherapie geen verbetering laat zien ten opzichte van paracetamol en fysiotherapie (Sahin et al. 2006).

Er zijn twee meta-analyses en twee systematische reviews uitgevoerd waarin de effecten van calcitonine worden geëvalueerd. In een meta-analyse (Kingery 1999) worden de effecten voor calcitonine tegenstrijdig genoemd. In een systematische review (Van den Berg et al. 2002) wordt gemeld dat er geen bewijs is voor de effectiviteit van calcitoninetoediening bij CRPS-I. Een andere meta-analyse (Perez et al. 2001) daarentegen laat een positief gemiddeld effect op de pijn zien voor calcitoninetoediening, en ook een tweede systematische review (Forouzanfar et al. 2002) beschrijft positieve resultaten voor calcium-regulerende medicatie (waaronder calcitonine) voor gebruik bij CRPS-I patiënten.

Conclusie

Niveau 1	Het bewijs voor de effectiviteit van calcitonine (zowel intranasaal als subcutaan) voor de behandeling van CRPS-I is tegenstrijdig. <i>A2</i> <i>Van den Berg 2002, Forouzanfar 2002, Kingery 1999, Perez 2001</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Het gebruik van calcitonine bij CRPS-I wordt niet aanbevolen.

2.1.9 Vaatverwijders

2.1.9.1 Calcium-instroom blokker

De gedachte achter de therapie van calcium-instroom blokkers bij CRPS-I bestaat uit de theorie dat de calcium blokker de perifere bloeddoorstroming zou verbeteren bij een CRPS-I van het koude type (Van der Laan et al. 1997).

Wetenschappelijke onderbouwing

In twee onderzoeken van matige kwaliteit en omvang werd het effect van calcium-instroom blokkers als therapie bij CRPS-I onderzocht. (Muizelaar et al. 1997; Prough et al. 1985) In een ongecontroleerd onderzoek (Muizelaar et al. 1997) wordt beschreven dat calcium-instroom blokkers vooral effect hebben bij CRPS-I in de acute fase. Beide onderzoeken zijn voornamelijk beschrijvend en de uitkomsten zijn subjectief, waarbij de mate van de verbetering bij de patiënten niet wordt gemeld.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat calcium-instroom blokkers enig effect hebben in de acute fase bij CRPS-I. Naast verbetering van de bloeddoorstroming bestaan er bijwerkingen waaronder tensiedaling en hoofdpijn. <i>C</i> <i>Muizelaar 1997, Prough 1985</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Bij patiënten met een niet-inflammatoir beeld bij CRPS-I kan een calcium-instroom blokker overwogen worden. Een week na behandeling moet het effect hiervan geëvalueerd worden.

2.1.9.2 Stikstofmonoxide-donor (NO-donor)

Isosorbidedinitraat (ISDN) splitst nitraten af. Nitraten werken via afsplitsing van het molecuul stikstofmonoxide (NO) verslappend op glad spierweefsel.

Wetenschappelijke onderbouwing

Naar aanleiding van een positief resultaat van ISDN op de pijn en temperatuur in een pilot-onderzoek bij vijf CRPS-I-patiënten (Groeneweg et al. 2008), is er een RCT verricht (Groeneweg et al. 2009). Hierin kon echter geen effect worden bevestigd op de regionale doorstroming en verbetering van de klachten.

Conclusie

Niveau 3	Er is geen bewijs voor verbetering van de klachten bij gebruik van isosorbidedinitraat bij CRPS-I patiënten. <i>B Groeneweg 2009</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Het gebruik van isosorbidedinitraat bij CRPS-I is alleen in onderzoeksverband te overwegen.

2.1.9.3 Fosfodiesteraseremmer type 5

Tadalafil is een selectieve, reversibele remmer van het enzym cGMP-specifieke fosfodiesterase type 5. Dit enzym is verantwoordelijk voor de afbraak van cyclisch-guanosinemonofosfaat (cGMP). Tadalafil zorgt hiermee voor een verhoging van de cGMP-concentratie. In het pulmonale vaatstelsel zorgt cGMP voor relaxatie van de gladde spiercellen van de longvaten met als gevolg vasodilatatie van het pulmonale vaatbed en in mindere mate van de systemische circulatie.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is 1 RCT verricht, waarbij er geen verbetering optrad in de temperatuurasymmetrie, echter was er wel een significante pijnreductie in de tadalafil-groep in vergelijking met placebo (Groeneweg et al. 2008).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat tadalafil geen effect heeft op de doorbloeding, maar wel een pijnreductie kan bewerkstelligen bij patiënten met een koude CRPS-I. <i>B Groeneweg 2008</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Het gebruik van tadalafil kan alleen in onderzoeksverband overwogen worden bij patiënten met koude CRPS-I.
--

2.2 Invasieve en operatieve behandeling

2.2.1 Sympathicus blokkade

Inleiding

Op dit moment is het onduidelijk in hoeverre het (ortho)sympathische systeem, verder benoemd als sympathicus systeem, 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 afvoer van de aangedane extremiteit, maar in de praktijk is dit nooit gevonden (Drummond et al. 1991). 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 (Kurvers et al. 1994).

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

2.2.1.1 Intraveneuze regionale sympathicus blokkade

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn acht onderzoeken die de werking van intraveneus guanethidine onderzocht hebben in een patiënten populatie met CRPS-I (Geertzen et al. 1994; Jadad et al. 1995; Kaplan et al. 1996; Livingstone & Atkins 2002; Hennard et al. 1999; Glynn et al. 1981; Driessen et al. 1983; Ramamurthy & Hoffman 1995). De gebruikte doseringen van intraveneuze guanethidine variëren van 10-30 mg. Vier van deze onderzoeken betreffen RCT's gerandomiseerde onderzoeken, waarbij guanethidine uitgezet wordt tegen een placebo behandeling, in meeste gevallen NaCl 0,9 % (Jadad et al. 1995; Livingstone & Atkins 2002; Glynn et al. 1981). De overige onderzoeken, waarbij het effect van guanethidine bekeken wordt, laten slechts een tijdelijk effect zien in ongeveer 1/3 van de patiënten. Een tweetal

onderzoeken (Malik et al. 1998; Kettler & Abrams 1988) zijn patiëntenonderzoeken van zeer kleine omvang, waaruit nauwelijks conclusies te trekken zijn. Een onderzoek beschrijft alleen het tijdelijk effect van i.v. lidocaïne op mechanische en thermische allodynie. (Wallace et al. 2000) Intraveneuze blokkades met guanethidine, lidocaine, bretylium, clonidine, droperidol en reserpine zijn onderwerp van onderzoek geweest in een drietal systematische reviews (Kingery 1999; Perez et al. 2001; Forouzanfar et al. 2002).

In een review worden 11 acceptabele artikelen beschreven met sympathicolytische middelen, intraveneus gegeven (Perez et al. 2001). Conclusie van deze review is dat er geen bewezen effect is van intraveneuze sympathicus blokkade. De andere twee reviews wijzen in dezelfde richting.

Conclusie

Niveau 1	Intraveneuze regionale sympathicus blokkades hebben geen meerwaarde (pijnreductie) ten opzichte van placebo bij patiënten met CRPS-I. <i>A2 Kingery 1999, Forouzanfar 2002, Perez 2001</i>
-----------------	---

Aanbeveling

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

2.2.1.2 Overige intraveneuze regionale behandelingen

Wetenschappelijke onderbouwing

Een aantal medicijnen is intraveneus regionaal getest op hun effectiviteit. Intraveneuze regionale blocks met bretylium en ketanserine (Hord et al. 1992; Hanna & Peat 1989) laten een significante reductie van de pijn in de behandelingsgroep zien. Ketanserine 10 mg voor de arm, ketanserine 20 mg voor het been en bretylium 1,5 mg/kg met lidocaine laten een lichte pijnreductie zien. Geen effect heeft intraveneuze regionale toediening van reserpine, droperidol of atropine (Kingery 1999).

Conclusie

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat intraveneus regionaal toegediende ketanserine bij patiënten met CRPS-I een pijnreducerend effect heeft. Reserpine, droperidol en atropine hebben geen pijnreducerend effect bij CRPS-I patiënten. <i>A2 Kingery 1999</i> <i>B Hanna & Peat 1989, Hord 1992</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Gezien de matige kwaliteit en geringe omvang van de onderzoeken kunnen de positieve bevindingen met betrekking tot de effecten van ketanserine en bretylium niet worden

onderschreven. Bretylium is in Nederland niet geregistreerd. De techniek van de intraveneuze regionale blokkade houdt in dat er door middel van een tourniquet een periode van ischemie geïnduceerd wordt in het aangedane lidmaat. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat ischemie het theoretisch nadeel heeft de inflammatoire cascade van een actieve CRPS-I te verergeren (de Mos et al. 2009).

Aanbeveling

De intraveneuze regionale toediening van medicatie wordt niet aanbevolen als behandeling van CRPS-I. Het gebruik van ketanserine zou eventueel overwogen kunnen worden maar dan alleen in onderzoeksverband.

2.2.1.3 Percutane sympathicus blokkade

Wetenschappelijke onderbouwing

Traditioneel worden er bij patiënten met CRPS-I blokkades verricht van de sympathicus. Voor de bovenste extremiteit kan dat zijn een blokkade van het ganglion stellatum of 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 naar het effect van deze blokkades. In de literatuur is er één systematische review over de therapeutische rol van lokaal anesthesische sympathicus blokkades bij patiënten met CRPS-I (Cepeda et al. 2002). In deze review worden 29 onderzoeken geëvalueerd bij 1144 patiënten met CRPS-I. De conclusie van deze review is dat wanneer de onderzoeken kritisch beschouwd worden, het de vraag is of sympathicus blokkades bij CRPS-I van enig nut zijn. Minder dan 1/3 van de patiënten rapporteerde tijdelijke pijnklachtenreductie na een sympathicus blokkade, maar onduidelijk is of dit tengevolge van een placebo effect is. Uitkomst van ongecontroleerde onderzoeken overschat immers het therapie-effect. In de huidige evaluatie is een negental artikelen meegenomen. Alle van de B en C klasse bewijsvoering, waaronder twee gerandomiseerde onderzoeken. In een onderzoek (Bonelli et al. 1983) waarbij het effect van een stellatum blokkade vergeleken wordt met intraveneuze guanethidine 20 mg. laten beide interventies na drie maanden geen verschil in effectiviteit zien. Bij een ander gerandomiseerd onderzoek (Price et al. 1998) wordt in een zeer kleine patiënten groep (n=7) het effect van een lokaal anestheticum vergeleken met zout. Het onderzoek was te klein om hierop conclusie te baseren. Er zijn twee retrospectieve onderzoeken die het effect van een radiofrequente laesie (RF) op lumbaal niveau bekijken. Uit onderzoek (Rocco 1995) bij 20 patiënten, waarbij een RF laesie op het niveau L2-L3 of L4 is verricht, 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. Op cervicaal niveau is één retrospectief onderzoek bekend (Forouzanfar et al. 2000). Een klein deel van de patiënten onderging een radiofrequente laesie van het ganglion stellatum. 37% van de patiënten had een pijnklachten reductie. In een niet gerandomiseerd onderzoek (DelleMijn et al. 1994) werden de korte termijn effecten van een ganglion stellatum blokkade vergeleken met i.v. phentolamine. Hierbij werd alleen het korte termijn effect onderzocht en gesuggereerd dat beide ingrepen nodig zouden zijn om tot een diagnose sympatisch gemedieerde pijn te komen. In een retrospectief onderzoek (Wang et al. 1993) werd het effect van een lumbaal sympathicus

block vergeleken met conservatieve behandeling. In dit slecht uitgevoerd retrospectief onderzoek werd gevonden dat 65% van de patiënten verbeterde na een sympathicus block en 41% na conservatieve behandeling. Gezien de matige kwaliteit van dit onderzoek zijn hieruit geen conclusies te trekken. In het onderzoek (Glynn & Casale 1993) waarbij bupivacaine rondom het ganglion stellatum gespoten werd, is onduidelijk of dit patiënten met een CRPS-I betreft.

Er zijn aanwijzingen dat toevoegen van botuline toxine A aan het lokaal anestheticum bij een sympathische blokkade de pijnstillende werking kan verlengen (Carroll et al. 2009). Nader onderzoek is echter noodzakelijk. Een prospectief observationeel onderzoek in 49 patiënten die een sympathicus blokkade ondergingen voor CRPS-I liet zien dat slechts een derde van deze patiënten tijdelijk minder pijn had na een sympathicus blokkade. Bij aanwezigheid van allodynie in de aangedane extremiteit is er geen pijnstillend effect van het sympathicus blok te verwachten. Patiënten met koude CRPS-1 hadden even weinig pijnstilling als patiënten met een warme CRPS-1. Er was geen klinisch beeld dat een positief effect van een sympathicus blokkade voorspelde. Wel bleek er na een sympathicus blokkade evenveel kans op pijntoename als op pijnafname in de extremiteit (Van Eijs et al. 2012). Bij het verrichten van sympathische blokkades blijkt dat vooral de cervicale procedures waaronder het ganglion stellatum blok aanleiding geven tot een hoog aantal (64/294) complicaties leidend tot een verzekeringsclaim (Rathmell 2011).

Conclusie

Niveau 2	Routinematige toepassing van percutane sympathicus blokkades bij patiënten met CRPS-I is niet zinvol.
	<i>A2 Cepeda 2002</i>
	<i>B Bonelli 1983, Dellemijn 1994, Price 1989</i>
	<i>C Van Eijs 2012, Forouzanfar 2000, Glynn & Casale 1993, Rocco 1995, Wang 1985</i>

Aanbeveling

Bij patiënten met CRPS-I wordt het gebruik van percutane sympathicus blokkade niet aanbevolen. Dit geldt in het bijzonder voor de blokkade van het ganglion stellatum.

2.2.2 Ruggenmergstimulatie bij CRPS-I

Wetenschappelijke onderbouwing

Ruggenmergstimulatie is een behandeling waarbij een elektrode in de epiduraal ruimte wordt geplaatst, aan de achterzijde van het ruggenmerg, op het niveau van de zenuwwortels die het pijngebied innerveren. 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 kandidaten 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 (Simpson 1994).

In de enige RCT werden patiënten met chronische, uitbehandelde CRPS-I gerandomiseerd in een groep van ruggenmergstimulatie plus fysiotherapie (n=36), of in een groep met alleen fysiotherapie (n=18). Proefstimulatie was succesvol bij 24 van de 36 patiënten en alleen zij kregen een permanent systeem geïmplant. In de intention-to-treat analyse daalde de pijnintensiteit in de ruggenmergstimulatie plus fysiotherapie groep na 6 maanden met 2,4 cm (VAS) en na twee jaar met 2,1 cm ten opzichte van de groep met alleen fysiotherapie. Kwaliteit van leven verbeterde alleen bij de 24 patiënten met een geïmplant systeem; 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 (Kemler et al. 2000, 2004). Bij de 5 – jaars analyse blijkt het effect van ruggenmergstimulatie te verminderen en niet meer significant te verschillen van de groep die alleen fysiotherapie gehad heeft. Echter in de subgroep van geïmplanteerde patiënten blijken 95% van de patiënten aan te geven dezelfde behandeling te herhalen voor het zelfde resultaat (Kemler et al. 2008). Voor patiënten waarbij geen allodynie in de aangedane extremiteit werd gevonden had 81% een goed effect van de ruggenmergstimulatie 1 jaar na de implantatie. Bij aanwezigheid van allodynie daarentegen was het succespercentage slechts 35% na 1 jaar. Hierom dient men bij aanwezigheid van allodynie terughoudend te zijn met deze vorm van behandeling (Van Eijs et al. 2010). Vanwege inclusie van maar één RCT is de waarde van de systematische review beperkt (Turner et al. 2004). In een aantal retrospectieve cohort onderzoeken wordt pijnvermindering door ruggenmergstimulatie gerapporteerd (Kemler et al. 1999; Calvillo et al 1998; Bennett et al. 1999).

Conclusie

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat na zorgvuldige selectie en succesvolle proefstimulatie, ruggenmergstimulatie bij patiënten met chronische CRPS-I langdurige pijnvermindering en verbetering van kwaliteit van leven bewerkstelligt, maar niet leidt tot verbetering van functie.</p> <p><i>B Kemler 2000</i></p> <p><i>C Bennett 1999, Calvillo 1999, Kemler 1999, 2004, 2008, 2010</i></p>
-----------------	---

Overige overwegingen

Alle onderzoeken onderzochten nauwkeurig geselecteerde, uitbehandelde patiënten met chronische CRPS-I (6 maanden of langer na het initiële moment); er is geen wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van ruggenmergstimulatie bij acute CRPS-I (Van Eijs et al. 2012).

Een kosteneffecten analyse toonde dat behandeling van chronische CRPS-I met ruggenmergstimulatie goedkoper is dan standaardtherapie (Kemler & Furnee 2002). Bij te verwachten kortdurende levensduur van de batterij in geval van hoog verbruik door de patiënt dient uit kostenoverwegingen een oplaadbare batterij overwogen te worden (Kemler et al. 2010).

Hoewel levensbedreigende complicaties bij ruggenmergstimulatie zeldzaam zijn, treden complicaties leidend tot re-operatie wel op bij 25-50% van de patiënten (Turner et al. 1995).

Aanbeveling

Pijnbestrijding met ruggenmergstimulatie bij nauwkeurig geselecteerde, chronische CRPS-I patiënten die niet hebben gereageerd op overige therapieën kan overwogen worden. Bij aanwezigheid van allodynie in de aangedane extremiteit is ruggenmergstimulatie waarschijnlijk niet zinvol. Indien men geen andere mogelijkheid heeft zal men een stimulator slechts implanteren na een succesvolle proefstimulatie van tenminste 2 weken. Bij twijfel over het gunstig effect van de proefstimulatie dient de behandeling niet te worden voortgezet.

2.2.3 Operatieve sympathectomie bij CRPS-I

Wetenschappelijke onderbouwing

De effectiviteit van operatieve sympathectomie is samengevat in een systematische review van beperkte waarde (Mailis & Furlan 2002), omdat deze slechts is gebaseerd op een aantal retrospectieve cohort onderzoeken (Bosco et al. 2003; Bandyk et al. 2002; Schwartzman et al. 1997; Singh et al. 2003; Aburahma et al. 1994). De cohort onderzoeken 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 follow-up van tenminste 1 jaar laten zien dat de kans op succes het grootst is wanneer behandeling spoedig (<3 maanden) na het initiële trauma plaatsvindt (Schwartzman et al. 1997; Singh et al. 2003; Aburahma et al. 1994). In een RCT waarin 20 patiënten of een radiofrequente lumbale thermolaesie kregen of een lumbale neurolyse met fenol bleek er geen meerwaarde van de ene techniek ten opzichte van de andere (Manjunath et al. 2008).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een operatieve sympathectomie pijn bij CRPS-I kan verminderen. <i>B</i> Manjunath 2008 <i>C</i> AbuRahma 1994, Bandyk 2002, Bosco 2003, Mailis 2003, Schwartzman 1997, Singh 2003
-----------------	--

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 'sympathicus afhankelijke pijn' (Wang et al. 1985) zou volgens anderen het behandelresultaat hier niet mee zijn gecorreleerd (Singh et al. 2003). Na sympathectomie voor neuropathische pijn treedt compensatoire hyperhidrose op bij 18% en neuropathische complicaties bij 25% van de patiënten (Furlan et al. 2000).

Aanbeveling

Grote terughoudendheid moet betracht worden 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 alleen in onderzoeksverband plaats te vinden.

2.2.4 Amputatie bij CRPS-I

Inleiding

Een amputatie beoogt functioneel herstel en 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 vragen nogal eens om een amputatie als laatste redmiddel.

Wetenschappelijke onderbouwing

In de wetenschappelijke literatuur werden veelal case-onderzoeken gevonden.

Er werden twee retrospectieve onderzoeken gevonden (Dielissen et al. 1995; Stam & Van der Rijst 1994). Een onderzoek werd uitgevoerd bij zeven patiënten met CRPS-I aan de bovenste extremiteit (Stam & Van der Rijst 1994). 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 (Dielissen et al. 1995). Redenen waren pijn ($n = 5$), recidiverende infecties ($n = 14$) en om functioneel herstel te bevorderen ($n = 15$). Twee patiënten werden pijnvrij; 10 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.

Uit literatuuronderzoek blijkt dat de reden voor amputatie in 80% van de gevallen pijn is en in 72% van de gevallen een disfunctioneel lidmaat. In de helft van de gevallen trad er na amputatie een recidief CRPS-I in de stomp op en in een kwart van de gevallen trad er na amputatie fantoompijn op (Bodde et al. 2011).

In een ander onderzoek ondergingen 22 patiënten een amputatie (Krans et al. 2012). Twintig patiënten (95%) gaven een verbetering van hun kwaliteit van leven aan. Negentien patiënten (90%) gaven vermindering van pijn aan; 17 patiënten (81%) rapporteerden een betere mobiliteit, en 14 (67%) een verbetering van slaap. Achttien patiënten zouden zich weer laten amputeren onder dezelfde omstandigheden. Tien van de 15 patiënten met een beenamputatie en een van de 6 met een armamputatie gebruiken regelmatig een prothese. CRPS-I recidiveerde in de stomp in 3 gevallen (14%) en symptomen verschenen in een ander lidmaat in 2 patiënten (10%).

Conclusie

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs dat amputatie positief bijdraagt aan de behandeling van CRPS-I. <i>C</i> <i>Dielissen 1995, Stam & Van der Rijst 1994, Bodde 2011, Krans 2012</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Bij potentieel levensbedreigende, onbehandelbare of recidiverende infecties kan een amputatie van de aangedane ledemaat niet altijd voorkomen worden. Amputatie kan derhalve in specifieke gevallen overwogen worden.

Aanbeveling

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

HOOFDSTUK 3: PARAMEDISCHE (FYSIOTHERAPIE EN ERGOTHERAPIE) EN PSYCHOLOGISCHE BEHANDELING BIJ CRPS-I

Inleiding

Bij patiënten met CRPS-I is er naast afname van de belastbaarheid van de getroffen extremiteit sprake van verschillende stoornissen, waaronder pijn. De extremiteit reageert vaak heftig op geringe inspanning. De patiënt ervaart vaak een (extreme) toename van pijn na (geringe) activiteiten.

Als reactie op pijntoename zijn 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 en als de extremiteit toch moet worden bewogen, wordt zoveel pijn ervaren dat de immobilisatie wens 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 pijn reactie, maar de patiënt interpreteert de pijn als een signaal van ongetraindheid en gaat door met intensief oefenen.

Gedoseerd bewegen en het weer leren inschakelen van de aangedane extremiteit in het dagelijks functioneren leidt bij CRPS-I tot herstel (Watson & Carlson 1987; Oerlemans et al. 1999; Oerlemans et al. 2000; Ek et al. 2009; van de Meent et al. 2011). Bij een recent ontstane CRPS-I lijkt een meer pijncontingente behandeling geïndiceerd die overgaat in een tijdcontingente behandeling bij langer bestaande klachten (≥ 6 maanden na het initiële moment); in feite het stadium van de chronische pijn.

Bij een 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 kortdurende toename van klachten wordt niet als schadelijk beschouwd. De patiënt wordt geleerd controle te krijgen over de pijn en de eigen lichaamsreacties volgend op activiteiten en andere prikkels te observeren en zijn bewegingsgedrag daaraan aan te passen. Pijncontingente behandeling heeft bij korter en langer bestaande CRPS-I geleid tot een forse afname van klachten (Oerlemans et al. 1999; Oerlemans et al. 2000; Moseley 2004; Moseley 2005). Deze aanpak past bij het denkbeeld van de patiënt om de extremiteit te beschermen, waardoor het vertrouwen in de therapie kan toenemen.

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

Ook tijdcontingente behandeling heeft geleid tot verbetering van klachten zowel bij patiënten met korter bestaande CRPS-I (Van de Meent et al. 2011) als langer bestaande CRPS-I (Watson & Carlson 1987; Ek et al. 2009).

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

Verwijzing voor een multidisciplinaire behandeling, inclusief psycholoog is te overwegen bij:

- langer bestaande CRPS-I met tekenen van chronisch pijngedrag;
- een stagnerend herstel ondanks adequate somatische behandeling;
- aanwijzingen voor psychosociale problematiek;
- onvermogen om adequaat met de aandoening om te gaan.

Indien een multidisciplinaire behandeling wordt gegeven, is afstemming tussen de verschillende behandelaars en de patiënt noodzakelijk door een 'case manager'.

Multidisciplinair revalidatieprogramma

In een pre-post evaluatie werden, bij 12 patiënten met CRPS-I (gem. duur 18 mnd), de effecten van een multidisciplinair revalidatieprogramma, bestaande uit fysiotherapie, ergotherapie, hydrotherapie, en psychologische groepsbehandeling geëvalueerd. Daarnaast ontvingen vier patiënten samen in totaal 10 ganglion stellatum blokkades. Er bleken verbeteringen opgetreden te zijn in het steun nemen op de hand en pols, de spierkracht van de pols en snelheid van het uitvoeren van taken (Singh et al. 2004).

Paramedische behandeling en psychologische behandeling

Heel globaal gesproken richt fysiotherapie zich wat meer op de stoornissen van de aangedane extremiteit en ergotherapie op de activiteiten van het dagelijks leven. Bij de behandeling van handproblemen, inclusief CRPS-I wordt het professionele onderscheid tussen fysiotherapeuten en ergotherapeuten kleiner doordat beide beroepsgroepen zich kunnen specialiseren in handtherapie. (Bijlage 4 Handtherapeut). CRPS-I van de benen wordt over het algemeen meer door fysiotherapeuten behandeld.

De psychologische behandeling richt zich vooral op de emotionele en/of psychische consequenties van de klacht.

3.1 CRPS-I en paramedische behandeling

Wetenschappelijk onderzoek naar paramedische behandeling bij CRPS-I staat in de kinderschoenen. Opmerkelijk is, dat de vraag of paramedische behandeling van bij CRPS-I een meerwaarde biedt, nauwelijks onderwerp van onderzoek is. In de volgende tekst wordt gesproken over paramedische behandeling. Er zal alleen over fysiotherapie / ergotherapie gesproken worden als de betreffende onderzoeksresultaten specifiek over fysiotherapie / ergotherapie gaan.

Wetenschappelijke onderbouwing

In een beperkt aantal onderzoeken zijn de effecten van verschillende behandelvormen van paramedische behandeling op klachten als gevolg van CRPS-I onderzocht. De onderzoeken

kenmerken zich door kleine steekproeven (Moseley 2004; Moseley 2005; Singh et al. 2004; McCabe et al. 2003; de Jong et al. 2005), het ontbreken van controle groepen (Ek et al. 2009; Singh et al. 2004; McCabe et al. 2003; de Jong et al. 2005; Robaina et al. 1989), een matige onderzoeksmethodologie (Singh et al. 2004; Robaina et al. 1989), en het ontbreken van een follow-up meting (McCabe et al. 2003; Fialka et al. 1996; Uher et al. 2000; Durmus et al. 2004).

3.1.1 Pijncontingente behandeling

Fysiotherapie

Uit gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek blijkt dat fysiotherapie volgens een pijncontingente behandeling, aanvullend op de medische behandeling, een effect heeft op de ernst van de stoornissen in functies (Oerlemans et al. 1999; Oerlemans et al. 2000). Fysiotherapie resulteert in een significant sneller herstel na 6 weken dan de controle behandeling. Één jaar na inclusie resulteert fysiotherapie in een betere uitkomst, betreffende pijn, huidtemperatuur, volume en actieve bewegingsmogelijkheid. Gezien de snelle verbetering van de stoornissen is het aan te bevelen de fysiotherapeutische behandeling vroegtijdig, kort nadat de diagnose gesteld is, te starten (Oerlemans et al. 1999; Oerlemans et al. 2000). In een follow-up onderzoek van 8 jaar bleek dat de ervaren beperkingen na het afsluiten van de behandeling stabiel bleven (Vaneker et al. 2006).

Ergotherapie

Ergotherapie bij CRPS-I is enerzijds gericht op het verminderen van of het leren omgaan met de klachten en het geven van 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. Ergotherapie is gericht op het handelen (occupation-based) en houdt rekening met de context (context-based).

In één RCT is het effect van de gehele ergotherapiebehandeling bepaald, en niet van de afzonderlijke onderdelen (Cup et al. 1999). Ergotherapie, aanvullend op de medische behandeling, had een positief effect op functiestoornissen (Oerlemans et al. 1999; Oerlemans et al. 2000). Daarnaast leek er een positieve beïnvloeding te zijn op activiteitsniveau (Oerlemans et al. 1999; Oerlemans et al. 2000).

Spiegeltherapie en graded motor imagery

Andere pijncontingente behandelingen die onderdeel van de fysiotherapie en ergotherapie kunnen zijn, zijn spiegeltherapie en “graded motor imagery” (Moseley 2004; Moseley 2005; McCabe et al. 2003). In een case serie van 8 patiënten bleek dat spiegeltherapie gedurende 6 weken een afname gaf van de pijngewaarwording. Patiënten met langer bestaande CRPS-I (>2 jaar) trad geen verbetering op. Uit een systematisch literatuur review bleek dat graded motor imagery een significant effect had op afname van de pijn bij patiënten met lang bestaande CRPS-I, NNT:3, ten opzichte van een wachtlijst-controle groep (Moseley 2004). In een systematische review naar de effecten van paramedische interventies bij CRPS-I werden de bestaande onderzoeken kritisch geëvalueerd. Meta-analyse was niet mogelijk vanwege heterogeniteit in patiëntenpopulaties, interventies en uitkomstmaten (Daly &

Bialocerkowski 2009). In de bewijstabellen zullen daarom alleen oorspronkelijke onderzoeken worden aangehaald. De volgorde van het aanbieden van de prikkels (hand-herkenning gevolgd door voorstellen van bewegingen en tenslotte spiegeltherapie) bleek het grootste effect te hebben (NNT=2) ten opzichte van voorstellen van beweging gevolgd door hand-herkenning en tenslotte weer voorstellen van beweging (Moseley 2005). In een latere klinische evaluatie van de effecten van graded motor imagery konden de positieve effecten met betrekking tot pijnreductie niet bevestigd worden (Johnson et al. 2012). Een groot verschil tussen de eerdere onderzoeken van Moseley (2004, 2005) en die klinische evaluatie was de frequentie van behandelen. In de onderzoeken van Moseley (2004, 2005) werd zeer frequent geoefend (ieder uur dat niet geslapen werd) terwijl in de klinische evaluatie patiënten aangaven dat die frequentie niet haalbaar was (Johnson et al. 2012). In een patiëntenserie van 7 patiënten werden met een enigszins aangepast programma van motor imagery en spiegeltherapie positieve effecten gevonden voor knijpkracht en pijn (Lagueux et al. 2012).

3.1.2 Tijdcontingente behandeling

Pain exposure physical therapy en stress loading

In een niet gecontroleerd onderzoek bleek dat na een tijdcontingente behandeling volgens “pain exposure physical therapy” (PEPT), bij patiënten met lang bestaande CRPS-I (gem. 55,0 mnd; sd. 43,4) hand- en beenfunctie en pijn verbeterden. Bij 18 van de 41 patiënten met CRPS-I van de armen (46%) en bij 31 van de 65 patiënten met CRPS-I van de benen (48%), werd een klinisch relevante verbetering gevonden, gemiddeld 3,6 maanden na het beëindigen van de behandeling (Ek et al. 2009). In een ander PEPT onderzoek bij patiënten met korter bestaande CRPS-I (duur gem. 6,6 mnd: sd. 4,1) bleken daarnaast ook bewegingsangst en ervaren beperkingen te verbeteren (van de Meent et al. 2011). In een ongecontroleerd onderzoek met een tijdcontingente behandeling volgens een “stress loading program” voor patiënten met CRPS-I van de hand, werden verbeteringen gevonden voor mobiliteit, kracht en pijn (Watson & Carlson 1987).

Graded exposure

Graded exposure kan een onderdeel van de ergotherapie en fysiotherapie zijn, dikwijls in samenwerking met een psycholoog. In een single subject design onderzoek werden 8 patiënten met CRPS-I (gem. duur 3,0 jr.; sd. 1,1) en bewegingsangst > 39 punten op de Tampaschaal voor kinesiofobie geleidelijk blootgesteld aan die situaties en bewegingen die ze als gevaarlijk en bedreigend ervoeren. Na de blootstelling waren bewegingsangst, pijn en beperkingen afgenomen (De Jong et al. 2005).

3.1.3 Specifieke (fysiotherapeutische) applicaties

Manuele lymfedrainage

Effecten van manuele lymfedrainage werden onderzocht in twee gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken. In het ene onderzoek werd manuele lymfedrainage van het been toegevoegd aan oefentherapie ter verbetering van de mobiliteit en de functie van het been (Uher et al. 2000), terwijl in het andere onderzoek manuele lymfedrainage van de arm werd toegevoegd aan NSAID's, ultrageluid van arm en ganglion stellatum, oefentherapie gericht op mobiliteit van de gewrichten, het versterken van de spierpomp en ademhalingsoefeningen (Duman et al. 2009). Er werd geen effect gevonden voor manuele lymfedrainage van het been en een kortdurend effect voor de arm. Na een follow-up van twee maanden was dit effect verdwenen.

Transcutane electro-neurostimulatie (TENS)

In een onderzoek van matige kwaliteit bleek dat 20 van de 29 patiënten met CRPS-I een positief effect hadden (pijnreductie van 75% of meer van de oorspronkelijke pijn) na behandeling met TENS (Robaina et al. 1989).

Elektromagnetische behandeling

In een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek werd elektromagnetische behandeling toegevoegd aan calcitonine behandeling en oefentherapie gericht op mobiliteit van de gewrichten van de arm bij patiënten met kort bestaande CRPS-I. Direct na de behandeling bleek de VAS pijn gedurende activiteiten sterker afgenomen in de groep die elektromagnetische therapie onderging (gemiddeld 1,3 op een schaal van 0 tot 10) dan in de placebo groep (Durmus et al. 2004).

Autogene training

In een gecontroleerd en gerandomiseerd onderzoek werd autogene training onderzocht bij patiënten met CRPS-I van de hand. De training, (10 sessies van 1 uur) werd toegevoegd aan een huisoefenschema bestaande uit ijsbehandeling, elevatie van de hand en oefentherapie. De huidtemperatuur daalde in de interventie groep significant sterker 2,3° ten opzichte van een stijging van 0,8° in de controle groep. Er werden geen andere verschillen gevonden (Fialka et al. 1996).

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat pijncontingente behandeling (fysiotherapie, en graded motor imagery) effectief is in het verminderen van klachten als gevolg van CRPS-I van de bovenste extremiteit. <i>B</i> Oerlemans 1999, 2000, Mosely 2004, 2005, <i>C</i> McGabe 2003
-----------------	--

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat ergotherapeutische behandeling een positief effect heeft op functiestoornissen, en het is waarschijnlijk dat ergotherapie een positief effect heeft op het activiteitsniveau van patiënten met CRPS-I aan de bovenste extremiteit.</p> <p><i>B Oerlemans 1999, 2000</i> <i>D Cup 1999</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat spiegeltherapie effectief is in het verminderen van klachten als gevolg van CRPS-I van de bovenste extremiteit.</p> <p><i>C McGabe 2003</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat een tijdcontingente behandeling een afname van klachten laat zien, zowel bij CRPS-I van de bovenste extremiteit als ook van de onderste extremiteit.</p> <p><i>C vd Meent 2011, Ek 2009, De Jong 2005, Watson & Carlson 1987</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat een paramedische behandeling (oefentherapie, pain exposure physical therapy, graded exposure, stress loading, pijncontingente behandeling) ook zin heeft bij lang bestaande CRPS-I.</p> <p><i>C Ek 2009, Moseley 2004, 2005, McCabe 2003, De Jong 2005</i></p>
Niveau 3	<p>Er is geen bewijs voor de effectiviteit van manuele lymfe drainage bij CRPS-I.</p> <p><i>C Uher 2000, Duman 2009</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat TENS een pijn dempend effect kan hebben bij CRPS-I.</p> <p><i>C Robaina 1989</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat elektromagnetische behandeling pijnvermindering geeft bij CRPS-I.</p> <p><i>C Durmus 2004</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat autogene training behulpzaam is bij het verlagen van de temperatuur van de hand.</p> <p><i>C Fialka 1996</i></p>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een multidisciplinair revalidatie programma een positief effect heeft op de functie van de hand. C <i>Singh 2004</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Op dit moment zijn resultaten van onderzoeken die de effecten van pijncontingente en tijdcontingente behandeling evalueren nog niet gepubliceerd.

Omdat de ernst van de klachten kan variëren, moet de behandeling individueel worden aangepast. Bij milde klachten kan volstaan worden met oefeningen en advies. Bij ernstige klachten is een multidisciplinaire behandeling gewenst, die zo vroeg mogelijk wordt gestart (Oerlemans et al. 1999; Oerlemans et al. 2000; Vacariu 2002).

Ergotherapie

Spalkbehandeling lijkt geïndiceerd als onderdeel van de totale ergotherapiebehandeling, 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 (Cup et al. 1999). De spalk dient bij voorkeur niet immobiliserend te zijn (Hareau 1996; Stanton-Hicks et al. 1998; Vacariu, 2002). Dat wil zeggen dat de spalk bij voorkeur niet continu gedragen wordt, en dat zoveel mogelijk (bewegingsmogelijkheden van de) gewrichten vrij gehouden worden. De spalkbehandeling wordt gegeven in combinatie met een actief oefenprogramma.

Desensitisatieprogramma's als onderdeel van de ergotherapie behandeling worden toegepast bij het 'normaliseren van de sensibiliteit' (Cup et al. 1999). Deze programma's, waarin een opbouw van stimuli wordt gegeven, hebben verhoging van de tolerantie van tactiele prikkels tot resultaat (Hardy & Hardy 1997; Stanton-Hicks et al. 1998).

Het bevorderen van het functioneel gebruik van de extremiteit en het bevorderen van de zelfstandigheid zijn tevens belangrijke doelen van de ergotherapie (Vacariu 2002). Hiervoor wordt dagelijks ergotherapie geadviseerd (Stanton-Hicks et al. 1998).

Binnen Nederland is een standaard 'Ergotherapie bij CRPS-I van de bovenste extremiteit' opgesteld op basis van ervaring, literatuur en overleg met ergotherapeuten uit diverse instellingen (Cup et al. 1999). Deze standaard wordt in meerdere instellingen gebruikt en ergotherapeuten worden hierin geschoold.

Contra-indicaties

Zover bekend zijn er geen contra-indicaties voor paramedische behandeling.

Aanbeveling

Het wordt aanbevolen patiënten met CRPS-I zo vroeg mogelijk paramedisch (fysiotherapie, ergotherapie, handtherapie) te behandelen waarbij een initieel pijncontingente behandeling overgaat in een tijdcontingente behandeling. Ook patiënten met lang bestaande CRPS-I die eerder geen adequate paramedische behandeling hebben gehad, dienen paramedisch behandeld te worden.

Nader onderzoek is nodig om te analyseren welke vormen van behandeling, pijncontingent of tijdcontingent, het meest effect hebben en in welke fase van CRPS-I

De werkgroep beveelt aan patiënten met CRPS-I aan de bovenste extremiteit te verwijzen naar een fysiotherapeut en/of ergotherapeut.

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

Inleiding

Omdat er geen duidelijke objectieve somatische oorzaak gevonden is, wordt wel gespeculeerd dat CRPS-I veroorzaakt of versterkt en onderhouden zou worden door niet somatische factoren (Geertzen et al. 1994; Van Houdenhoven et al. 1992). 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 wordt bepaald, of dat de psychische factoren gezien moeten worden als het gevolg van CRPS-I en dan vooral de pijnklachten. De methodologische kwaliteit van de onderzoeken over psychologische diagnostiek is over het algemeen matig tot slecht. Er is één RCT gevonden bij de doelgroep kinderen, terwijl bij volwassenen geen RCT's werden gevonden. Vier prospectieve cohortonderzoeken werden gevonden (Daviet et al. 2001; Puchalski et al. 2005; Feldman et al. 1999; Beerthuizen et al. 2011). Deze bevindingen worden ook beschreven in een systematische review (Beerthuizen et al., 2009) die inhoudelijk geen verdere bijdrage levert aan bovenstaande. Retrospectief cohort onderzoek of cross-sectioneel onderzoek zonder controlegroep en met beperkte follow-up is gangbaar. Wetenschappelijke publicaties over psychologische behandelingen bij volwassenen zijn voor zover bekend, niet beschikbaar.

3.2.1 Wetenschappelijke onderbouwing ten aanzien van diagnostiek

3.2.1.1 Psychisch dysfunctioneren in het algemeen

Bij CRPS-I patiënten zou het psychisch dysfunctioneren een grotere rol spelen bij het ontwikkelen en onderhouden van de klachten dan bij andere chronische pijnpatiënten (Bruehl et al. 1996). Patiënten met CRPS-I scoorden echter niet significant anders op de Symptom Check List-90 (SCL-90) dan de controle groep met uitzondering van de schaal die somatische klachten meet (Beerthuizen et al. 2011). 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 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 controle groepen (Mixed hoofdpijngroep en chronisch a-specifieke rugklachten) (DeGood et al. 1993; Field & Gardner 1997; Ciccone et al. 1997; Van der Laan et al. 1999). In een populatie gebaseerd onderzoek van kwam naar voren dat er geen relatie gevonden werd tussen CRPS-I en psychische klachten (depressie, angst en psychosociale problemen) (De Mos et al. 2009).

Conclusie

Niveau 2	<p>Er bestaat geen specifiek profiel binnen de SCL-90 (Symptom Check List-90) dat patiënten met CRPS-I onderscheidt van gezonde controles of andere pijnpatiënten.</p> <p><i>B Beerthuizen 2011, Van der Laan 1999, Field & Gardner 1997, Ciccone 1997, Bruehl 1996, DeGood 1993</i></p>
-----------------	--

Overige overwegingen

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

3.2.1.2 Life events en coping

Life events en intense psychische stress zouden predisponerend kunnen zijn voor het ontwikkelen van CRPS-I, niet alleen het aantal life events zou groter zijn dan bij een controlegroep, maar ook de ernst van de life events zou ernstiger zijn (Geertzen et al. 1994). Er bestaat echter ook onderzoek dat dit verband niet aantoont (Monti et al. 1998). Coping strategieën zouden niet verschillen tussen patiënten met CRPS-I en een herstelde CRPS-I groep (Rose et al. 1992).

Conclusie

Niveau 2	<p>Het is niet duidelijk wat de rol van life events is in het ontstaan van CRPS-I. Er lijkt geen verschil te zijn in copingstrategieën tussen patiënten met CRPS-I en een herstelde CRPS-I groep</p> <p><i>B Monti 1998, Geertzen 1994, Rose 1992</i></p>
-----------------	---

3.2.1.3 Depressie

De rol van depressie in het ontstaan van CRPS-I is onduidelijk. Er is weinig onderzoek gedaan naar de invloed van depressie op het ontstaan van CRPS-I; uit 2 prospectieve onderzoeken komt naar voren dat depressie geen voorspellende factor is voor het ontwikkelen van CRPS-I (Daviet et al. 2002; Puchalski et al. 2005). Naar depressie als gevolg van CRPS-I is meer onderzoek verricht. Pijn bij CRPS-I leidt tot toename van depressie en vice versa (Feldman et al. 1999).

Op de Beck Depression Inventory (BDI) wordt geen verschil gevonden tussen CRPS-I en controlegroep (Geertzen et al. 1994; Ciccone et al. 1997; Monti et al. 1988; Bruehl et al. 2003). Voorts worden geen significante verschillen op de depressiescores tussen patiënten met distaal radius fractuur die CRPS-I ontwikkelden en patiënten die dit niet ontwikkelden gevonden (Puchalski et al. 2005). 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 lage rugpijn) (DeGood et al. 1993).

Conclusie

Niveau 2	Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat depressie een rol speelt bij het ontstaan en/of in stand houden van CRPS-I <i>B Beerthuizen 2011, Puchalski 2005, Bruehl 2003, Daviet 2002, Ciccone 1997, DeGood 1993, Geertzen 1994, Monti 1998, Feldman 1999</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Wanneer behandeling is geïndiceerd bij CRPS-I met depressie, gaat de voorkeur uit naar amitryptiline (geen selectieve serotonine heropname remmer) in combinatie met psychologische behandeling. Omdat ernstige pijn emotioneel lijden veroorzaakt zou het opmerkelijk zijn wanneer op schalen die depressie en angst meten lage scores worden gevonden bij CRPS-I.

3.2.1.4 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. Hier kon geen duidelijke relatie worden aangetoond (Geertzen et al. DeGood et al. 1993; Ciccone et al. 1997; Van der Laan et al. 1999).

In een prospectief onderzoek werd geen relatie gevonden tussen de (hoge) mate van pijn en de (hoge) mate van angst (Feldman et al. 1999). Andersom, hoge mate van angst, zou niet leiden tot hoge mate van pijn.

Conclusie

Niveau 2	Er is geen verband gevonden tussen angst en het in stand houden van klachten bij CRPS-I. <i>B Van der Laan 1999, Feldman 1999, Ciccone 1997, Geertzen 1994, DeGood 1993</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

De laatste jaren is er toenemende aandacht naar 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 (De Jong et al. 2005). 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 ze redelijkerwijs wel zouden moeten kunnen worden uitgevoerd, of door gebruik te maken van de TAMPA-schaal voor kinesiofobie (TSK) (De Jong et al. 2005; Peters et al. 2004). Effectieve behandeling van bewegingsangst leidt tot afname van angst, pijn en beperkingen; ook bij CRPS-I (De Jong et al. 2005).

3.2.1.5 Persoonlijkheid

Onderzoek naar persoonlijkheid richt zich voornamelijk op de factor “neuroticisme”. Dit onderzoek is onderling moeilijk te vergelijken omdat “neuroticisme” iedere keer anders geoperationaliseerd wordt. Daarnaast worden in verschillende onderzoeken diverse testen 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” welke samen een indruk zouden geven van neuroticisme. Dit onderzoek betreft echter kleine patiëntenaantallen en de bevindingen waren niet significant (Subbarao & Stillwell 1981; Zucchini et al. 1989). Ook op de Nederlandse Persoonlijkheden Vragenlijst (NPV) kon geen significant verschil gevonden worden tussen patiënten met CRPS-I en een controle- groep (Geertzen et al. 1994).

Wanneer het gestructureerde klinisch interview voor DSM III-R (SCID) afgenomen wordt, vindt men voor zowel de groep met CRPS-I als de controlegroep (chronisch lage rugpijn) verhoogde scores op de “obsessief-compulsieve” persoonlijkheid en op de “zelfondermijnende” persoonlijkheid (Monti et al. 1998).

Conclusie

Niveau 2	Er bestaat geen aanwijzing voor een specifiek persoonlijkheidsprofiel van patiënten met CRPS-I. <i>B Monti 1998, Geertzen 1994, Zucchini 1989, Subbarao & Stillwell 1981</i>
-----------------	---

3.2.2 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 om 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 om een uitspraak te doen over de mate van bewegingsangst met bijvoorbeeld de TSK (Peters et al. 2004). Gezien de (psychometrische) overeenkomst tussen patiënten met CRPS-I en patiënten met een ander chronische pijn syndroom, zou cognitieve gedragstherapie een adequate behandeling kunnen zijn gericht op de consequenties van de aandoening.

Kortweg kan er een aantal vragen aan de psycholoog gesteld worden:

1. Zijn er psychologische en of psychosociale 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 wanneer 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 *veroorzaakt* worden door psychologische factoren, maar is gericht op de consequenties van de klacht.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert bij CRPS-I een GZ-psycholoog of een klinisch psycholoog te consulteren indien er sprake is van een discrepantie tussen objectiveerbare 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: OVERIGE BEHANDELVORMEN

4.1 Transcraniële elektrische stimulatie

Wetenschappelijke onderbouwing

Transcraniële elektrische stimulatie (TMS) is een non-invasieve techniek waarbij middels elektromagnetische inductie oppervlakkige gebieden van het brein gestimuleerd worden om daarmee veranderingen in corticale excitatie en inhibitie te bewerkstelligen. In een dubbelblinde RCT (parallel design) werd bij 23 patiënten met CRPS-I aan de bovenste extremiteit (IASP criteria), met een ziekte duur langer dan 6 maanden en een VAS pijnscore hoger dan 4 ondanks medicatie de effecten van repetitieve TMS (rTMS) vergeleken met placebo behandeling (sham rTMS) in combinatie met een standaard behandeling bestaande uit Naproxen 250 mg, Amitriptyline 50 mg 2 dd en carbamazepine 200 mg 2dd (Picarelli et al. 2010).

Patiënten die werden behandeld met rTMS vertoonden gedurende de behandelingen een significant sterkere pijnvermindering dan de sham groep. Eén week na de laatste behandeling werd in de rTMS groep een vermindering van pijnklachten van 4,65 cm (50,9%) ten opzichte van 2,18 cm (24,7%) in de controlegroep gevonden (niet significant) en dit verschil was niet meer aanwezig na 3 maanden. Kwaliteit van leven verbeterde niet significant gedurende de studie.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat repetitieve transcraniële elektrische stimulatie pijnvermindering bij CRPS-I patiënten bewerkstelligt. <i>B Picarelli 2010</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Bij één patiënt vond een gegeneraliseerd insult plaats, waarschijnlijk geïnduceerd door rTMS. Tevens is het effect beperkt tot de duur van de behandeling en sterk wisselend per patiënt. De behandeling bevindt zich nog in een experimenteel stadium.

Aanbeveling

Behandeling van CRPS-I patiënten met repetitieve transcraniële elektrische stimulatie kan overwogen worden in studieverband.

4.2 Hyperbare zuurstoftherapie

Wetenschappelijke onderbouwing

Hyperbare zuurstoftherapie behelst het inademen van 100% zuurstof in een hoge drukkamer, met als doel de oxygenatie van het lichaam te verhogen en daarmee de weefseloxygenatie te verbeteren. In een gerandomiseerde dubbelblinde studie met parallel design van matige kwaliteit onder 71 patiënten met CRPS-I aan de bovenste extremiteit (diagnosecriteria niet vermeld), werd hyperbare zuurstoftoediening (15 sessies van 90

minuten bij 2.4 atmosfeer) vergeleken met het inademen van normale lucht, in aanvulling op standaardbehandeling bestaande uit 3 maal daags paracetamol 500mg (Kiralp et al. 2004). Na 15 en 45 dagen werd een significante vermindering in pijnscore en polsoming en een significante toename van de polsflexie gevonden, in het voordeel van hyperbare zuurstof-toediening.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat hyperbare zuurstoftherapie pijn- en oedeemvermindering en toename van de polsflexie bij CRPS-I patiënten bewerkstelligt. <i>B Kiralp 2004</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Het voornoemde onderzoek is uitgevoerd onder patiënten met een zeer korte ziekte duur (“ongeveer” 1,5 maanden) en verschaft verder weinig informatie over de aard van de patiënten en de opzet van de studie. De behandeling met hyperbare zuurstof stelt eisen aan de organisatie van zorg.

Aanbeveling

Behandeling van CRPS-I patiënten met hyperbare zuurstoftherapie kan overwogen worden in studieverband.

4.3 Shockwave therapie

Wetenschappelijke onderbouwing

Shockwave therapie omvat het toedienen van hoorbare geluidspulsen met een elektromagnetische generator. In een open pretest-posttest onderzoek van beperkte kwaliteit bij 30 patiënten met CRPS aan de mediale epicondyl van de knie werd na 2 en 6 maanden een significante vermindering van de pijn (VAS) gevonden en toename van functioneel herstel (Knee Society Score) (Notarnicola et al. 2010).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat Shockwave therapie pijnvermindering en functioneel herstel bij CRPS-I patiënten bewerkstelligt. <i>C Notarnicola 2010</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Hoewel volgens de auteurs patiënten voldeden aan de IASP-Orlando criteria, werd de diagnose gesteld op basis van MRI-beeld van de mediale epicondyl. Het is twijfelachtig of klachten aan alleen de mediale epicondyl voldoende zijn om een diagnose CRPS-I te rechtvaardigen. Daarnaast is het werkingsmechanisme voor deze interventie (hoorbare

geluidspulsen die een drukgolf veroorzaken) onduidelijk. Nader onderzoek naar werkzaamheid en effectiviteit zijn noodzakelijk om de waarde van deze therapie bij CRPS-I aan te tonen.

Aanbeveling

Behandeling van CRPS-I patiënten met shockwave therapie wordt niet aanbevolen.

4.4 “Occlusional splints”

Wetenschappelijke onderbouwing

Occlusional splints zijn gebitsspalken die worden gebruikt om klachten geassocieerd met klemgedrag en temporo-mandibulaire stoornissen te verminderen. De rationale voor de toepassing van deze hulpmiddelen bij pijnklachten anders dan temporo-mandibulaire stoornissen zou onder andere gelegen zijn in de nociceptieve respons van kauwbewegingen door activatie van descenderende opioïderge modulatie. In een onderzoeker-geblindeerd RCT van beperkte omvang (parallel-design, n=21) bij CRPS-I patiënten gediagnostiseerd volgens de Bruhl/Harden criteria werd geen verschil gevonden in pijnvermindering (NRS) of kwaliteit van leven (SF-36) tussen de groep patiënten die occlusional splints gebruikten en onbehandelde controles (Fischer et al. 2008).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn geen aanwijzingen dat het gebruik van occlusional splints pijnvermindering of verbetering van de kwaliteit van leven bij CRPS-I patiënten bewerkstelligt. <i>C Fischer 2008</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Het werkingsmechanisme voor deze interventie is niet duidelijk.

Aanbeveling

Behandeling van CRPS-I patiënten met occlusional splints wordt niet aanbevolen.

HOOFDSTUK 5: BEHANDELING VAN KINDEREN MET CRPS-I

5.1 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 (Maillard et al. 2004, Murray et al. 2000), waarbij het gebruik van analgetica terloops genoemd wordt.

Twee series gevalsbeschrijvingen van matige kwaliteit werden gevonden, waarbij de thuisbehandeling met continue perifere zenuwblokkade (ropivacaïne) (Dadure et al. 2005) en behandeling met continue intraveneuze infusie met een carbacycline derivaat (Petje et al. 2005) werd beschreven bij kinderen met onbehandelbaar CRPS-I.

In een case-serie van 13 kinderen met CRPS-I (Dadure et al. 2005) (9-16 jaar; criteria niet vermeld) 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 5mg/kg buflomedil. Tot 96 uur na plaatsing van de katheter werden 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 2 maanden vertoonde geen van de kinderen verschijnselen van CRPS-I. Door het ontbreken van uitgangswaarden, de summiere beschrijving van de resultaten alsmede de combinatie van verschillende behandelmogelijkheden, zijn de in dit onderzoek beschreven effecten niet afzonderlijk te beoordelen.

Ook in een gevalsbeschrijvingen (Petje et al. 2005) bij zeven kinderen met CRPS-I (6-11 jaar, CRPS-I volgens IASP criteria) werd naast een drie dagen durende continue intraveneuze infusie met een 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 summiere datapresentatie alsmede de verschillende gehanteerde methoden, de afzonderlijke beoordeling van de medicamenteuze interventies onmogelijk maakt.

Het effect van een lumbale sympathicus blokkade met lidocaïne ten opzichte van intraveneus lidocaïne werd onderzocht in een dubbel blinde placebogecontroleerde crossover trial bij 23 kinderen tussen de 10 en 18 jaar. Er was geringe verbetering van de pijnscore met maximaal 2 punten na sympathicus blokkade in 9/23 kinderen en verbetering van de allodynie in 5/23 kinderen. De auteurs spraken van een teleurstellend effect van de sympathicus blokkade (Meier et al. 2009).

Bij therapieresistente CRPS-I van de onderste extremiteit is in enkele gevallen (bij 7 meisjes) met succes spinal cord stimulation toegepast (Olsson et al. 2008).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te kunnen doen over de effecten van continue perifere zenuwblokkade met ropivacaïne, continue intraveneuze infusie met een carbacycline derivaat bij behandeling van kinderen met CRPS-I. <i>C Dadure 2005, Petje 2005, Olsson 2008</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat lumbale sympathische blokkade met lidocaïne pijnvermindering bewerkstelligd bij kinderen met CRPS-I. <i>B Meier 2009</i>

Overige overwegingen.

Het beperkt effect van lumbale percutane sympathicus blokkades bij slechts een deel van de patiënten in de studie van Meier et al. (2009) noopt tot voorzichtigheid. Evenals bij volwassenen dient deze interventie niet routinematig te worden toegepast.

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.

Indien medicamenteuze en invasieve behandelingen zoals beschreven in deze richtlijn bij kinderen worden toegepast, dient 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.

Buflomedil-oplossingen voor injectie zijn in Nederland niet geregistreerd.

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 voor volwassenen, bij kinderen. Bijzondere aandacht dient hierbij uit te gaan naar dosering en (medische) begeleiding van het kind.

5.2 Paramedische en Psychologische behandeling bij kinderen

5.2.1 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 criteria (Barbier et al. 1999) of passen eigen criteria toe (Wilder et al. 1992; Wesdon et al. 1991; Stanton et al. 1993). Andere auteurs passen criteria volgens Kozin et al. (1981) of Varni & Bernstein (1991) toe (Maillard et al. 2004; Kesler et al. 1988). De criteria van de IASP of afgeleiden daarvan (Merskey & Bogduk 1994; Stanton-Hicks et al. 1995; Harden et al. 1999) worden soms als enige en soms in combinatie met andere criteria toegepast (Murray et al. 2000; Maillard et al. 2004; Lee et al. 2002; Sherry et al. 1999).

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 de bestaande literatuur niet worden gedaan. De heterogeniteit en de verschillende uitkomstmaten maken dit onmogelijk. Het ontbreekt in feite nog steeds aan goed opgezette onderzoeken.

Fysiotherapie blijkt bij kinderen met CRPS-I vrijwel altijd in combinatie met een andere techniek of therapie te worden aangeboden (Tan et al. 2008; Ayling Campos et al. 2011; Bialocerkowski et al. 2012).

Het percentage patiënten dat herstelt varieert van 47% tot 93%. In een onderzoek bij 42 kinderen met CRPS-I, met een gemiddelde follow-up duur van 12 jaar, werd bij 52% van hen nog pijn geconstateerd (Tan et al. 2009).

De frequentie van fysiotherapie eenmaal per week gedurende zes weken heeft hetzelfde effect als driemaal per week gedurende zes weken (Lee et al. 2002).

Het aandeel kinderen dat gedurende de behandeling een of meerdere recidieven krijgt, varieert van 10% tot 48% (Wilder et al. 1992; Murray et al. 2000; Maillard et al. 2004; Lee et al. 2002; Sherry et al. 1999; Kesler et al. 1988; Wesdonk et al. 1991; Tan et al. 2009).

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. <i>B</i> <i>Bialocerkowski 2012</i> <i>C</i> <i>Tan 2008, Ayling Campos 2011</i>
-----------------	--

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat er een kans is op recidiverende klachten bij kinderen met CRPS-I in 10 tot 48% van de gevallen. <i>B</i> <i>Bialocerkowski 2012</i> <i>C</i> <i>Tan 2009</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

In het algemeen wordt een scala van verschillende interventies, tegelijkertijd of in sequentie toegepast, zoals oefentherapie, massage, contrastbaden en zenuwstimulatie (Transcutane Electro Nerve Stimulation zgn. TENS behandeling) (Wilder et al. 1992; Murray et al. 2000; Maillard et al. 2004; Lee et al. 2002; Sherry et al. 1999; Kesler et al. 1988; Wesdonk et al. 1991; Stanton et al. 1993). In Nederland is er een mogelijkheid om kinderen met CRPS-I te laten behandelen door een gespecialiseerd kinderfysiotherapeut. Een psycholoog wordt zeer vaak ingeschakeld (diagnostisch en therapeutisch) bij de behandeling van kinderen met CRPS-I (Wilder et al. 1992; Murray et al. 2000; Maillard et al. 2004; Lee et al. 2002; Sherry et al. 1999).

Aanbeveling

De werkgroep adviseert kinderen met CRPS-I door een (kinder-)fysiotherapeut te laten behandelen.

5.2.2 Ergotherapeutische behandeling bij kinderen

Inleiding

Bij de behandeling van kinderen met CRPS-I kan ook een ergotherapeut betrokken worden. 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 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 (Sherry et al. 1999). Een multidisciplinaire behandeling, inclusief ergotherapie, wordt aanbevolen (Maillard et al. 2004).

Op basis van de bestaande literatuur betreffende ergotherapie bij kinderen met CRPS-I kan geen uitspraak gedaan worden 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, Sherry 1999</i>
-----------------	--

Aanbeveling

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

5.2.3 Psychologische aspecten van CRPS-I bij kinderen

5.2.3.1 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 (Barbier et al. 1999). Andere onderzoeken vonden echter geen ernstige psychopathologie op de Brief Symptom Inventory (BSI, een verkorte SCL-90) (Sherry et al. 1999). Wel vond de laatste in het klinische interview in bijna alle gevallen een te sterke moeder-dochter relatie (parentificatie).

5.2.3.2 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 (Lee et al. 2002). 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. Wanneer "cognitieve gedragstherapie", fysiotherapie en TENS vergeleken worden, blijkt dat alle drie de 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% verbetering op zowel pijnklachten als op fysiek functioneren (Wilder et al. 1992).

In recente onderzoeken (Lee et al. 2002, Logan et al. 2012) worden vergelijkbare resultaten gevonden. In deze onderzoeken is cognitieve gedragstherapie onderzocht in combinatie met fysiotherapie en ergotherapie en daardoor niet te zeggen of de verbetering in angst en depressieve klachten is toe te schrijven aan uitsluitend cognitieve gedragstherapie of aan verbetering in fysieke toestand of aan de combinatie. Opvallend is verder dat voor kinderen en adolescenten altijd multidisciplinaire programma's aangeboden worden.

Conclusie

Niveau 2	Er is geen uitspraak te doen over het effect van cognitieve gedragstherapie bij kinderen met CRPS-I.
	<i>B Lee 2002, Wilder 1992, Logan 2012</i>
	<i>C Sherry 1988</i>

Overige overwegingen

Voor kinderen met CRPS-I zijn geen specifieke psychologische vragenlijsten onderzocht, in het algemeen zijn er nauwelijks gevalideerde vragenlijsten voor kinderen beschikbaar. Wanneer behandeling overwogen wordt, kan naast het klinische interview gebruikt gemaakt worden van tekeningen van het lichaam en VAS-schalen. Soms kan overwogen worden om gebruik te maken van de Nederlandse Persoonlijkheidsvragenlijst voor kinderen (NPV-J) en/of van Child Behaviour Check List (CBCL). De behandeling van kinderen met CRPS-I richt zich net als bij volwassenen met name op de gevolgen van de klachten. Cognitieve gedragstherapie, waarbij relaxatie methoden gebruikt kunnen worden is in onderzoek uit de VS effectief gebleken. Het is van belang te beseffen dat het begrip 'cognitieve gedragstherapie' is vervuild: met name in de VS komt het vaak neer op relaxatie therapie en biofeedback, terwijl in Nederland wordt gedoeld op het leren omgaan met de ziekte door onder andere het leren herstructureren van gedachten. Bij de behandeling van kinderen is het verstandig om de ouders of het hele gezin in de behandeling te betrekken. Contra-indicaties bij kinderen zijn afhankelijk van de leeftijd. Wanneer 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 10^e levensjaar. Bij jonge kinderen zou gekozen kunnen worden 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 uitgevoerd worden door een GZ psycholoog of klinisch psycholoog, het liefst met expertise op het gebied van kinderen en jeugd.
--

HOOFDSTUK 6: WERK EN CRPS-I

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

Een aanzienlijk aantal CRPS-I patiënten geneest binnen enkele maanden geheel of met lichte beperkingen. Voor de overige patiënten betekent CRPS-I meestal: leren leven met ernstige beperkingen of invaliditeit en vaak moeilijk te behandelen chronische pijn (Goris & Van Weel 2003). CRPS-I kan ingrijpende gevolgen hebben voor de relatie, werk en andere activiteiten van patiënt. Veel CRPS-I-patiënten dreigen door onbegrip, pijn, beperkingen en handicap in een sociaal isolement te raken.

CRPS-I gaat gepaard met beperkingen zoals spierzwakte, bewegingsbeperking en coördinatieproblemen (Veldman et al. 1993), die het functioneren in het dagelijks leven en op het werk kunnen bemoeilijken. Het beroepsmatig functioneren toont een duidelijke samenhang met de ernst van de ervaren pijnklachten (Bricanat 2004). Naast de ernst van de pijn levert de door de patiënt gepercipieerde schadelijkheid van actief zijn, een bijdrage aan de voorspelling van functionele beperkingen (De Jong et al. 2011). Vijf tot negen jaar na het ontstaan van CRPS-I blijkt 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 (Geertzen et al. 1998). Ook ervaart een groot aantal patiënten lang na het ontstaan van de CRPS-I 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 (Geertzen et al. 1998). 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 (Galer et al. 2000). In een recent Nederlands onderzoek bij random geselecteerde groep CRPS-I patiënten (n=102) uit een eerstelijnsdatabase, bleek dat gemiddeld 5,8 jaar na het oorspronkelijke trauma 64% van hen nog CRPS-I volgens de IASP Orlando criteria te hebben. Slechts 30% van dit sample beschouwde zichzelf als hersteld van de klacht (De Mos et al. 2009). 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 aandoening die vaak gepaard gaat met belangrijke beperkingen met mogelijke consequenties voor het arbeidsvermogen. C <i>De Mos 2009, Bricanat 2004, De Jong 2011, Galer 2000, Geertzen 1998, Veldman 1993</i>
-----------------	--

6.2 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. (Ziekte diagnoses bij uitkeringen voor arbeidsongeschiktheid 2002) Dit was 2,5‰ van het totale aantal WAO, WAZ en Wajong uitkeringen. Jong-volwassenen en vrouwen zijn in de CRPS-I patiëntengroep oververtegenwoordigd. Het percentage vrouwen binnen de CRPS-I groep was 77% terwijl in de totale groep van uitkeringsgerechtigden dit 45% was. 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, verzuimden het werk volledig gedurende meer dan een jaar (indertijd de WAO-grens) en de helft van patiënten, met betaald werk, bleek na vijf jaar niet meer te werken (Geertzen et al. 1998). Uit onderzoek in de Verenigde Staten bleek van de aanvankelijk werkende patiënten na ruim een jaar, 30% teruggekeerd te zijn in eigen werk en ongeveer de helft bleek nog betaald werk te verrichten (Subbarao & Stillwell 1981). In een retrospectief cohort met 106 Turkse patiënten keerde 88% terug in eigen werk na revalidatie en gemiddeld 137,5 verloren werkdagen (Kiralp et al. 2009). In een cohort met 47 werkende Franse patiënten keerde uiteindelijk 68% terug in eigen werk (Bricanat 2004). In een Nederlands onderzoek bleek bij 54 patiënten, die bij het ontstaan van de klachten betaald werk hadden, na gemiddeld 5,8 jaar 31% was gestopt met werken en 28% aangepast werk had als gevolg van CRPS-I (de Mos et al. 2009). Gezien het wisselende beloop van CRPS-I in duur en ernst, is het in een individueel geval moeilijk te voorspellen hoe lang volledige of gedeeltelijke arbeidsongeschiktheid als gevolg van CRPS-I zal duren.

6.3 Werkfactoren die CRPS-I veroorzaken

Uit statusonderzoek van 134 patiënten met CRPS-I, die behandeld werden in een derdelijns pijncentrum in de Verenigde Staten, bleek dat bij 56% van hen sprake was van letsel ontstaan op het werk (Allen et al. 1999). Beroepsgroepen, waarin veel CRPS-I patiënten voorkwamen, waren de politie, bouwvakkers en landbouwers. In een cohort met 168 patiënten van twee derdelijns ziekenhuizen in Turkije bleek bij 76% van hen sprake van letsel ontstaan op het werk (Duman et al. 2007).

In Nederland bedraagt het aantal bedrijfsongevallen, dat jaarlijks wordt behandeld op spoedeisende-hulpafdelingen van ziekenhuizen, ongeveer 110.000. Uit zeker een kwart van die ongevallen onder andere verstuikingen, verzwikking, fracturen en crushletsels, zou CRPS-I kunnen ontstaan (Vademecum gezondheidsstatistiek 2003). In 2003 liep 4,5% van de Nederlandse werknemers een bedrijfsongeval met lichamelijk letsel op (Nationale equete arbeidsomstandigheden 2003). Bij werknemers, die vaak onder werkdruk moeten presenteren, loopt dit ongevallenpercentage op tot circa 15%. De meest risicovolle beroeps-

sectoren (met ongevalpercentages groter dan 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 bekneld raken (5,2%). Er is dus voldoende reden voor preventie van arbeidsongevallen.

Behalve dat CRPS-I kan ontstaan na een arbeidsongeval, is het ook mogelijk dat CRPS-I ontstaat bij een werkgebonden carpaal tunnel syndroom (CTS) of na een chirurgische behandeling van een werkgebonden CTS (Li et al. 2010). Er worden echter lage incidentiewaarden (2 tot 8%) van CRPS na een carpaal tunnel 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 (Interdisciplinaire richtlijn Carpaal Tunnel Syndroom 2005).

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

6.4 Belastende werkfactoren

Uit onderzoek, uitgevoerd door de Amerikaanse organisatie van patiënten met CRPS-I, bleek dat 38% van hen werkloos was geworden als gevolg het syndroom, 21% had betaald werk opgegeven, 79% gaf een toename van pijnklachten aan door werk en bewegen en 63% meldde bij de uitvoering van het werk voortdurend en 18% meldde af en toe gehinderd te worden door pijn (Special report 2001).

De werkgroep is van mening dat algemeen geldende factoren voor het (kunnen) 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 (Dettalle et al. 2003). Adequate klimaatbeheersing (geen hitte of koude) (Goris & Van Weel 2003; Geertzen et al, 1998), taakreductie in geval van relevante, belastende houdingen en bewegingen (Veldman et al. 1993; Geertzen et al. 1998) 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. Op verzoek van de bedrijfsarts kan eventueel een ergotherapeut worden geconsulteerd om een werkplekanalyse uit te voeren.

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. <i>D Dettalle 2003, Geertzen 1998, Goris & Van Weel 2003, Veldman 1993, werkgroepleden CRPS</i>
-----------------	--

6.5 Optimaliseren van diagnose, behandeling en begeleiding

Patiënten met CRPS-I worden in Nederland gezien door verschillende disciplines. Hoewel 80% uiteindelijk één of meer medisch specialisten consulteert, presenteert 61% zich eerst bij de huisarts (De Mos et al. 2009). Herkenning van het klinische beeld van CRPS-I ook in de eerstelijns; 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 over CRPS-I zodat het vroegtijdig ontdekt kan worden.

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 deze balans in relatie tot de verzekeringsclaim (binnen het sociale-verzekeringstelsel schadeloosstelling voor gederfd arbeidsverdienvermogen).

Bij hun sociaal-medische begeleiding kiezen bedrijfs- en verzekeringsartsen doorgaans voor een tijdcontingente in plaats van pijncontingente benadering. Er zijn aanwijzingen dat een tijdcontingente behandeling veilig toegepast kan worden (Van Ek et al. 2009).

Bij de arbeidsreintegratie speelt de werknemer zelf een centrale rol en dient hij/zij actief bij te dragen via het meewerken aan behandeling en 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 – zonodig 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 op tijd met een gedeeltelijke werkhervatting te beginnen en niet af te wachten tot het verdwenen zijn van alle klachten omdat het moeilijker wordt om terug te keren in (eigen) werk naarmate het ziekteverzuim voortduurt. Tevens kan werkhervatting – zonodig in aangepaste taken – de belastbaarheid en het zelfvertrouwen van de werknemer met CRPS-I doen 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 is een activerende benadering bij de sociaal-medische begeleiding en een tijdcontingente aanpak te verkiezen boven een klachtencontingente aanpak <i>D Mening werkgroepleden</i>
-----------------	---

De behandeling van CRPS-I is idealiter in handen van een multidisciplinair team en gericht op functioneel herstel (Doro et al. 2006). Samenwerking tussen de verschillende (para)medische disciplines is van groot belang. Dit 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 mede bepalend is voor iemands positie op de arbeidsmarkt. Onzorgvuldigheid in de uitwisseling van informatie over de gezondheid van een patiënt kan diens positie schaden. De bescherming van de persoonlijke levenssfeer van de patiënt en het medisch beroepsgeheim nopen uiteraard tot grote zorgvuldigheid. Voorafgaand aan gegevensuitwisseling tussen een behandelend arts en bedrijfsarts is – liefst schriftelijke – toestemming van de patiënt noodzakelijk (Code voor samenwerking arbeidsverzuim 2003).

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 bedrijfsarts consulteert de behandelend collega wanneer bij CRPS-I patiënten een tijd-contingente benadering niet mogelijk blijkt of wanneer onvoldoende informatie beschikbaar is om de belastbaarheid te kunnen beoordelen.

HOOFDSTUK 7: PREVENTIE VAN CRPS-I

Inleiding

Preventie van CRPS-I kan worden onderverdeeld in primaire en secundaire preventie. Onder primaire preventie wordt verstaan het voorkomen 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 voorkomen van CRPS-I bij patiënten die al eerder CRPS-I hebben gehad.

7.1 Primaire preventie

7.1.1 Vitamine C

Wetenschappelijke onderbouwing

Vitamine C bij polsfracturen

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek werden patiënten met een conservatief behandelde polsfractuur, door middel van 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 ontwikkelden 7% van de patiënten CRPS-I en in de controle groep 22% van de patiënten (absolute risico vermindering: 15% en 'number needed to treat': 7) (Zollinger et al. 1999).

Een ander gerandomiseerd dubbelblind, multicenter onderzoek werd een dosis-respons effect bij conservatief en operatief behandelde polsfracturen onderzocht. De 416 patiënten met 427 polsfracturen werden gerandomiseerd voor 3 doses vitamine C (200, 500 of 1500 mg) gedurende 50 dagen of voor een placebopreparaat. De diagnose CRPS-I werd gesteld volgens de Veldman-criteria. In de groep behandeld met 500 mg vitamine C ontwikkelden 2 van de 114 patiënten CRPS-I (1,8%) en in de groep behandeld met 1500 mg vitamine C waren dit 2 uit 118 patiënten (1,7%). In de placebogroep kregen 10 van de 99 patiënten CRPS-I (10,1%). Alle patiënten met CRPS-I in dit onderzoek waren vrouwen. Aangezien er geen significant verschil was tussen de beide hoogst gedoseerde interventiegroepen, concluderen de onderzoekers dat 500 mg vitamine C voldoende is (absolute risico vermindering voor 500 mg vitamine C is 8,3% en 'number needed to treat': 12) (Zollinger et al. 2007).

In een cohort-onderzoek werd aan patiënten met operatief behandelde polsfracturen vitamine C (1000 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 behandeld was. In de groep behandeld met vitamine C ontwikkelde 2% van de patiënten CRPS-I en in de controlegroep was dit 10% (Cazeneuve et al. 2002). De diagnose CRPS-I werd gesteld op basis van de criteria volgens Veldman.

Conclusie

Niveau 1	Het is aangetoond 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. <i>A2</i> <i>Zollinger 1999, 2007</i> <i>B</i> <i>Cazeneuve 2002</i>
-----------------	--

Aanbeveling

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

Vitamine C bij handchirurgie

In een cohort-onderzoek van patiënten met trapeziometacarpale arthrose, werd 2 dagen voor prothese-implantatie gestart met 500 mg vitamine C, gedurende 50 dagen (Zollinger et al. 2008).

In de groep van 40 patiënten behandeld met vitamine C werd volgens de Veldman en IASP 1994 criteria geen CRPS-I vastgesteld. In de controlegroep (historisch cohort met hetzelfde implantaat en zonder vitamine C) werd bij 5 uit 38 patiënten CRPS-I waargenomen (13%) (Zollinger et al. 2010).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de preoperatieve toediening van 1 maal daags 500 mg vitamine C gedurende 50 dagen bij prothese-implantatie wegens trapeziometacarpale arthrose, de kans op het ontstaan van CRPS-I verlaagt. <i>C</i> <i>Zollinger 2010</i>
-----------------	---

Vitamine C bij voet -en enkelchirurgie

In een cohort-onderzoek werd aan patiënten, die aan voet of enkel werden geopereerd vitamine C (1 gram vanaf de eerste dag postoperatief, gedurende 45 dagen) toegediend. Het percentage patiënten dat volgens de IASP criteria CRPS-I ontwikkelde, werd vergeleken met het percentage van een historisch cohort dat niet met vitamine C behandeld was. In de groep behandeld met vitamine C ontwikkelde 4 van de 235 patiënten CRPS-I (1,7%) en in de controlegroep was dit bij 18 van 185 patiënten (9,6%). In dit onderzoek werd geen associatie tussen geslacht en het optreden van CRPS-I gevonden (Besse et al. 2009).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de postoperatieve toediening van 1 gram vitamine C 1 maal daags gedurende 45 dagen bij voet- en enkelchirurgie de kans op het ontstaan van CRPS-I verlaagt. <i>B Besse 2009</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Vitamine C (ascorbinezuur) is een goedkoop preparaat dat makkelijk verkrijgbaar is. De toediening is eenvoudig en de orale resorptie tot 1 gram is snel en vrijwel volledig. Ascorbinezuur heeft bij doses tot 1,5 gram per dag vrijwel geen bijwerkingen (Farmacotherapeutisch Kompas 2012; www.fk.cvz.nl).

In het dosis-respons onderzoek werd geen significant verschil gevonden tussen de effectiviteit van 500 mg en 1500 mg vitamine C des daags in de preventie van CRPS-I bij distale radiusfracturen (Zollinger et al. 2007). Derhalve wordt de dosering van 500 mg vitamine C voldoende en adequaat geacht. Indien men deze profylaxe electief wil toedienen, wordt geadviseerd dit twee dagen voor de ingreep te starten (Zollinger et al. 2008, 2010). Nader onderzoek bij electieve hand-, voet- en enkelchirurgie is noodzakelijk.

Aanbeveling

Op dit moment is er onvoldoende bewijs om vitamine C bij electieve hand-, voet- en enkelchirurgie aan te bevelen. Het is in onderzoeksverband te overwegen preoperatief te starten met 500 mg vitamine C per dag per os gedurende 50 dagen bij electieve hand-, voet-, en enkelchirurgie.

7.1.2 Guanethidine

Wetenschappelijke onderbouwing

In een gerandomiseerd onderzoek werden patiënten, die werden geopereerd wegens de ziekte van Dupuytren, toegewezen aan een preventief 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 percentage 6% (Gschwind et al. 1995).

Conclusie

Niveau 2	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. <i>A2 Gschwind 1995</i>
-----------------	---

Overige overweging

Guanethidine is in Nederland niet meer verkrijgbaar.

Aanbeveling

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

7.1.3 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 3 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 controle groep 13%. Dit verschil was echter niet significant (Riou et al. 1991).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn geen aanwijzingen dat toediening van calcitonine subcutaan gedurende 4 weken na begin van het trauma of de operatie, het ontstaan van CRPS-I kan voorkomen (primaire preventie) <i>B Riou 1991</i>
-----------------	---

Aanbeveling

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

7.2 Secundaire preventie

Wetenschappelijke onderbouwing

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

Ondanks een combinatie van interventies om een recidief 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 (Veldman & Goris 1995). Bij patiënten met een doorgemaakt CRPS-I die werden behandeld met calcitonine (dagelijks 100 IE s.c., gedurende 4 weken) ontstond bij 6% van de patiënten een recidief van CRPS-I. In de historische controlegroep ontwikkelde 28% van de patiënten een recidief. Het onderzoek was van beperkte omvang (n=18), en criteria voor CRPS-I werden niet gegeven (Kissling et al, 1991).

Een ander ongecontroleerd onderzoek van beperkte omvang (n=10) met een combinatie van bovenstaande interventies leverde geen recidief CRPS-I op (Marx et al. 2001).

Adequate pre-, per- en postoperatieve analgesie behoort tot de standaard perioperatieve zorg. 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. Bij voorkeur worden regionale anesthesietechnieken toegepast, zoals plexus brachialisblokkade en epidurale anesthesie.

Conclusie

Niveau 3-4	<p>Ondanks het ontbreken van bewijs is de werkgroep van mening dat:</p> <ul style="list-style-type: none">- het best gewacht kan worden met opereren totdat de symptomen en verschijnselen van CRPS-I geminimaliseerd zijn;- bij voorkeur regionale anesthesietechnieken zoals plexus brachialisblokkade en epidurale anesthesie, dienen te worden toegepast. <p>Er zijn beperkte aanwijzingen dat dagelijkse toediening van 100 IE zalmcalcitonine s.c. (gedurende vier weken perioperatief) het ontstaan van een recidief CRPS-I kan voorkomen.</p> <p>Het beschermende effect van mannitol ter voorkoming van recidief CRPS-I is niet onderzocht.</p> <p><i>B Kissling 1991</i> <i>C Veldman & Goris 1995, Marx 2001</i></p>
-------------------	--

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 of verminderd (Veldman & Goris 1995; Kissling et al. 1991; Marx et al. 2001). 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 gewacht te worden met opereren (Veldman & Goris 1995). Operatie in een koude oedemateuze extremiteit is mogelijk gecontraïndiceerd (Veldman & Goris 1995). In Nederland is geen ervaring met het gebruik van calcitonine.

Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling te wachten met een chirurgische ingreep aan de (voorheen) aangedane extremiteit totdat de symptomen en verschijnselen van CRPS-I verminderd zijn. Deze aanbeveling geldt niet indien de operatie tot doel heeft een mogelijk onderhoudende factor voor de CRPS-I te behandelen.

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

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

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

HOOFSTUK 8: 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 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 lijkt nodig te zijn om hen te helpen zowel psychosociale als lichamelijke problemen te hanteren.

8.1 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

	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 op de kwaliteit van leven, is gerelateerd aan een hogere patiënttevredenheid en zelfs aan een betere gezondheid (Steward et al. 1995).

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 '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 zogenaamd 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, blijkt 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 als CRPS-I op de naasten groot (Geertzen et al. 1994; Geertzen et al. 1998; Blake 2000; Kemler & Furnee 2002). 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.

eHealth als vorm van communicatie en behandeling

Met eHealth is er een nieuw tijdperk aangebroken in de communicatie, informatievoorziening en behandeling via Internet naar patiënten. Met de toepassing van computertechnologie in de gezondheidszorg kan de patiënt actief betrokken worden bij preventie, onderzoek, behandeling en nazorg. Ook wensen steeds meer patiënten dat behandelaars toegang geven tot eHealth om beter de eigen regie te voeren, mee de zorg te bepalen en eigen dossiers bij te houden. Diverse vormen van eHealth zijn mogelijk zoals zelf afspraken regelen, app's gebruiken met diverse toepassingen, online foto's sturen, vragen stellen en online spreekuur en via het web in de spreekkamer komen.

Het is belangrijk dat de behandelaar naast de patiënt staat en als coach optreedt. Temeer geldt dit bij online interventies.

Naast bovenstaande technische tools om direct in contact te komen met de behandelaar zijn er ook op Internet gebaseerde therapieën of interventies mogelijk voor gedragsverandering, onder meer met betrekking tot managen van chronische pijn. Er zijn verschillende vormen van Internet gebaseerde pijn management interventies zoals; 1) aanvullend met contact met een behandelaar, 2) zelfstandig zonder contact met een behandelaar, 3) pijnapplicaties (mHealth) voor zelfmanagement doeleinden via smart phone en tablet computers. Veelal zijn de apps' commerciële bedrijven, niet empirisch getest en weinige bevatten elementen voor gedragsverandering. Het is onduidelijk of deze apps' patiënten helpen bij het verminderen van pijn (Rini et al. 2012).

Het is een uitdaging om voor patiënten met een specifieke aandoening een op hen toegepaste interventie met eHealth aan te bieden.

Een onderzoek naar het effect van iCBT (Internet Cognitive Behavioral Therapy) bij chronische rugpijn is hierin een voorbeeld en veelbelovend (Buhrmann et al. 2011). Patiënten hadden naast de interventie e-mail contact met de behandelaar.

De resultaten van dit onderzoek gaven een verlaging aan voor catastroferen en toename van de kwaliteit van leven.

De conclusie was dat een op Internet gebaseerde interventie effectief kan zijn bij voor sommige patiënten met chronische pijn. Verder onderzoek is gewenst.

Een ander onderzoek betreft een gecontroleerde trial van zelfhulp bij terugkerende hoofdpijn via Internet (Ström et al. 2000).

Patiënten hadden een hoofdpijndagboek en scoorden elke dag hun pijn van 1 tot 100. Ook de duur ervan gaven ze elke dag aan. Medicatiegebruik en de soort medicijn moesten worden aangegeven. Daarnaast was er een trainingsprogramma met een relaxation programma en autogene training. Elke week moesten patiënten het aantal maal en hoelang ze hadden gebruikt voor de relaxation training. Ook de probleemplossing training werd gemonitord. Deze Internet interventie liet een grote afname van hoofdpijn zien. Het onderzoek heeft volgens de onderzoekers wel enkele zwakke punten zoals inclusie criteria van patiënten maar overall is het gebruik van deze Internet interventie veelbelovend.

eHealth en mHealth bieden de patiënt de mogelijkheid om op een zelf gekozen tijdstip en locatie een programma of training te doen of apps' te raadplegen en data te versturen naar hun behandelaar.

Gezien de veelbelovende resultaten van Internet interventies en die er zijn voor gedragstherapeutische aanpak en app's voor zelfhulp zoals bijhouden van een pijndagboek of pijnscores of medicatiegebruik zou deze manier van behandelen wellicht ook voor CRPS-I patiënten relevant kunnen zijn.

De Patiëntenvereniging CRPS

De Patiëntenvereniging CRPS werkt nauw samen met behandelaars om patiënten steeds te kunnen informeren over nieuwe ontwikkelingen in de zorg voor patiënten met CRPS-I. Daarnaast biedt de vereniging patiënten de mogelijkheid om contact te hebben over hun persoonlijke ervaringen of hun vragen.

De evidence based richtlijn CRPS type I is mede ontwikkeld door de Patiëntenvereniging en een patiëntenversie ervan wordt gerealiseerd zodat ook patiënten kennis kunnen nemen van de richtlijn en keuzes in de zorg kunnen maken. De patiëntenvereniging draagt er zorg voor dat een samenvatting ofwel flow card beschikbaar komt voor behandelaars.

Voor meer informatie over de Patiëntenvereniging kunnen behandelaars en patiënten naar de website www.crps-vereniging.nl

Tevens ondersteunt de Patiëntenvereniging wetenschappelijk onderzoek naar behandelingen van CRPS-I.

Niveau 4	Er is geen wetenschappelijke onderbouwing voor het toepassen van eHealth communicatie bij CRPS-I. Er zijn diverse wetenschappelijke onderzoeken die veelbelovend zijn met betrekking tot een Internet interventie voor behandeling en zelfhulp.
-----------------	--

Aanbevelingen

- De werkgroep is van mening dat artsen en andere behandelaars patiënten met CRPS-I moeten informeren en moeten kijken naar lichamelijke klachten, gedrag en sociale factoren om gericht voorlichting te kunnen geven.
- Patiënten kunnen op grond hiervan een goede afweging maken en meebepalen welke behandeling men wil doen en zijn dan in staat om de regie over hun zorgproces in eigen hand te nemen. Mogelijkheden tot eHealth ondersteuning in de zorg dragen daartoe bij.
- Het is aan te bevelen dat behandelaars eHealth initiëren in de eigen werksetting om betere kwaliteit van zorg én kwaliteit van leven te bieden.
- Het gebruik van op internet gebaseerde technologie voor gedragsinterventies bij chronische pijn is veelbelovend. Van belang blijft evenwel dat verder evidence based onderzoek naar deze vormen van interventies plaats gaat vinden.
- Het is gewenst dat behandelaars patiënten informeren over de website van de Patiënten-vereniging CRPS waar ze gerichte informatie vinden over CRPS-I, mogelijkheden tot persoonlijk contact met andere patiënten en diverse brochures waaronder een patiënten-versie van de richtlijn, kunnen downloaden.

HOOFDSTUK 9: IMPLEMENTATIE

9.1 Hoe kan de implementatie van deze richtlijn worden gewaarborgd?

Inleiding

De implementatie van multidisciplinaire richtlijnen is in Nederland vooralsnog niet intensief onderzocht. Onderzoek naar de implementatie van standaarden (voor huisartsen) is iets beter beschikbaar. Uit deze onderzoeken kunnen conclusies getrokken worden, die waarschijnlijk ook relevant zijn voor de implementatie van multidisciplinaire richtlijnen.

In een onderzoeksrapport 'Effectieve implementatie: theorieën en strategieën' zijn belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie van standaarden en richtlijnen weergegeven (Hulscher 2000). In dit onderzoeksrapport en in een eerder rapport worden overzichtsartikelen met betrekking tot verschillende implementatiestrategieën besproken (Hulscher 2000, Grol 2003).

Uit dit onderzoek blijkt dat richtlijnen, die gemaakt en verspreid worden door erkende specialisten op dat gebied, die recht doen aan de gangbare praktijk en die 'interactief' verspreid worden, succesvol blijken. Uiteraard hebben ook vorm en inhoud van een richtlijn belangrijke invloed op de acceptatie van de richtlijn en - na acceptatie - op de implementatie (Grol 1998).

Ideale richtlijnen zijn valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair, toepasbaar en flexibel, duidelijk, eenduidig en goed gedocumenteerd. Verder is het bevorderlijk voor de kwaliteit van een richtlijn dat een testtraject voor implementatie wordt uitgezet, dat de uitvoering ervan evalueerbaar is en op basis daarvan aangepast kan worden. Van belang is tevens dat in de richtlijn, waar relevant, behalve aan het zorgverlenerperspectief ook aandacht wordt geschonken aan patiëntperspectief en aan het maatschappelijk perspectief (bijvoorbeeld kosten en organisatie van zorg, arbeidsintegratie). Tenslotte is het van belang dat de richtlijn na implementatie ook daadwerkelijk geëvalueerd wordt en, indien nodig, aangepast aan nieuwe inzichten. Een instrument ter controle van deze items is beschikbaar (AGREE-instrument).

De herziening van de richtlijn 'Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1' is zoveel mogelijk opgesteld aan de hand van deze AGREE-criteria. De richtlijn is transparant in de argumentatie voor wat betreft de balans tussen wetenschappelijke overwegingen en overige overwegingen, zoals praktijkorganisatie, patiëntwensen en voorkeuren en maatschappijbelang.

Naast een intrinsiek optimaal opgestelde richtlijn kunnen meerdere maatregelen de implementatie van de richtlijn bevorderen.

De belangrijkste conclusies ten aanzien van de effectiviteit van implementatiestrategieën van richtlijnen zijn (NHS 1999; Bero 1998; Wensing 1994; Wensing 1998):

- Voor optimale implementatie van de richtlijn moet aandacht worden besteed aan factoren die compliantie met de richtlijn kunnen bevorderen of belemmeren (per

- doelgroep en/of setting); een goede analyse van deze bevorderende en belemmerende factoren is noodzakelijk vóór implementatie.
- Er bestaat geen één-op-één relatie tussen de theorieën betreffende de implementatie en de concrete implementatiestrategieën.
 - Het is onmogelijk om één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van implementatie van vernieuwing of verandering (richtlijn), meerdere strategieën zullen moeten worden gecombineerd.

9.2 Implementatie herziene richtlijn CRPS type 1

De werkgroep rekent het niet tot haar taak exact weer te geven hoe deze richtlijn geïmplementeerd zal moeten worden. Wel wil zij in deze beknopte bijdrage een aantal voorstellen ter bevordering van de implementatie doen.

De volgende activiteiten zijn reeds ondernomen of in gang gezet ter bevordering van de implementatie van de richtlijn Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1:

- Het gebruik van de richtlijn wordt vergemakkelijkt door stroomdiagrammen voor diagnostiek en behandeling en een samenvatting van de richtlijn op te nemen.
- Ontwikkeling van een patiëntenversie en patiëntenvoorlichtingsmateriaal ter ondersteuning van de richtlijn.
- De richtlijn zal zo intensief mogelijk worden verspreid onder de leden van de verschillende beroepsverenigingen.
- Informatie over de richtlijn zal worden verstrekt in publicaties in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en zo mogelijk in andere tijdschriften.
- De Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA) en de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) zal jaarlijks de inhoud van de richtlijn toetsen en beoordelen of gehele of gedeeltelijke bijstelling noodzakelijk is.
- De richtlijn komt integraal op het internet op de website van het CBO (www.cbo.nl). Daar waar mogelijk wordt de richtlijn gepubliceerd op de websites van de betrokken Wetenschappelijke Verenigingen.

De werkgroep stelt de volgende activiteiten voor ter bevordering van de implementatie van de richtlijn Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1:

- Presentatie van de aanbevelingen van de richtlijn op wetenschappelijke bijeenkomsten van betrokken beroepsorganisaties.
- Op eerstkomende wetenschappelijke jaarvergaderingen van de deelnemende verenigingen de bespreking van de richtlijn agenderen om 'startproblemen' met de richtlijn te inventariseren en bijstelling mogelijk te maken.
- Op basis van de richtlijn kunnen bouwstenen voor een klinisch zorgpad worden beschreven waarin samenwerking tussen disciplines en samenhang van de zorg centraal staat.
- Formuleren van resterende onderzoeksthema's en vragen die voor verdere onderbouwing van de richtlijn noodzakelijk zijn en doorspelen daarvan aan de verschillende subsidiegevers en beleidsmakers.

- De werkgroep adviseert - waar relevant - delen van de richtlijn om te zetten in protocollen, rekening houdend met lokale omstandigheden.
- De lokale implementatie van de richtlijn in de lokale protocollen kan tijdens visitaties voor kwaliteit van zorg en opleiding worden geëvalueerd.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de uitvoering van de in deze paragraaf genoemde initiatieven en voorstellen zal bijdragen aan implementatie van deze richtlijn en daardoor aan een verbetering van de kwaliteit van zorg.

HOOFDSTUK 10: TOEKOMSTIG ONDERZOEK EN CRPS-I

In deze richtlijn is literatuur opgenomen verschenen tot en met 2012, waardoor mogelijk voor deze richtlijn relevante literatuur die na deze datum is verschenen niet in deze richtlijn is opgenomen. Op basis van de opgenomen 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 behandeling, 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 bestaande (chronisch) CRPS-I. Tevens moet het effect van een multidisciplinaire behandeling van CRPS-I worden onderzocht.

LITERATUUR

AbuRahma AF, Robinson PA, Powell M, Bastug D, Boland JP. Sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy: factors affecting outcome. *Ann Vasc Surg* 1994; 8(4):372-379.

Acerra, N E, and Moseley G L. "Dysynchronia: Watching the Mirror Image of the Unaffected Limb Elicits Pain on the Affected Side.." *Neurology* 2005; 65(5):751–753.

Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56(3):201-204.

Agrawal, Shakti K, Rittey CD, Harrower NA, Goddard JM, Mordekar SR. "Movement Disorders Associated with Complex Regional Pain Syndrome in Children." *Developmental Medicine and Child Neurology* 2009; 51(7):557–562.

Alexander GM, Peterlin BL, Perreault MJ, Grothusen JR, Schwartzman RJ. "Changes in Plasma Cytokines and Their Soluble Receptors in Complex Regional Pain Syndrome.." *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society* 2012; 13(1):10–20.

Alexander GM, van Rijn MA, van Hilten JJ, Perreault MJ, Schwartzman RJ. "Changes in Cerebrospinal Fluid Levels of Pro-Inflammatory Cytokines in CRPS." *Pain* 2005; 116(3):213–219.

Alexander GM, Perreault MJ, Reichenberger ER, Schwartzman RJ. "Changes in Immune and Glial Markers in the CSF of Patients with Complex Regional Pain Syndrome." *Brain, Behavior, and Immunity* 2007; 21(5): 668–676.

Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 1999; 80(3):539-544.

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):371-375.

Amara B, Matasa R. Trapeziectomy and tendon interposition for the osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint: benefits of the anchovy anchor fixation and tendon suspension. *J Hand Surg Eur Vol* 2011; 36: S55.

Apkarian AV, Thomas PS, Krauss BR, Szeverenyi NM. "Prefrontal Cortical Hyperactivity in Patients with Sympathetically Mediated Chronic Pain.." *Neurosci Letters* 2001; 311(3): 193–197.

Ardoouin L, Bellemere P, Chaise F, Gaisne E, Genestet M, Loubersac T. A 5-year prospective outcome study of Pi2 pyrocarbon interposition arthroplasty for the treatment of thumb carpometacarpal joint (CMCJ) osteoarthritis. *J Hand Surg Eur Vol* 2011; 36: S48.

Arend WP. "Physiology of Cytokine Pathways in Rheumatoid Arthritis." *Arthritis Rheum* 2001; 45(1): 101–106.

Arora R, Lutz M, Deml C, Krappinger D, Haug L, Gabl M. A prospective randomized trial comparing nonoperative treatment with volar locking plate fixation for displaced and unstable distal radial fractures in patients sixty-five years of age and older. *J Bone Joint Surg [Am]* 2011;93(23): 2146-2153.

Arunodaya GR, Taly AB. "Sympathetic Skin Response: a Decade Later.." *Journal of the Neurological Sciences* 1995; 129(2):81–89.

- Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. Algodystrophy following Colles' fracture. *J Hand Surg [Br]* 1989; 14(2):161-164.
- Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. Features of algodystrophy after Colles' fracture. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72(1):105-110.
- Atkins RM. Complex regional pain syndrome. *J Bone Joint Surg Br.* 2003; 85: 1100-1106
- Atkins RM, Tindale W, Bickerstaff D, Kanis JA. Quantitative Bone Scintigraphy in Reflex Sympathetic Dystrophy. *Br J Rheumatol* 1993; 32(1): 41–45.
- Avanzino L, Martino D, van de Warrenburg BP, Schneider SA, Abbruzzese G, Defazio G, Schrag A, Bhatia KP, Rothwell JC. Cortical excitability is abnormal in patients with the "fixed dystonia" syndrome. *Mov Disord.* 2008 15; 23(5): 646-652.
- Ayling Campos A, Amaria K, Campbell F, McGrath PA. Clinical impact and evidence base for physiotherapy in treating childhood chronic pain. *Physiother Can.* 2011; 63(1): 21-33.
- 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): 185-188.
- Bailey J, Nelson J, Lewis J, McCabe CS. 2012. Imaging and Clinical Evidence of Sensorimotor Problems in CRPS: Utilizing Novel Treatment Approaches. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013;8(3):564-575
- Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV. Brain Morphological Signatures for Chronic Pain..”*PloS One* 2011; 6(10): e26010.
- Bandyk DF, Johnson BL, Kirkpatrick AF, Novotney ML, Back MR, Schmach DC. Surgical sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy syndromes. *J Vasc Surg* 2002; 35(2): 269-277.
- 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):91-97.
- BarnesPJ. Transcription Factors in Airway Diseases.. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* 2006; 86(9): 867–872.
- Baron R, Jänig W. Complex regional pain syndromes-how do we escape the diagnostic trap? *Lancet* 2005; 364: 1739-1741.
- Becerra L, Schwartzman RJ, Kiefer RT, Rohr P, Moulton EA, Wallin D, Pendse G, Morris S, Borsook D. CNS Measures of Pain Responses Pre- and Post-Anesthetic Ketamine in a Patient with Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Med.* 2009 Feb 25. [Epub ahead of print].
- Beerthuisen A, van 't Spijker A, Huygen FJ, Zijlstra FJ. Is there an association between psychological factors and the Complex Regional Pain Syndrome type 1 (CRPS1) in adults? A systematic review. *Pain* 2009; 145(1-2):52-59.
- Beerthuisen, A, Stronks DL, Huygen FJPM, Passchier J, Klein J, Spijker van't A. The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1)- A prospective multicentre study, *Eur J Pain* 2011; 15: 971-975
- Beerthuisen A, Stronks DL, Van't Spijker A, Yaksh A, Hanraets BM, Klein J, Huygen FJPM. Demographic and Medical Parameters in the Development of Complex Regional Pain Syndrome Type 1 (CRPS1): Prospective Study on 596 Patients with a Fracture. *Pain* 2012; 153(6):1187–1192.
- Bej MD, Schwartzman RJ. Abnormalities of Cutaneous Blood Flow Regulation in Patients with Reflex Sympathetic Dystrophy as Measured by Laser Doppler Fluxmetry. *Archi Neurol* 1991; 48(9): 912–915.

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: 202-210.

Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998; 317: 465-468.

Besse JL, Gadeyne S, Galand-Desmé S, Lerat JL, Moyen B. Effect of vitamin C on prevention of complex regional pain syndrome type I in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg* 2009; 15(4): 179-182

Bhatia KP, Bhatt MH, Marsden CD. The causalgia-dystonia syndrome. *Brain* 1993; 116(Pt 4): 843-851.

Bialocerkowski AE, Daly A. Is physiotherapy effective for children with complex regional pain syndrome type 1? *Clin J Pain* 2012; 28(1): 81-91.

Bickerstaff DR, Kanis JA. The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy. *Br J Rheumatol* 1991; 30(4): 291-294.

Bickerstaff DR, Charlesworth D, Kanis JA. Changes in Cortical and Trabecular Bone in Algodystrophy. *Br J Rheumatol* 1993; 32(1): 46-51.

Bickerstaff DR, O'Doherty DP, Kanis JA. Radiographic Changes in Algodystrophy of the Hand..” *J Hand Surg (Edinburgh, Scotland)* 1991; 16(1): 47-52.

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): 335-341.

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): 262-269.

Birklein F, Kingery WS. Complex Regional Pain Syndrome: a Loss of Inhibition? *Pain* 2009; 142(3): 177-178.

Birklein, F, Riedl B, Claus C, Neundorfer B. Pattern of Autonomic Dysfunction in Time Course of Complex Regional Pain Syndrome. *Clin Auton Res* 1998;8(2):79-85.

Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M. The Important Role of Neuropeptides in Complex Regional Pain Syndrome. *Neurology* 2001; 57(12): 2179-2184.

Birklein, F, Weber M, Neundorfer B. Increased Skin Lactate in Complex Regional Pain Syndrome: Evidence for Tissue Hypoxia?. *Neurology* 2000; 55(8): 1213-1215.

Birklein F, Sittl S, Spitzer A, Claus D, Neundorfer B, Handwerker HO. Sudomotor Function in Sympathetic Reflex Dystrophy. *Pain* 1997; 69(1-2): 49-54.

Birklein, F, Künzel 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): 165-171.

Birklein F, Schmelz M. Neuropeptides, Neurogenic Inflammation and Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). *Neurosci Lett* 2008; 437(3): 199-202.

Birklein F. Complex Regional Pain Syndrome. *J Neurol* 2005; 252(2): 131-138.

- Bjorling DE, Wang ZY. Estrogen and Neuroinflammation. *Urology* 2001; 57 (6 Suppl 1): 40–46.
- Blaes, F, Schmitz K, Tschernatsch M, Kaps M, Krasenbrink I, Hempelmann G, Bräu ME. Autoimmune Etiology of Complex Regional Pain Syndrome (M. Sudeck). *Neurology* 2004; 63(9): 1734–1736.
- Blaes F, Tschernatsch M, Braeu ME, Matz O, Schmitz K, Nascimento D, Kaps M, Birklein F. Autoimmunity in Complex-Regional Pain Syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 168-173.
- Blair SJ, M Chinthagada M, Hoppenstedt D, Kijowski R, Fareed J. Role of Neuropeptides in Pathogenesis of Reflex Sympathetic Dystrophy. *Acta Orthop Bel* 1988; 64(4): 448–451.
- Blake H. Strain and psychological distress among informal supporters of reflex sympathetic dystrophy patients. *Disabil Rehabil* 2000; 22: 827-832.
- 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):725-731.
- Blumberg H, Jänig W. Clinical Manifestations of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain. Wall P, Melzack R, editors. 685-698. 1993. *Textbook of Pain*, Churchill Livingstone.
- Bodde MI, Dijkstra PU, den Dunnen WF, Geertzen JH. Therapy – resistant complex regional pain syndrome type I: to amputate or not? *J Bone Joint Surg Am* 2011;93(19):1799-805
- Bodur,H, Gündüz OH, Yücel M. Reflex Sympathetic Dystrophy Arising in a Patient with Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 1999; 19(1-2): 69–70.
- Bolel K, Hizmetli S, Akyüz A. Sympathetic Skin Responses in Reflex Sympathetic Dystrophy. *Rheumatol Int* 2006; 26(9): 788–791.
- 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; 343(21): 1520-1528.
- 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.
- Bordin G, Atzeni F, Bettazzi L, Beyene NB, Carrabba M, Sarzi-Puttini P. Unilateral Polymyalgia Rheumatica with Contralateral Sympathetic Dystrophy Syndrome. a Case of Asymmetrical Involvement Due to Pre-Existing Peripheral Palsy. *Rheumatology (Oxford, England)* 2006; 45(12): 1578–1580.
- 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 1:158-162.
- Bossut DF, Shea VK, Perl ER. Sympathectomy Induces Adrenergic Excitability of Cutaneous C-Fiber Nociceptors. *J Neurophysiol* 1996; 75(1): 514–517.
- Botha SH. Reflex Sympathetic Dystrophy/Complex Regional Pain Syndrome, Type 1 *SA J Radiol* 2004. 26: 1–3.
- Bouvier M, Colson F, Noel E, Tebib JG, Felman C. Two New Case-Reports of Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome in Patients with Osteogenesis Imperfecta. Review of the Literature. *RevRhum (English Ed.)* 1996; 64(3): 202–204.
- Braus DF, Krauss JK, Strobel J. The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial. *Ann Neurol* 1994; 36(5): 728-733.

- Brincat R. The impact of Complex Regional Pain Syndrome Type I on an individual's occupational performance. *British Journal of Hand Therapy* 2004; 9: 96-104.
- Bruckbauer HR, Preac Mursic V, Herzer P, Hofmann H. Sudeck's Atrophy in Lyme Borreliosis. *Infection* 1997; 25(6): 372–376.
- Buehl 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): 647-654.
- Buehl 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): 119-124.
- Buehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, Gayles R, Rudin N, Bhugra MK, Stanton-Hicks M. External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed diagnostic criteria. *Pain* 1999; 81:147-154.
- Buehl 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): 107-114.
- Buehl S, Carlson CR. Predisposing Psychological Factors in the Development of Reflex Sympathetic Dystrophy. a Review of the Empirical Evidence. *Clin J Pain* 1992; 8(4): 287–299.
- Buehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, Gayles R, Rudin N, Bhugra MK, Stanton-Hicks M. External Validation of IASP Diagnostic Criteria for Complex Regional Pain Syndrome and Proposed Research Diagnostic Criteria. *Pain* 1999; 81:147-54
- Buehl S, Lubenow TR, Nath H, Ivankovich O. Validation of Thermography in the Diagnosis of Reflex Sympathetic Dystrophy. *Clin J Pain* 1996; 12(4): 316–325.
- Buehl S. An Update on the Pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome. *Anesthesiology* 2010; 113(3): 713–725.
- Brunnekreef JJJ, Oosterhof J, Wolff AP, Crul BJP, Wilder-Smith OHG, Oostendorp RAB. No Impaired Hemoglobin Oxygenation in Forearm Muscles of Patients with Chronic CRPS-1. *Clin J Pain* 2009; 25(6): 513–519.
- Brunner F, Lienhardt SB, Kissling RO, Bachmann LM, Weber U. diagnostic criteria and follow-up parameters in complex regional pain syndrome type I – a Delphi survey. *Eur J Pain* 2008; 12: 48-52.
- Buhrman, M, Nilsson-Ihrfelt E, Jannert E, Ström L, Andersson G. Guided Internet-Based cognitive behavioral treatment for chronic back pain reduces pain catastrophizing: a randomized controlled trial. *J. Rehabilitation Med* 2011; 43: 500-505.
- Burton AW, Stephen Buehl S, Harden RN. Current Diagnosis and Therapy of Complex Regional Pain Syndrome: Refining Diagnostic Criteria and Therapeutic Options. *Exp Rev Neurother* 2005; 5(5): 643–651.
- Calder JS, Holten i, McAllister RM. Evidence for Immune System Involvement in Reflex Sympathetic Dystrophy. *J Hand Surg (Edinburgh, Scotland)* 1998; 23(2): 147–150.
- 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.
- Campero M, Bostock H, Baumann TK, Ochoa JL. A Search for Activation of C Nociceptors by Sympathetic Fibers in Complex Regional Pain Syndrome. *Clin Neurophysiol* 2010; 121(7): 1072–1079.
- Carlson LK, Watson HK. Treatment of reflex sympathetic dystrophy. *J Hand Ther* 1988; 1:149-154.

- Carroll I, Clark J, Mackey S. Sympathetic block with botulinum toxin to treat complex regional pain syndrome. *Ann Neurol* 2009;65(3): 348-351
- Carter RJF, Bradding P. The Role of Mast Cells in the Structural Alterations of the Airways as a Potential Mechanism in the Pathogenesis of Severe Asthma. *Curr Pharmaceut Des* 2011; 17(7): 685–698.
- 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):481-484.
- 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):216-233.
- Chadda VS, Mathur MS. Double blind study of the effects of diphenylhydantoin sodium on diabetic neuropathy. *J Assoc Physicians India* 1978; 26(5):403-406.
- Chafik R, Madhar M, El Bouanani A, Saidi H, Fikry. [The digital external fixator, new equipment (24 cases report)]. *Chir Main* 2011; 30(2): 110-113.
- Chakrabarti S, Davidge ST. Estradiol Modulates Tumor Necrosis Factor-Induced Endothelial Inflammation: Role of Tumor Necrosis Factor Receptor 2. *JVasc Res* 2013; 50(1): 21–34.
- Chan, RC, Chuang TY, Chiu FY. Sudomotor Abnormalities in Reflex Sympathetic Dystrophy. *Chin Med J* 2000; 63(3): 189–195.
- Chapurlat RD, Duboeuf FP, Liens D, Meunier PJ. Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Patients with Lower Limb Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome. *The J Rheumatol* 1996; 23(9): 1557–1559.
- 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): 1029–1040.
- Cheng JK, Ji RR. Intracellular Signaling in Primary Sensory Neurons and Persistent Pain. *Neurochem Res* 2008; 33(10): 1970–1978.
- Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982; 148(8):653-655.
- Ciccone DS, Bandilla EB, Wu W. Psychological dysfunction in Patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1997; 71: 323-333.
- Clinchot DM, Lorch F. Sympathetic Skin Response in Patients with Reflex Sympathetic Dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1996; 75(4): 252–256.
- Code voor samenwerking bij arbeidsverzuim; richtlijn voor het intercollegiaal gegevensverkeer in geval van ziekteverzuim. Utrecht: KNMG, 2003.
- College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch compas. Heerhugowaard: Platij-Casparie Heerhugowaard, 2012.
- Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A, Zuurmond WW, Perez RS. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. *Pain Med* 2010; 11(11): 1726-1742.
- Collins S, Zuurmond WW, de Lange JJ, van Hilten BJ, Perez RS. Intravenous magnesium for complex regional pain syndrome type 1 (CRPS 1) patients: a pilot study. *Pain Med* 2009; 10(5): 930-940.
- 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):95-99.

- Cooke ED, Glick EN, Bowcock SA, Smith RE, Ward C, Almond NE, Beacham JA. Reflex Sympathetic Dystrophy (Algoneurodystrophy): Temperature Studies in the Upper Limb. *Br J Rheumatol* 1989; 28(5): 399–403.
- 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 Roy Soc Med* 1993; 86(12): 690–693.
- Cordivari C, Misra VP, Catania S, Lees AJ. Treatment of dystonic clenched fist with botulinum toxin. *Mov Disord* 2001; 16(5): 907-913.
- 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): 41-47.
- 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 Med* 2004 Sep; 5(3): 263-275.
- Criado PR, Fachini Jardim Criado R, Takakura CFH, Pagliari C, Nacagami Sotto M, Vasconcellos C. Immunoelectron Microscopy Study of Superficial Skin Nerves in Drug-Induced Acute Urticaria. *Anais Bras Dermatol* 2012; 87(3): 375–381.
- Crofford LJ. Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(4): 191-197.
- Cronin, KD, Kirsner RL, Fitzroy VP. Diagnosis of Reflex Sympathetic Dysfunction. Use of the Skin Potential Response. *Anaesthesia* 1982; 37(8): 848–852.
- Cup EHC, van de Ven-Stevens LAW, Corstens-Mignot MMAMG. Complex Regionaal Pijn Syndroom type I (CRPS-I): Standaard voor ergotherapie bij CRPS-I aan de bovenste extremiteit . 1999; 27: 122-126.
- Da Costa VV, de Oliveira SB, Fernandes MC, Saraiva RA. Incidence of regional pain syndrome after carpal tunnel release. Is there a correlation with the anesthetic technique? *Rev Bras Anesthesiol* 2011; 61(4): 425-433.
- 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): 387-391.
- Dahan A, Olofsen E, Sigtermans M, Noppers I, Niesters M, Aarts L, Bauer M, Sarton E. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of ketamine-induced pain relief of chronic pain. *Eur J Pain* 2011; 15(3): 258-267.
- Daly AE, Bialocerkowski AE. Does evidence support physiotherapy management of adult Complex Regional Pain Syndrome Type One? A systematic review. *Eur J Pain* 2009; 13: 339-353.
- Das A, Puvanendran K. Syringomyelia and Complex Regional Pain Syndrome as Complications of Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 1999; 56(8): 1021–1024.
- Davidoff G, Morey K, Amann M. Pain measurement in reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Pain* 1988; 32: 27-34.
- 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: 34-39.

- Daviet JC, Dudognon P, Preux PM, Rebeyrotte I, Lacroix P, Munoz M, Salle JY. Reliability of Transcutaneous Oxygen Tension Measurement on the Back of the Hand and Complex Regional Pain Syndrome After Stroke." *Arch Phys Med Rehabil.* 2004; 85(7): 1102-1105.
- Dayan L, Salman S, Norman D, Vatine JJ, Calif E, Jacob G. Exaggerated Vasoconstriction in Complex Regional Pain Syndrome-1 Is Associated with Impaired Resistance Artery Endothelial Function and Local Vascular Reflexes. *J Rheumatol* 2008; 35(7): 1339–1345.
- De Boer RD, Marinus J, van Hilten JJ, Huygen FJ, van Eijs F, van Kleef M, Bauer MC, van Gestel M, Zuurmond WW, Perez RS. Distribution of signs and symptoms of complex regional pain syndrome type I in patients meeting the diagnostic criteria of the International Association for the Study of Pain. *Eur J Pain* 2011; 15(8): 830. E1-8.
- De Carvalho M, Nogueira A, Pinto A, Miguens J, Sales Luís ML. Reflex Sympathetic Dystrophy Associated with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci* 1999; 169(1-2): 80–83.
- De Jong JR, Vlaeyen JW, de Geel JM, Patijn J. Pain-related fear, perceived harmfulness of activities, and functional limitations in complex regional pain syndrome type I. *J Pain* 2011; 12: 1209-1218.
- De Jong JR, 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):264-275.
- De Jong JR, Vlaeyen JWS, De Gelder JM, Patijn J. Pain-Related Fear, Perceived Harmfulness of Activities, and Functional Limitations in Complex Regional Pain Syndrome Type I. *J Pain* 2011; 12(12): 1209–1218.
- De Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007;129:12-20.
- De Mos M, Huygen FJ, Stricker BH, Dieleman JP, Sturkenboom MC. Estrogens and the risk of complex regional pain syndrome (CRPS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(1): 44-52.
- De Mos M, Huygen FJ, Stricker BH, Dieleman JP, Sturkenboom MC. The association between ACE inhibitors and complex regional pain syndrome: Suggestions for a neuro-inflammatory pathogenesis of CRPS. *Pain* 2009; 142(3): 218-224.
- De Mos M, Huygen FJ, van der Hoeven-Borgman M, Dieleman JP, Ch Stricker BH, Sturkenboom MC. Outcome of the complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2009; 25(7); 590-597.
- De Mos M, Huygen FJ, van der Hoeven-Borgman M, et al. Referral and treatment patterns for complex regional pain syndrome in the Netherlands. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 816-825.
- De Mos M, Huygen FJPM, Dieleman JP, Koopman JSHA, Sticker BHC, Sturkenboom MCJM. Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 2009; 139: 458-464
- De Mos M, Laferrrière A, Millecamps M, Piilkington M, Sturkenboom MC, Huygen FJ, Coderre TJ. Role of the NFkappaB in an animal model of complex regional pain syndrome-type I (CRPS-I) *J Pain* 2009; 10(11): 1161-1169.
- De Mos M, Sturkenboom MCJM, Huygen FJPM. Current Understandings on Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Pract* 2009; 9(2): 86–99.
- De Rooij AM, de Mos M, Sturkenboom MC, Marinus J, van den Maagdenberg AM, van Hilten JJ. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2009; 13(2): 171-177.

De Rooij AM, Gosso MF, Haasnoot GW, Marinus J, Verduijn W, Claas FH, van den Maagdenberg AM, van Hilten JJ. HLA-B62 and HLA-DQ8 are associated with complex regional pain syndrome with fixed dystonia. *Pain* 2009; 145(1-2): 82-85.

De Rooij AM, Perez RS, Huygen FJ, van Eijs F, van Kleef M, Bauer MC, van Hilten JJ, Marinus J. Spontaneous onset of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2010; 14(5): 510-513

DeGood DE, Cundiff GW, Adams LE, Shetty MS, Jr. A psychosocial and behavioral comparison of reflex sympathetic dystrophy, low back pain, and headache patients. *Pain* 1993; 54(3): 317-322

Deleuran B, Kristensen M, Larsen CG, Matsson P, Enander I, Andersson AS, Thestrup-Pedersen K. Increased Tryptase Levels in Suction-Blister Fluid From Patients with Urticaria. *Br J Dermatol* 1991; 125(1): 14-17

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): 1475-1487.

Detaille SI, Haafkens JA, van Dijk FJH. What employees with rheumatoid arthritis, diabetes mellitus and hearing loss need to cope at work. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29(2): 134-142.

Diaz-Garcia RJ, Oda T, Shauver MJ, Chung KC. A systematic review of outcomes and complications of treating unstable distal radius fractures in the elderly. *J Hand Surg Am* 2011; 36(5) : 824-835.

Dielissen PW, Claassen AT, Veldman PH, Goris RJ. Amputation for reflex sympathetic dystrophy. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77(2): 270-273.

Dietz FR, Mathews KD, Montgomery WJ. Reflex sympathetic dystrophy in children. *Clin Orthop Relat Res* 1990; (258): 225-231.

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*. Harden RN, Baron R, Jänig W (eds).

Dijkstra PU, Groothoff JW, ten Duis HJ, Geertzen JH. Incidence of complex regional pain syndrome type I after fractures of the distal radius. *Eur J Pain* 2003; 7(5): 457-462.

Dilek B, Yemez B, Kizil K, Kartal E, Gulbahar S, Sari O, Akalin E. Anxious Personality Is a Risk Factor for Developing Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Rheumatol Int* 2012; 32(4): 915-920.

Dirckx M, Stronks DL, Groeneweg G, Huygen FJ. Effect of immunomodulating medications in complex regional pain syndrome: asystematic review. *Clin J Pain* 2012 May; 28(4): 355-363.

Doro C, Hayden RJ, Louis DS. Complex regional pain syndrome type 1 in the upper extremity. *Clinics in Occupational and Environmental Medicine* 2006; 5: 445-454.

Driessen JJ, van der WC, Nicolai JP, Crul JF. Clinical effects of regional intravenous guanethidine (Ismelin) in reflex sympathetic dystrophy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27(6): 505-509.

Drory VE, Korczyn AD. The Sympathetic Skin Response in Reflex Sympathetic Dystrophy. *J Neurol Sci* 1995; 128(1): 92-95.

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):2025-2036.

Drummond PD, Finch PM, Gibbins I. Innervation of Hyperalgesic Skin in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Clin J Pain* 1996; 12(3): 222-231.

Drummond PD, Finch PM, Edvinsson L, PJGoadsby. Plasma Neuropeptide Y in the Symptomatic Limb of Patients with Causalgic Pain. *Clin Auton Res* 1994; 4(3): 113–116.

Drummond PD, Finch PM, Skipworth S, Blockey P. Pain Increases During Sympathetic Arousal in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Neurology* 2001; 57(7): 1296–1303.

Drummond PD, Finch PM. Sensory Changes in the Forehead of Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2006; 123(1-2) (July): 83–89.

Drummond PD. Alpha(1)-Adrenoceptors Augment Thermal Hyperalgesia in Mildly Burnt Skin. *Eur J Pain* 2009; 13(3): 273–279.

Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD003726.

Duman I, Dincer U, Taskaynatan MA, et al. Reflex sympathetic dystrophy: a retrospective epidemiological study of 168 patients. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1433-7.

Duman I, Ozdemir A, Tan AK, Dincer K. The efficacy of manual lymphatic drainage therapy in the management of limb edema secondary to reflex sympathetic dystrophy. *Rheumatol Int* 2009; 29:759-763.

Duman I, Tuba Sanal H, Dincer K, Alp Kalyon T. Assessment of Endothelial Function in Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Rheumatol Int* 2008; 28(4): 329–333.

Dumas S, Pichon B, Dapolito AC, et al. Work prognosis of complex regional pain syndrome type I: multicenter retrospective study on the determinants and time to return to work. *J Occ Environm Med* 2011; 53: 1354-1356.

Durmus A, Cakmak A, Disci R, Muslumanoglu L. The efficiency of electromagnetic field treatment in Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Disabil Rehabil* 2004; 26: 537-545.

Eberle T, Doganci B, Krämer HH, Geber C, Fechir M, Magerl W, Birklein F. Warm and Cold Complex Regional Pain Syndromes: Differences Beyond Skin Temperature? *Neurology* 2009; 72(6): 505–512.

Eberle T, Doganci B, Krämer H, Fechir M, Wagner I, Sommer C, Birklein F. Mechanical but Not Painful Electrical Stimuli Trigger TNF Alpha Release in Human Skin. *Exp Neurol* 2010; 221(1): 246–250.

Edwards MJ, Alonso-Canovas A, Schrag A, Bloem BR, Thompson PD, Bhatia K. Limb Amputations in Fixed Dystonia: a Form of Body Integrity Identity Disorder? *Mov Dis* 2011; 26(8): 1410–1414.

Eisenberg E, Chistyakov AV, Yudashkin M, Kaplan B, Hafner H, Feinsod M. Evidence for Cortical Hyperexcitability of the Affected Limb Representation Area in CRPS: a Psychophysical and Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Pain* 2005; 113(1-2): 99–105.

Eisenberg E, Backonja MM, Fillingim RB, Pud D, Hord DE, King GW, Stojanovic MP. Quantitative Sensory Testing for Spinal Cord Stimulation in Patients with Chronic Neuropathic Pain. *Pain Pract* 2006; 6(3): 161–165.

Eisenberg E, Shtahl S, Geller R, Reznick AZ, Sharf O, Ravbinovich M, Erenreich A, Nagler RM. Serum and Salivary Oxidative Analysis in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2008; 138(1): 226–232.

Eisenberg E, Terlich T, Zinder O, Lichinsky S, Diamond E, Pud D, Davar G. Plasma Endothelin-1 Levels in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Eur J Pain*. 2004; 8(6): 533-538.

Ek JW, van Gijn JC, Samwel H, van Egmond J, Klomp FP, van Dongen RT. Pain exposure physical therapy may be a safe and effective treatment for longstanding complex regional pain syndrome type 1: a case series. *Clin Rehabil* 2009; 23: 1059-1066.

Faillace C, Freire de Carvalho J. Still's Disease and Recurrent Complex Regional Pain Syndrome Type-I: the First Description. *Autoimmune Dis* 2012; 842564.

Farmacotherapeutisch Kompas 2013; www.fk.cvz.nl

Farrell K, Johnson A, Duncan H, Offenbacker T, Curry C. The intertester and intratester reliability of hand volumetrics. *J Hand Ther* 2003; 16(4):292-299.

Feldman SI, Schaffer-Neitz R, Downey G. Pain, negative mood, and perceived support in chronic pain patients: a daily study of people with reflex sympathetic dystrophy Syndrome. *J Consulting Clinical Psych* 1999; 67(5):776-785

Feldman F. Thermography of the Hand and Wrist: Practical Applications. *Hand Clin* 1991; 7(1): 99–112.

Feliu MH, Edwards CL. Psychologic factors in the development of complex regional pain syndrome: history, myth, and evidence. *Clin J Pain* 2010; 26(3): 258-263.

Fialka V, Korpan M, Saradeth T, Paternostro-Slugo T, Hexel O, Frischenschlager O, Ernst E. Autogenic training for reflex sympathetic dystrophy: a pilot study. 1996; 4:103-105.

Field J, Buchanan D. To suspend or not to suspend: a randomised single blind trial of simple trapeziectomy versus trapeziectomy and flexor carpi radialis suspension. *J Hand Surg Eur Vol.* 2007; 32(4): 462-466.

Field J, Gardner FV. Psychological distress associated with algodystrophy. *J Hand Surg [Br]* 1997; 22(1): 100-101.

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): 901-905.

Figuerola de Lourdes M, Levin G, Bertotti A, Ferreiro J, Barontini M. Normal Sympathetic Nervous System Response in Reflex Sympathetic Dystrophy. *Funct Neurol* 2002; 17(2): 77–81.

Finch PM, Knudsen L, Drummond PD. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain* 2009; 146(1-2): 18-25.

Fischer MJ, Reiners A, Kohmen R, Bernateck M, Gutenbrunner C, Fink M, Svensson P. Do occlusional splints have an effect on complex regional pain syndrome? A randomized, controlled proof-of-concept trial. *Clin J pain* 2008; 24: 766-783

Fischer SG, Zuurmond WW, Birklein F, Loer SA, Perez RS. Anti-inflammatory treatment of Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010; 151(2): 251-256.

Förderreuther S, Sailer U, Straube A. Impaired Self-Perception of the Hand in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). *Pain* 2004; 110(3): 756–761.

Forouzanfar T, Kemler M, Kessels AG, Koke AJ, van Kleef M, 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): 234-237.

Forouzanfar T, Koke AJ, van Kleef M, Weber WE. Treatment of complex regional pain syndrome type I. *Eur J Pain* 2002; 6(2): 105-122.

Forouzanfar T, van Kleef M, 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): 164-168.

Freeman R, Chase KP, Risk MR. Quantitative Sensory Testing Cannot Differentiate Simulated Sensory Loss From Sensory Neuropathy. *Neurology* 2003; 60(3): 465–470.

Frettlöh J, Hüppe M, Maier C. Severity and Specificity of Neglect-Like Symptoms in Patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Compared to Chronic Limb Pain of Other Origins. *Pain* 2006; 124(1-2): 184–189.

Freund W, Wunderlich AP, Stuber G, Mayer F, Steffen P, Mentzel M, Schmitz B, Webe Fr. The Role of Periaqueductal Gray and Cingulate Cortex During Suppression of Pain in Complex Regional Pain Syndrome. *Clin J Pain* 2011; 27(9): 796–804.

Freund W, Wunderlich AP, Stuber G, Mayer F, Steffen P, Mentzel M, Weber F, Schmitz B. Different Activation of Opercular and Posterior Cingulate Cortex (PCC) in Patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS I) Compared with Healthy Controls During Perception of Electrically Induced Pain: a Functional MRI Study. *Clin J Pain* 2010; 26(4): 339–347.

Fu Y, Han J, Ishola T, Scerbo M, Adwanikar H, Ramsey C, Neugebauer V. PKA and ERK, but Not PKC, in the Amygdala Contribute to Pain-Related Synaptic Plasticity and Behavior. *Mol Pain* 2008; 4: 26.

Fukumoto M, Ushida T, Zinchuk VS, Yamamoto H, Yoshida S. Contralateral Thalamic Perfusion in Patients with Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome. *Lancet* 1999; 354(9192): 1790–1791.

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.

Fusco M, D'Andrea D, Miccichè F, Stecca A, Bernardini D, Leon Cananzi A. Neurogenic Inflammation in Primary Headaches. *Neurol Sci* 2003; 24 Suppl 2: S61–4.

Galer BS, Bruehl S, Harden RN. IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. *Clin J Pain* 1998; 14: 48-54.

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): 286-292.

Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997; 48(2): 332-338.

Gay A, Parratte S, Salazard B, Guinard D, Pham T, Legré R, Roll JP. Proprioceptive Feedback Enhancement Induced by Vibratory Stimulation in Complex Regional Pain Syndrome Type I: an Open Comparative Pilot Study in 11 Patients. *Rev Rhum* 2007; 74(5): 461–466.

Geertzen JH, Bruijn-Kofman AT, de Bruijn HP, van de Wiel HB, Dijkstra PU. Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I. *Clin J Pain* 1998; 14(2): 143-147.

Geertzen JH, de Bruijn H, Bruijn-Kofman AT, Arendzen JH. Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75(4): 442-446.

Geertzen JH, Dijkstra PU, Groothoff JW, Ten Duis HJ, 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: 12-18.

Geertzen JH, Dijkstra PU, Groothoff JW, ten Duis HJ, 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.

Geha PY, Baliki MN, Harden RN, Bauer WR, Parrish TB, Apkarian AV. The Brain in Chronic CRPS Pain: Abnormal Gray-White Matter Interactions in Emotional and Autonomic Regions. *Neuron* 2008; 60(4): 570–581.

Hakan G, Karagoz H, Saracoglu S, Sert E, Rana Erdem S. Complex Regional Pain Syndrome Type-I After Rubella Vaccine. *Eur J Pain*. 2005; 9(5): 517-520.

Gezondheidsraad: Van Implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Gezondheidsraad: Den Haag, 2000 publicatie nr 2000/18.

Gibbons JJ, Wilson PR. RSD score: criteria for the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy and causalgia. *Clin J Pain* 1992; 8: 260-263.

Gibbs G F, Drummond PD, Finch PM, Phillips JK. Unravelling the Pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome: Focus on Sympathetically Maintained Pain. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35(7): 717–724.

Gierthmühlen J, Maier C, Baron R, Tölle T, Treede RD, Birbaumer N, Hüge V, et al. Sensory Signs in Complex Regional Pain Syndrome and Peripheral Nerve Injury. *Pain* 2012; 153(4): 765–774.

Giesen von HJ, Schlaug G, Steinmetz H, Benecke R, Freund HJ, Seitz RJ. Cerebral Network Underlying Unilateral Motor Neglect: Evidence From Positron Emission Tomography. *J Neurol Sci* 1994; 125(1): 29–38.

Gieteling EW, van Rijn MA, de Jong BM, Hoogduin JM, Renken R, van Hilten JJ, Leenders KL. Cerebral Activation During Motor Imagery in Complex Regional Pain Syndrome Type 1 with Dystonia. *Pain* 2008; 134(3): 302–309.

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): 33-37.

Glynn CJ, Basedow RW, Walsh JA. Pain relief following post-ganglionic sympathetic blockade with I.V. guanethidine. *Br J Anaesth* 1981; 53(12): 1297-1302.

Gobelet C, Meier JL, Schaffner W, Bischof-Delaloye A, Gerster JC, Burckhardt P. Calcitonin and reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Clin Rheumatol* 1986; 5(3): 382-388.

Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992; 48(2): 171-175.

Goebel A, Baranowski A, Maurer K, Ghiai A, McCabe C, Ambler G. Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152(3): 152-158.

Goebel A, Vogel H, Caneris O, Bajwa Z, Clover L, Roewer N, Schedel R, Karch H, Sprotte G, Vincent A. Immune Responses to *Campylobacter* and Serum Autoantibodies in Patients with Complex Regional Pain Syndrome..” *J Neuroimmunol* 2005; 162(1-2): 184–189.

Goebel A, Stock M, Deacon R, Sprotte G, Vincent A. Intravenous Immunoglobulin Response and Evidence for Pathogenic Antibodies in a Case of Complex Regional Pain Syndrome 1. *Ann Neurol* 2005; 57(3): 463–464.

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): 13-18.

Goris RJA, Van Weel EMJ. Handboek arbeid en belastbaarheid. Posttraumatische dystrofie. Houten: Bohn Stafleu Van Lochem, 2003.

Goris RJA, Leixnering M, Huber W, Figl M, Jandl M, Red HI. Delayed Recovery and Late Development of Complex Regional Pain Syndrome in Patients with an Isolated Fracture of the Distal

Radius: Prediction of a Regional Inflammatory Response by Early Signs. *J Bone Joint Surg. [Br]* 2007; 89(8): 1069–1076.

Goris RJ. Reflex Sympathetic Dystrophy: Model of a Severe Regional Inflammatory Response Syndrome. *World J Surg* 1998; 22(2): 197–202.

Gorodkin R, Moore T, Herrick A. Assessment of Endothelial Function in Complex Regional Pain Syndrome Type I Using Iontophoresis and Laser Doppler Imaging. *Rheumatology* 2004; 43(6): 727–730.

Goto T, Yamaza T, Kido MA, Tanaka T. Light- and Electron-Microscopic Study of the Distribution of Axons Containing Substance P and the Localization of Neurokinin-1 Receptor in Bone. *Cell Tissue Res* 1998; 293(1): 87–93.

Grache, 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 Cognition* 2002; 49(1): 102–113.

Gradl G, Steinborn M, Wizgall I, Mittlmeier T, Schurmann M. [Acute CRPS I (morbus sudeck) following distal radial fractures--methods for early diagnosis]. *Zentralbl Chir* 2003; 128(12): 1020-1026.

Graif M, Schweitzer ME, Marks B, Matteucci T, Mandel S. Synovial Effusion in Reflex Sympathetic Dystrophy: an Additional Sign for Diagnosis and Staging. *Skell Radiol* 1998; 27(5): 262–265.

Grala P, Zielinski W. Hybrid external fixation for neglected fractures of the distal radius: results after one year. *J Orthop Traumatol* 2008; 9(4): 195-200.

Groeneweg G, Huygen FJPM, Niehof SP, Wesseldijk F, Bussmann JBJ, Schasfoort FC, Stronks DL, Zijlstra FJ. Effect of Tadalafil on Blood Flow, Pain, and Function in Chronic Cold Complex Regional Pain Syndrome: a Randomized Controlled Trial. *BMC Musculoskel Dis* 2008; 9(1): 143.

Groeneweg JG, Heijmans Antonissen C, Huygen FJPM, Zijlstra FJ. Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Endothelin-1 in Skin Tissue From Amputated Limbs of Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Med Inflamm* 2008: 680981.

Groeneweg JG, Huygen FJPM, Heijmans-Antonissen C, Niehof S, Zijlstra FJ. Increased Endothelin-1 and Diminished Nitric Oxide Levels in Blister Fluids of Patients with Intermediate Cold Type Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2006; 7: 91.

Groeneweg JG, Huygen FJ, Niehof SP, Wesseldijk F, Bussmann JB, Schasfoort FC, Stronks DL, Zijlstra FJ. No recovery of cold complex regional pain syndrome after transdermal isosorbidedinitrate: a small controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38(3): 401-408.

Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998; 317: 858-861.

Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003; 362: 1225-1230.

Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic Mechanisms in Bronchial Inflammatory Diseases. *Allergy* 2004; 59(11): 1139–1152.

Gross O, Tschernatsch M, Bräu ME, Hempelmann G, Birklein F, Kaps M, Madlener K, Blaes F. Increased Seroprevalence of Parvovirus B 19 IgG in Complex Regional Pain Syndrome Is Not Associated with Antiendothelial Autoimmunity. *Eur J Pain* 2007; 11(2): 237–240.

Gschwind C, Fricker R, Lacher G, Jung M. Does peri-operative guanethidine prevent reflex sympathetic dystrophy? *J Hand Surg [Br]* 1995; 20(6): 773-775.

Gulevich SJ, Conwell TD, Lane J, Lockwood B, Schwettmann RS, Rosenberg N, Goldman LB. 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): 50–59.

Gustin SM, Schwarz A, Birbaumer N, Sines N, Schmidt AC, Veit R, Larbig W, Flor H, Lotze M. NMDA-Receptor Antagonist and Morphine Decrease CRPS-Pain and Cerebral Pain Representation. *Pain* 2010; 151(1): 69–76.

Hamamci N, Dursun E, Ural C, Cakci A. Calcitonin treatment in reflex sympathetic dystrophy: a preliminary study. *Br J Clin Pract* 1996; 50(7): 373-375.

Hanna MH, Peat SJ. Ketanserin in reflex sympathetic dystrophy. A double-blind placebo controlled cross-over trial. *Pain* 1989; 38(2): 145-150.

Harden RN, Bruehl S, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, Gayles R, Rudin N, Bhugra MK, Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 1999; 83: 211-219.

Harden RN, Bruehl S, Perez RSGM, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, Lubenow T, Buvanendran A, Mackey S, Graciosa J, Mogilevski M, Ramsden C, Chont M, Vatine J-J. Validation of Proposed Diagnostic Criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010; 150: 268-274.

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): 324-330.

Harden RN. The diagnosis of CRPS: are we there yet? *Pain* 2012; 153: 1142-1143.

Harden, R N, and S Bruehl. *Diagnostic Criteria: the Statistical Derivation of the Four Criterion Factors*. Edited by P Wilson, M Stanton-Hicks, and R N Harden. 2005. IASP Press.

Harden RN, Bruehl SP. Diagnosis of Complex Regional Pain Syndrome: Signs, Symptoms, and New Empirically Derived Diagnostic Criteria. *Clin J Pain* 2006; 22(5): 415–419.

Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed New Diagnostic Criteria for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Med* 2007; 8(4): 326–331.

Harden RN, Bruehl S, Stanos S, Brander V, Yung Chung O, Saltz S, Adams A, Stulberg SD. 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.

Hardy MA, Hardy SG. Reflex sympathetic dystrophy: the clinician's perspective. *J Hand Ther* 1997; 10: 137-150.

Hareau J, What makes treatment for reflex sympathetic dystrophy successful? *J Hand Ther* 1996; 9: 367-370.

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): 488-495.

Heerschap A, den Hollander JA, Reynen H, Goris RJ. Metabolic Changes in Reflex Sympathetic Dystrophy: a ³¹P NMR Spectroscopy Study. *Muscle & Nerve* 1993; 16(4): 367–373.

Hegeman JH, Oskam J, Vierhout PAM, Ten Duis HJ. External Fixation for Unstable Intra-Articular Distal Radial Fractures in Women Older Than 55 Years. Acceptable Functional End Results in the Majority of the Patients Despite Significant Secondary Displacement. *Injury* 2005; 36(2): 339–344.

Heijmans-Antonissen C, Wesseldijk F, Munnikes RJM, Huygen FJPM, van der Meijden P, Hop WCJ, Hooijkaas H, and Zijlstra FJ. Multiplex Bead Array Assay for Detection of 25 Soluble Cytokines in Blister Fluid of Patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Med Inflamm* 2006: 1–8.

Hennart D, Leon M, Sylin P, Appelboom T. Sympathetic nerve blocks in refractory sympathetic dystrophy syndrome. *Acta Orthop Belg* 1999; 65(1): 83-85.

Herlyn P, Müller-Hilke B, Wendt M, Hecker M, Mittlmeier T, Gradl G. Frequencies of Polymorphisms in Cytokines, Neurotransmitters and Adrenergic Receptors in Patients with Complex Regional Pain Syndrome Type I After Distal Radial Fracture. *Clin J Pain* 2010; 26(3): 175–181.

Hettne KM, de Mos M, De Bruijn AGJ, Weeber M, Boyer S, van Mulligen EM, Cases M, Mestres J, van der Lei J. Applied Information Retrieval and Multidisciplinary Research: New Mechanistic Hypotheses in Complex Regional Pain Syndrome. *J Biomed Disc Collab* 2007; 4(2) 2.

Hill RJ, Chopra P, Richardi T. Rethinking the Psychogenic Model of Complex Regional Pain Syndrome: Somatoform Disorders and Complex Regional Pain Syndrome. *Anesth Pain* 2012; 2(2): 54-59.

Hilten van JJ, Blumberg H, Schwartzman RJ. Factor IV: Movement Disorders and Dystrophy-Pathophysiology and Measurement. (32), 120-137. 2005. *Current Diagnosis and Therapy*. Wilson P, Stanton-Hicks M, Harden, RN (eds).

Holder LE, Mackinnon SE. Reflex Sympathetic Dystrophy in the Hands: Clinical and Scintigraphic Criteria. *Radiology* 1984; 152(2): 517–522.

Holzer P. Neurogenic Vasodilatation and Plasma Leakage in the Skin. *Gen Pharmacol* 1998; 3 (1): 5–11.

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): 818-821.

Hovius SE, Kan HJ, Smit X, Selles RW, Cardoso E, Khouri RK. Extensive percutaneous aponeurotomy and lipografting: a new treatment for Dupuytren disease. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128(1): 221-228.

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.

Huehne K, Schaal U, Leis S, Uebe S, Gosso MF, van den Maagdenberg AMJM, Maihöfner C, Birklein F, Rautenstrauss B, Winterpacht A. Lack of Genetic Association of Neutral Endopeptidase (NEP) with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). *Neurosci Lett* 2010; 472(1): 19–23.

Huge V, Lauchart M, Förderreuther S, Kaufhold W, Valet M, Azad SC, Beyer A, Magerl W. Interaction of Hyperalgesia and Sensory Loss in Complex Regional Pain Syndrome Type I (CRPS I). *PLoS One* 2008; 3(7): e2742.

Huge V, Lauchart M, Magerl W, Beyer A, Moehnle P, Kaufhold W, Schelling G, Azad SC. Complex Interaction of Sensory and Motor Signs and Symptoms in Chronic CRPS. *PLoS One* 2011; 6(4): e18775.

Hulscher M, Wensing M, Grol R: Effectieve implementatie: Theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, 2000.

Hulsman NM, Geertzen JHB, Dijkstra PU, van den Dungen JAM, den Dunnen WFA. Myopathy in CRPS-I: Disuse or Neurogenic? *Eur J Pain* 2009; 13(7): 731–736.

Husby T, Haugstvedt JR, Fyllingen G, Skoglund LA. Acute postoperatieve swelling after hand surgery: an exploratory, double blind, randomized study with paracetamol, naproxen, and placebo. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 2001; 35(1): 91-98.

Huygen FJPM, De Bruijn AGJ, De Bruin MT, Groeneweg JG, Klein J, Zijlstra FJ. Evidence for Local Inflammation in Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Med Inflamm* 2002; 11(1): 47–51.

Huygen FJPM, Ramdhani N, van Toorenenbergen A, Klein J, Zijlstra FJ. Mast Cells Are Involved in Inflammatory Reactions During Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Immunol Lett* 2004; 91(2-3): 147–154.

Huygen FJPM, Niehof S, Klein J, Zijlstra FJ. Computer-Assisted Skin Videothermography Is a Highly Sensitive Quality Tool in the Diagnosis and Monitoring of Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Eur J Appl Physiol* 2004; 91(5-6): 516–524.

Hyman SA, Parris WC, Prys NHi, Skelley C, Lindsey K. Somatosensory Evoked Potentials Are Unchanged by Reflex Sympathetic Dystrophy and by Stellate Ganglion Block. *Clin J Pain* 1991; 7(3): 226–229.

Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, Byas-Smith MG, Coghill RC, Gracely RH, Bennett GJ. Unilateral Decrease in Thalamic Activity Observed with Positron Emission Tomography in Patients with Chronic Neuropathic Pain. *Pain* 1995; 63(1): 55–64.

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): 657–661.

Intenzo CM, Kim SM, Capuzzi DM. The Role of Nuclear Medicine in the Evaluation of Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Clin Nucl Med* 2005; 30(6): 400–407.

Interdisciplinaire richtlijn Carpaal Tunnel Syndroom. Utrecht: CBO Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, 2005.

Irwin DJ, Schwartzman RJ. Complex Regional Pain Syndrome with Associated Chest Wall Dystonia: a Case Report. *J Brachl PI Perl Nerve Inj* 2011; 6(1): 6.

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): 1428-1431.

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.

Jänig W. The Fascination of Complex Regional Pain Syndrome. *Exp Neurol* 2011; 22 (1): 1–4.

Jankovic J, Van der LC. Dystonia and tremor induced by peripheral trauma: predisposing factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(12): 1512-1519.

Jastaniah WA, Dobson S, Lugsdin JG, Petty RE. Complex Regional Pain Syndrome After Hepatitis B Vaccine. *J Pediatr* 2003; 143(6): 802–804.

Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002; 6 Suppl A: 61-68.

Johnson S, Hall J, Barnett S, Draper M, Derbyshire G, Haynes L, Rooney C, Cameron H, Moseley GL, de C Williams AC, McCabe C, Goebel A. Using graded motor imagery for complex regional pain syndrome in clinical practice: failure to improve pain. *Eur J Pain* 2012; 16: 550-561.

Kaempffe FA, Wheeler DR, Peimer CA, Hvidsak 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; 18(1): 33-41.

Kalaitzidis D, Gilmore TD. Transcription Factor Cross-Talk: the Estrogen Receptor and NF-kappaB. *Trends Endocrinol Metabol*: 2005; 16(2): 46-52.

Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112(3): 372-380.

Kaplan R, Claudio M, Kepes E, Gu XF. Intravenous guanethidine in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40(10): 1216-1222.

Karacan I, Aydin T, Ozaras N. Bone Loss in the Contralateral Asymptomatic Hand in Patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *J Bone Minl Metabol* 2004; 22(1): 44-47.

Karras D, Karargiris G, Vassilopoulos D, Karatzetzos C. Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome and Osteogenesis Imperfecta. a Report and Review of the Literature" *Jo Rheumatol* 1993; 20(1): 162-164.

Karstetter KW, Sherman RA. Use of Thermography for Initial Detection of Early Reflex Sympathetic Dystrophy. *J Am Pod Med Ass* 1991; 81(4): 198-205.

Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnee CA et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343(9): 618-624.

Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, van den Wildenberg FA, Weber WE. Electrical spinal cord stimulation in reflex sympathetic dystrophy: retrospective analysis of 23 patients. *J Neurosurg* 1999; 90(1 Suppl): 79-83.

Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, van den Wildenberg FA, van Kleef M. Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome type I: five year follow - up of patients in a randomized controlled trial.. *J Neurosurg* 2008; 108(2): 292-298.

Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, van den Wildenberg FA, van Kleef M. 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):13-18.

Kemler MA, Furnee CA. Economic evaluation of spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 2002; 59(8): 1203-1209.

Kemler MA, Furnee CA. The impact of chronic pain on life in the household. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(5): 433-441.

Kemler MA, Raphael JH, Bentley A, Taylor RS. The cost effectiveness of spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome. *Value Health* 2010; 13(6): 735-742.

Kemler MA, van de Vusse AC, van den Berg-Loonen EM, Barendse GA, van Kleef M, Weber WE. HLA-DQ1 Associated with Reflex Sympathetic Dystrophy. *Neurology* 1999; 53(6): 1350-1351.

- 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): 718–727.
- Kennedy R, Hester J, Simon DWN. Malignancy as a Possible Complication of Complex Regional Pain Syndrome: a Case Report. *Pain Med* 2010; 11(1): 101–105.
- Kesler RW, Saulsbury FT, Miller LT, Rowlingson JC. Reflex sympathetic dystrophy in children: treatment with transcutaneous electric nerve stimulation. *Pediatrics* 1988; 82(5): 728-732.
- 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): 933-936.
- Kharkar S. Skin Biopsy in Complex Regional Pain Syndrome: Case Series and Literature Review. *Pain Phys* 2012; 15: 255–266.
- Kim SH, Chung SK, Bahk YW, Chung YA, Song KS. 99mTc-HDP Pinhole SPECT Findings of Foot Reflex Sympathetic Dystrophy: Radiographic and MRI Correlation and a Speculation About Subperiosteal Bone Resorption. *J KorMed Sci* 2003; 18(5): 707–714.
- Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997; 73(2): 123-139.
- Kiralp MZ, Dincer U, Cakar E, Dursun H. Complex regional pain syndrome: Epidemiologic features, treatment approaches, workday loss and return to work/disability ratios. *Turkish Journal of Rheumatology* 2009; 24: 1-5.
- Kiralp MZ, Yildiz S, Vural D, Keskin I, Dursum H. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complex regional pain syndrome. *J Int Med Res* 2004; 32: 258-262.
- Kirkpatrick AF. Reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome (RSD?CRPS). http://www.rsdfoundation.org/en/en_clinical_practice_guidelines.html#Treatment 2003.
- Kirveskari E, Vartiainen NV, Gockel M, Forss N. Motor Cortex Dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome. *Clin Neurophysiol* 2010; 121(7): 1085–1091.
- 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): 305-312.
- 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): 562-567.
- Klega A, Eberle T, Buchholz H-G, Maus S, Maihöfner C, Schreckenberger M, Birklein F. Central Opioidergic Neurotransmission in Complex Regional Pain Syndrome. *Neurology* 2010; 75(2): 129–136.
- Knezevic W, Bajada S. Peripheral Autonomic Surface Potential. a Quantitative Technique for Recording Sympathetic Conduction in Man. *J Neurol Sci* 1985; 67(2): 239–251.
- Knudsen L, Finch PM, Drummond PD. The Specificity and Mechanisms of Hemilateral Sensory Disturbances in Complex Regional Pain Syndrome. *J Pain* 2011; 12(9): 985–990.
- Koban M, Leis S, Schultze-Mosgau S, Birklein F. Tissue Hypoxia in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2003; 104(1-2): 149–157.
- Koch E, Hofer HO, Sialer G, B Marincek B, Schulthess GK. Failure of MR Imaging to Detect Reflex Sympathetic Dystrophy of the Extremities. *AJR* 1991; 156(1): 113–115.

- Kohr D, Tschernatsch M, Schmitz K, Singh P, Kaps M, Schäfer K-H, Diener M, et al. Autoantibodies in Complex Regional Pain Syndrome Bind to a Differentiation-Dependent Neuronal Surface Autoantigen. *Pain* 2009; 143(3): 246–251
- Kohr D, Singh P, Tschernatsch M, Kaps M, Pouokam E, Diener M, Kummer W, et al. Autoimmunity Against the B(2) Adrenergic Receptor and Muscarinic-2 Receptor in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2011; 152(12): 2690–2700.
- Koike Y, Sano H, Imamura I, Goto M, Ooyama M, Kita A. Changes with Time in Skin Temperature of the Shoulders in Healthy Controls and a Patient with Shoulder-Hand Syndrome. *Ups J Med Sci* 2010; 115(4): 260–265.
- Kolb L, Lang C, Seifert F, Maihöfner C. Cognitive Correlates of 'Neglect-Like Syndrome' in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2012; 153(5): 1063–1073.
- 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): 1619-1623.
- Koppert W, Dern SK, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, Schmelz M. A New Model of Electrically Evoked Pain and Hyperalgesia in Human Skin: the Effects of Intravenous Alfentanil, S(+)-Ketamine, and Lidocaine. *Anesthesiology* 2001; 95(2): 395–402.
- 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 Articular Involvement. *Am J Med* 1976; 60: 321-331.
- Kozin F, Sojin JS, Ryan LM, Carrera GF, Wortmann RL. Bone Scintigraphy in the Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome. *Radiology* 1981; 138(2): 437–443.
- Krämer HH, Schmidt K, Leis S, Schmelz M, Sommer C, Birklein F. Inhibition of Neutral Endopeptidase (NEP) Facilitates Neurogenic Inflammation. *Exp Neurol* 2005; 195(1): 179–184.
- Krämer HH, He L, Lu B, Birklein F, Sommer C. Increased Pain and Neurogenic Inflammation in Mice Deficient of Neutral Endopeptidase. *Neurobiol Dis* 2009; 35(2): 177–183.
- Krämer HH, Eberle T, Uçeyler N, Wagner I, Klonschinsky T, Müller LP, Sommer C, Birklein F. TNF- α in CRPS and 'Normal' Trauma--Significant Differences Between Tissue and Serum. *Pain* 2011; 152(2): 285–290.
- Krämer HH. Immunological Aspects of the Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). *Curr Pharm Des.* 2012; 29: 4546-4549
- Krans-Schreuder HK, Bodde MI, Schrier E, Dijkstra PU, van den Dungen JA, den Dunnen WF, Geertzen JH. Amputation for long-standing, therapy-resistant type-I complex regional pain syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Dec 19;94(24):2263-2268
- Krause P, Förderreuther S, Straube A. [Motor Cortical Representation in Patients with Complex Regional Pain Syndrome: a TMS Study]. *Schmerz* 2006a; 20(3): 181–184.
- Krause P, Foerderreuther S, Straube A. Effects of Conditioning Peripheral Repetitive Magnetic Stimulation in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Neurol Res* 2005; 27(4): 412–417.
- Krause P, Förderreuther S, and Andreas Straube. TMS Motor Cortical Brain Mapping in Patients with Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Clin Neurophysiol* 2006b; 117(1): 169–176.

- Krumova EK, Frettlöh J, Klauenberg S, Richter H, Wasner G, Maier C. Long-Term Skin Temperature Measurements - a Practical Diagnostic Tool in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2008; 140(1): 8–22.
- Ku A, Lachmann E, Tunkel R, Nagler W. Upper Limb Reflex Sympathetic Dystrophy Associated with Occult Malignancy. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77(7): 726–728.
- Kubalek I, Fain O, Paries J, Kettaneh A, Thomas M. Treatment of reflex sympathetic dystrophy with pamidronate: 29 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(12):1394-1397.
- Kumar V, Kalita J, Gujral RB, Sharma VP, Misra UK. A Study of Bone Densitometry in Patients with Complex Regional Pain Syndrome After Stroke. *Postgrad Med J* 2001; 77(910): 519–522.
- Kurvers HA, Jacobs MJ, Beuk RJ, van den Wildenberg FA, Kitslaar PJ, Slaaf DW et al. Reflex sympathetic dystrophy: result of autonomic denervation? *Clin Sci (Lond)* 1994; 87(6):663-669.
- Kurvers HA, Hofstra L, Jacobs ML, Daemen MA, van den Wildenberg FA, Kitslaar PJ, Slaaf DW, Reneman RS. Reflex Sympathetic Dystrophy: Does Sympathetic Dysfunction Originate From Peripheral Neuropathy? *Surgery* 1996; 119(3): 288–296.
- Kurvers HA, Jacobs MJ, Beuk RJ, van den Wildenberg FA, Kitslaar PJ, Slaaf DW, Reneman RS. Reflex Sympathetic Dystrophy: Evolution of Microcirculatory Disturbances in Time. *Pain* 1995a; 60(3): 333–340.
- Kurvers HA, Jacobs, Beuk RJ, van den Wildenberg FA, Kitslaar JW, Slaaf DW, Reneman RS. 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* 1995b; 25(5): 346–352.
- Kwun BS, Park JW, Lee HJ, Kim AS, Ryu GH. Complex Regional Pain Syndrome by Vaccination: a Case of Complex Regional Pain Syndrome After Vaccination of Influenza a(H1N1). *Pediatr Internat* 2012; 54(3): e4–e6.
- Laan van der L, Veldman PH, Goris JA. Severe Complications of reflex sympathetic dystrophy: infections, ulcers, chronic edema, dystonia, and myoclonus. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 79: 424-429.
- Lagueux E, Charest J, Lefrancois-Caron E, Mauger ME, Mercier E, Savard K, Tousignant-Laflamme Y. Modified graded motor imagery for complex regional pain syndrome type 1 of the upper extremity in the acute phase: a patient series. *Int J Rehabil Res* 2012; 35:138-145.
- Larbig W, Montoya P, Braun C, Birbaumer N. Abnormal Reactivity of the Primary Somatosensory Cortex During the Experience of Pain in Complex Regional Pain Syndrome: a Magnetoencephalographic Case Study. *Neurocase* 2006; 12(5): 280–285.
- Lebel A, Becerra L, Wallin D, Moulton AE, Morris S, Pendse G, Jasciewicz J, et al. fMRI Reveals Distinct CNS Processing During Symptomatic and Recovered Complex Regional Pain Syndrome in Children. *Brain* 2008;131 (Pt 7): 1854–1879.
- 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):135-140.
- Lee GW, Weeks PM. The Role of Bone Scintigraphy in Diagnosing Reflex Sympathetic Dystrophy. *Yjhsu* 1995; 20(3): 458–463.
- Lehmann LJ, Warfield CA, Bajwa ZH. Migraine Headache Following Stellate Ganglion Block for Reflex Sympathetic Dystrophy. *Headache* 1996; 36(5): 335–337.

- 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.
- Leis S, Weber M, Schmelz M, Birklein F. Facilitated Neurogenic Inflammation in Unaffected Limbs of Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Neurosci Lett* 2004; 359(3): 163–166.
- Leitha T, Staudenherz A, Korpan K, Fialka V. Pattern Recognition in Five-Phase Bone Scintigraphy: Diagnostic Patterns of Reflex Sympathetic Dystrophy in Adults. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(3): 256–262.
- Leitha T, Korpan M, Staudenherz A, Wunderbaldinger P, Fialka V. “Five Phase Bone Scintigraphy Supports the Pathophysiological Concept of a Subclinical Inflammatory Process in Reflex Sympathetic Dystrophy. *Quart J Nucl Med* 1996; 40(2): 188–193.
- Lenz M, Höffken O, Stude P, Lissek S, Schwenkreis P, Reinersmann A, Frettlöh J, Richter H, Tegenthoff M, Maier C. Bilateral Somatosensory Cortex Disinhibition in Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Neurology* 2001 ; 77(11): 1096–1101.
- Leriche R. De la causalgia. Envisagée comme un névrite du sympathique et de son taniement par la dénudation et l'exicision de plexus nerveux péri-artérielles. *Presse Medicale* 1916; 24:178-180.
- Lewis JS, Schweinhardt P. Perceptions of the Painful Body: the Relationship Between Body Perception Disturbance, Pain and Tactile Discrimination in Complex Regional Pain Syndrome. *Eur J Pain* 2012; 16(9): 1320-1330.
- Lewis JS, Kersten P, McCabe CS, McPherson KM, Blake DR. Body Perception Disturbance: a Contribution to Pain in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). *Pain* 2007; 133(1-3): 111–119.
- Lewis JS, Kersten P, McPherson KM, Taylor GJ, Harris G, McCabe CS, Blake DR. Wherever Is My Arm? Impaired Upper Limb Position Accuracy in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010; 149(3): 463–469.
- Li Z, Smith BP, Tuohy C, Smith TL, Koman LA. Complex regional pain syndrome after hand surgery. *Hand Clinics* 2010; 26: 281-289.
- Lin B-F, Cherng C-H, Fan Y-M, Wong C-S, Huh BK, Yeh C-C. Changes in Regional Cerebral Blood Flow and Three-Phase Bone Scan After Repeated Somatic Nerve Blocks for Sympathetically Independent Pain. *Clin Nucl Med* 2010; 35(6): 391–395.
- Livingstone JA, Atkins RM. Intravenous regional guanethidine blockade in the treatment of post-traumatic complex regional pain syndrome type 1 (algodystrophy) of the hand. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84(3):380-386.
- Logan DE, Carpino EA, Chiang G, Condon M, Firn E, Gaughan VJ, Hogan M, Leslie DS, Olson K, Sager S, Sethna N, Simons LE, Zurakowski D, Berde CB A day hospital approach to treatment of paediatric Complex Regional Pain Syndrome *C J Pain* 2012 ;28:766-774.
- 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): 583–592.
- 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): 235–239.
- Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmühlen J, et al. Quantitative Sensory Testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory Abnormalities in 1236 Patients with Different Neuropathic Pain Syndromes. *Pain* 2010; 150(3): 439–450.

- Maihöfner C, Nickel FT, Seifert F. Neuropathic Pain and Neuroplasticity in Functional Imaging Studies]. *Schmerz* 2010; 24(2): 137–145.
- Maihöfner C, DeCol R. Decreased Perceptual Learning Ability in Complex Regional Pain Syndrome. *Eur J Pain* 2007; 11(8): 903–909.
- Maihöfner C, Neundörfer B, Birklein F, Handwerker HO. Mislocalization of Tactile Stimulation in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *J Neurol* 2006; 253(6): 772–779.
- Maihöfner C, Forster C, Birklein F, Neundörfer B, Handwerker HO. Brain Processing During Mechanical Hyperalgesia in Complex Regional Pain Syndrome: a Functional MRI Study. *Pain* 2005; 114(1-2): 93–103.
- Maihöfner C, Handwerker HO, Birklein F. Functional Imaging of Allodynia in Complex Regional Pain Syndrome. *Neurology* 2006; 66(5): 711–717.
- Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Patterns of Cortical Reorganization in Complex Regional Pain Syndrome. *Neurology* 2003; 61(12): 1707–1715.
- Maihöfner C, Baron R, DeCol R, Binder A, Birklein F, Deuschl G, Handwerker HO, Schattschneider J. The Motor System Shows Adaptive Changes in Complex Regional Pain Syndrome. *Brain* 2007; 130(Pt 10): 2671–2687.
- Mailis A, Furlan A. Sympathectomy for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002918.
- 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): 210–217.
- 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). *Pain* 1997; 70(1): 59–68.
- Maillard SM, Davies K, Khubchandani R, Woo PM, Murray KJ. Reflex sympathetic dystrophy: a multidisciplinary approach. *Arthritis Rheum* 2004; 51(2):284-290.
- 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):259-266.
- 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):823-827
- Manchikanti L, Benyamin R, Datta S, Vallejo R, Smith H. Opioids in chronic noncancer pain. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10(5): 775-789.
- Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, Depreseux 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):3690-3697.
- Manjunath PS, Jayalakshmi TS, Dureja GP, Prevost AT. Management of lower limb complex regional pain syndrome type 1: an evaluation of percutaneous radiofrequency thermal lumbar sympathectomy versus phenol lumbar sympathetic neurolysis – a pilot study. *Anesth Analg* 2008 Feb;106(2):647-649
- Mansat M. [Results of capsulorrhaphies performed in 1995]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2000; 86 Suppl 1:99-102.
- Marinus J, Moseley GL, Birklein F, Baron R, Maihöfner C, Kingery WS, van Hilten JJ. Clinical Features and Pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome. *Lancet Neurol* 2011; 10(7): 637–648.

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):114-118.

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):149-153.

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):589-596.

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):1250-1256.

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 1). *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:97-101.

McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW, Blake DR. Referred Sensations in Patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Rheumatology* 2003; 42(9): 1067–1073.

Meier PM, Alexander ME, Sethna NF, De Jong-De Vos van Steenwijk CC, Zurakowski D, Berde CB. Complex regional pain syndromes in children and adolescents: regional and systemic signs and symptoms and hemodynamic response to tilt table testing. *Clin J Pain* 2006; 22(4): 399-406.

Meier PM, Zurakowski D, Berde CB, Navil FS. Lumbar sympathetic blockade in children with complex regional pain syndrome: A double blind placebo-controlled crossover trial. *Anesthesiology* 2009; August;111(2):372-380

Meier PM, Alexander ME, Sethna NF, De Jong-De Vos Van Steenwijk CE, Zurakowski D, Berde CB. Complex Regional Pain Syndromes in Children and Adolescents: Regional and Systemic Signs and Symptoms and Hemodynamic Response to Tilt Table Testing. *Clin J Pain* 2006; 22(4): 399–406.

Mekhail N, Kapural L. Complex Regional Pain Syndrome Type I in Cancer Patients. *Curr Rev Pain* 2000; 4(3): 227–233.

Merello MJ, Nogués MA, Leiguarda RC, López Saubidet C. Dystonia and Reflex Sympathetic Dystrophy Induced by Ergotamine. *Mov Dis* 1991; 6(3): 263–264.

Merskey H, Bogduk K. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Seattle, IASP Press 1994: 40-43.

Merskey H, Bogduk K. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Second edition (revised) Seattle, IASP Press 2011.

Moineau G, Richou J, Gérard R, Le Nen D. [Trapeziectomy and ligamentoplasty with Gore-Tex: preliminary results on 43 patients with trapeziometacarpal joint arthritis]. *Chir Main* 2008; 27:146-153

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.

Moon JY, Park SY, Kim YC, Lee SC, Nahm FS, Kim JH, Kim H, Oh SW. Analysis of Patterns of Three-Phase Bone Scintigraphy for Patients with Complex Regional Pain Syndrome Diagnosed Using the Proposed Research Criteria (the 'Budapest Criteria'). *Br J Anaest* 2012; 108(4): 655–661.

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): 277–282.

Moroz A, Lee MH, Clark J. Reflex Sympathetic Dystrophy with Hidradenitis Suppurativa Exacerbation: a Case Report. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82(3): 412–414.

Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* 2004; 108:192-198.

Moseley GL. Is successful rehabilitation of complex regional pain syndrome due to sustained attention to the affected limb? A randomised clinical trial. *Pain* 2005; 114:54-61.

Moseley GL, Gallace A, Spence C. Space-Based, but Not Arm-Based, Shift in Tactile Processing in Complex Regional Pain Syndrome and Its Relationship to Cooling of the Affected Limb. *Brain* 2009; 132(Pt 11): 3142–3151.

Mugge W, Munts AG, Schouten AC, van der Helm FCT. Modeling Movement Disorders--CRPS-Related Dystonia Explained by Abnormal Proprioceptive Reflexes. *J Biomech* 2012; 45(1): 90–98.

Muizelaar JP, Kleyer M, Hertogs IA, DeLange DC. 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.

Müller LP, Müller LA, Happ J, Kerschbaumer F. Frozen Shoulder: a Sympathetic Dystrophy?. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; 120(1-2): 84–87.

Muneshige H, Toda K, Kimura H, Asou T. Does a Viral Infection Cause Complex Regional Pain Syndrome? *Acup Electro-Ther Res* 2003; 28(3-4): 183–192.

Munnikes RJM, Muis C, Boersma M, Heijmans-Antonissen C, Zijlstra FJ, Huygen FJPM. Intermediate Stage Complex Regional Pain Syndrome Type 1 Is Unrelated to Proinflammatory Cytokines. *Mediators Inflamm* 2005; 2005(6): 366-372.

Munts AG, Van Rootselaar A-F, Van Der Meer JN, Koelman JHTM, van Hilten JJ, Tijssen MAJ. Clinical and Neurophysiological Characterization of Myoclonus in Complex Regional Pain Syndrome. *Mov Dis* 2008; 23(4): 581–587.

Munts AG, van der Plas AA, Voormolen JH, Marinus J, Teepe-Twiss IM, Onkenhout W, van Gerven JM, van Hilten JJ. Intrathecal Glycine for Pain and Dystonia in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2009; 146(1-2): 199–204.

Munts AG, Zijlstra FJ, Nibbering PN, Daha MR, Marinus J, Dahan A, van Hilten JJ. Analysis of Cerebrospinal Fluid Inflammatory Mediators in Chronic Complex Regional Pain Syndrome Related Dystonia. *Clin J Pain* 2008; 24(1): 30–34.

Munts AG, van Rijn MA, Geraedts EJ, van Hilten JJ, van Dijk JG, Marinus J. Thermal Hypesthesia in Patients with Complex Regional Pain Syndrome Related Dystonia. *J Neur Trans* 2011; 118(4): 599–603.

Murphy E, Steenbergen C. Gender-Based Differences in Mechanisms of Protection in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Cardiovasc Res* 2007; 75(3): 478–486.

Murray CS, Cohen A, Perkins T, Davidson JE, Sills JA. Morbidity in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Dis Child* 2000; 82(3):231-233.

Myerson MS, McGarvey WC, Henderson MR, Hakim J. Morbidity after crush injuries to the foot. *J Orthop Trauma* 1994; 8(4):343-349.

Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, Melanson M, Sutton I, Major J. A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin Ther* 2004; 26(7):951-979.

Nationale Enquête Arbeidsomstandigheden 2003. Hoofddorp: TNO Arbeid, 2004.

Neri R, Martini A, Trippi D, Zampa V, Pasero G. Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome with Microtrabecular Fracture in a Patient with Osteogenesis Imperfecta. *Clin Rheumatol* 1997; 16(4): 363–366.

Neumann RA, Aberer E, Stanek G. Evidence for Spirochetal Origin of Sudeck's Atrophy (Algodystrophy, Reflex Sympathetic Dystrophy). *Arch Orthop Trauma Surg* 1989; 108(5): 314–316.

Neustadt DH. Recurrent Reflex Sympathetic Dystrophy as a Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21(7): 1372.

Nickel FT, Maihöfner C. [Current Concepts in Pathophysiology of CRPS I]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2010; 42(1): 8–14.

Niehof SP, Beerthuizen A, Huygen FJPM, Zijlstra FJ. Using Skin Surface Temperature to Differentiate Between Complex Regional Pain Syndrome Type 1 Patients After a Fracture and Control Patients with Various Complaints After a Fracture. *Anesth Analg* 2008; 106(1): 270–277.

Niehof SP, Huygen FJPM, Stronks DL, Klein J, Zijlstra FJ. Reliability of Observer Assessment of Thermographic Images in Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Acta Orthop Belg* 2007; 73(1): 31–37.

Niehof SP, Huygen FJPM, van der Weerd RWP, Westra M, Zijlstra FJ. Thermography Imaging During Static and Controlled Thermoregulation in Complex Regional Pain Syndrome Type 1: Diagnostic Value and Involvement of the Central Sympathetic System. *Biomed Eng Onl* 2006; 5: 30.

Nitzsche EU. [Nuclear Medicine Imaging for Diagnosis of CRPS I]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2011; 43(1): 20–24.

Noppers IM, Niesters M, Aarts LP, Bauer MC, Drewes AM, Dahan A, Sarton EY. Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: a report of 3 cases. *Pain* 2011; 152(9): 2173-2178.

Notarnicola A, Moretti L, Tafuri S, Panella A, Filipponi M, Casalino A, Panella M, Moretti B. Shockwave therapy in the management of complex regional pain syndrome in the medial condyle of the knee. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 874-879.

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): 829–836.

Oaklander AL, Fields HL. Is Reflex Sympathetic Dystrophy/Complex Regional Pain Syndrome Type I a Small-Fiber Neuropathy? *Ann Neurol* 2009; 65(6): 629–638.

Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R. Evidence of Focal Small-Fiber Axonal Degeneration in Complex Regional Pain Syndrome-I (Reflex Sympathetic Dystrophy). *Pain* 2006; 120(3): 235–243.

Oerlemans HM, Goris RJ, Oostendorp RA. Impairment level sumscore in reflex sympathetic dystrophy of one upper extremity. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79(8):979-990.

Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, 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):331-339.

Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, 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; 83:77-83.

Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, Perez RS, Goris RJ. Signs and symptoms in complex regional pain syndrome type I/reflex sympathetic dystrophy: judgement of the physician versus objective measurement. *Clin J Pain* 1999; 15: 224-232.

Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, van der LL, 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; 81:49-56.

Oerlemans HM, Graff MJ, Dijkstra-Hekkink JB, de Boo T, 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): 284–290.

Oerlemans HM, Perez RS, Oostendorp RA, Goris RJ. Objective and Subjective Assessments of Temperature Differences Between the Hands in Reflex Sympathetic Dystrophy. *Clin Rehabil* 1999; 13(5): 430–438.

Okudan B, Celik C, Serttas S, Ozgirgin N. The Predictive Value of Additional Late Blood Pool Imaging to the Three-Phase Bone Scan in the Diagnosis of Reflex Sympathetic Dystrophy in Hemiplegic Patients. *Rheumatol Int* 2005; 26(2): 126–131.

Olsson GL, Meyerson BA, Linderöth B. Spinal cord stimulation in adolescents with complex regional pain syndrome type I (CRPS-1). *Eur J Pain* 2008; 12(1): 53-59.

Ostrov BE, Eichenfield AH, Goldsmith DP, Schumacher HR. Recurrent Reflex Sympathetic Dystrophy as a Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20(10): 1774–1776.

Otake T, Ieshima H, Ishida H, Ushigome Y, Saito S. Bone Atrophy in Complex Regional Pain Syndrome Patients Measured by Microdensitometry. *Can J Anaesth* 1998; 45(9): 831–838.

Oyen WJG, Arntz IE, Claessens RAMJ, Van der Meer JWM, Corstens FHM, Goris JA. Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain* 1993; 55: 151-157.

Pankaj A, Kotwal PP, Mittal R, Deepak KK, Bal CS. Diagnosis of Post-Traumatic Complex Regional Pain Syndrome of the Hand: Current Role of Sympathetic Skin Response and Three-Phase Bone Scintigraphy. *J Orthop Surg* 2006; 14(3): 284–290.

Parada CA, Yeh JJ, Reichling DB, Levine JD. Transient Attenuation of Protein Kinase Cepsilon Can Terminate a Chronic Hyperalgesic State in the Rat. *Neurosci* 2003; 120(1): 219–226.

Park JY, Ahn RS. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(9): 1557-1568.

Park SG, Hyun JK, Lee SJ, Jeon JY. Quantitative Evaluation of Very Acute Stage of Complex Regional Pain Syndrome After Stroke Using Three-Phase Bone Scintigraphy. *Nucl Med Comm* 2007; 28(10): 766–770.

Pedersen LH, Scheel-Krüger J, Blackburn-Munro G. Amygdala GABA-a Receptor Involvement in Mediating Sensory-Discriminative and Affective-Motivational Pain Responses in a Rat Model of Peripheral Nerve Injury. *Pain* 2007; 127(1-2): 17–26.

Pennekamp W, Krumova EK, Maier C. [Bilateral Metachronous Complex Regional Pain Syndrome (CRPS I) of the Hands - Diagnosis with Quantitative TPBS (3 Phase Scintigraphy)]. *Rofo* 2011; 183(5): 478–480.

Perez RS, Burm PE, Zuurmond WW, Giezeman MJ, van Dasselaar NT, Vranken J, de Lange JJ. Interrater reliability of diagnosing complex regional pain syndrome type I. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 447-450.

Perez RS, Bulstra S, Giezeman MJ, Goris RJ, van Hilten JJ, Huygen FJ et al. behandelingsprotocol complex regionaal pijnsyndroom type I/posttraumatische dystrofie: uitkomst van een consensus meeting. *NTPP* 2003; 22:11-15.

Perez RS, Keijzer C, Bezemer PD, Zuurmond WW, de Lange JJ. Predictive value of symptom level measurements for complex regional pain syndrome type I. *Eur J Pain* 2005; 9(1):49-56.

- Perez RS, Kwakkel G, Zuurmond WW, de Lange JJ. Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21(6):511-526.
- Perez RS, Oerlemans HM, Zuurmond WW, De Lange JJ. Impairment level SumScore for lower extremity Complex Regional Pain Syndrome type I. *Disabil Rehabil* 2003; 25(17):984-991.
- Perez RS, Pragt E, Geurts J, Zuurmond WW, Patijn J, van Kleef M. Treatment of patients with complex regional pain syndrome type I with mannitol: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *J Pain* 2008; 9(8): 678-686.
- Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD, Kuik DJ, van Loenen AC, de Lange JJ 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.
- Perez RSGM, Collins S, Marinus J, Zuurmond WWA, De Lange JJ. Diagnostic criteria for CRPS-I: differences between patient profiles using 3 different diagnostic sets. *Eur J Pain* 2007; 11: 895-902.
- Perez RSGM, Burm PET, Zuurmond WWA, Bezemer PD, Brink HEJ, de Lange JJ. Physicians' Assessments Versus Measured Symptoms of Complex Regional Pain Syndrome Type 1: Presence and Severity. *Clin J Pain* 2005; 21(3): 272-276.
- Peterlin BL, Rosso AL, Nair S, Young WB, Schwartzman RJ. Migraine May Be a Risk Factor for the Development of Complex Regional Pain Syndrome. *Cephalalgia* 2010; 30(2): 214-223.
- Peters MI, Vlaeyen JWS, Koke AJA, Patijn J. Meetinstrumenten chronische pijn, deel 5. Pijn gerelateerde vrees en catastroferen. Maastricht: Pijn Kenniscentrum Maastricht, 2004.
- 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): 178-182.
- Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, Fonoff ET, Pridmore S, Marcolin MA. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *J Pain* 2010 ;11: 1203-1210.
- Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, Förster A-F, Dinse HR, Schwenkreis P, Nicolas V, Maier C. Sensorimotor Retuning [Corrected] in Complex Regional Pain Syndrome Parallels Pain Reduction. *Ann Neurol* 2005; 57(3): 425-429.
- Pleger B, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Janssen F, Ragert P, Dinse HR, Völker B, Zenz M, Maier C. Mean Sustained Pain Levels Are Linked to Hemispherical Side-to-Side Differences of Primary Somatosensory Cortex in the Complex Regional Pain Syndrome I. *Exp Brain Res* 2004; 155(1): 115-119.
- Pleger B, Ragert P, Schwenkreis P, Förster A-F, Wilimzig C, Dinse H, Nicolas V, Maier C, Tegenthoff M. Patterns of Cortical Reorganization Parallel Impaired Tactile Discrimination and Pain Intensity in Complex Regional Pain Syndrome. *NeuroImage* 2006; 32(2): 503-510.
- Plewes LW. Sudeck's Atrophy in the Hand. *J Bone Joint Surg [Br]* 1956; 38-B(1): 195-203.
- Price DD, Long S, Wilsey B, Rafii 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):216-226.
- Price DD, Long S, Huitt C. Sensory Testing of Pathophysiological Mechanisms of Pain in Patients with Reflex Sympathetic Dystrophy. *Pain* 1992; 49(2): 163-173.

- Procacci P, Francini F, Maresca M, Zoppi M. Skin Potential and EMG Changes Induced by Cutaneous Electrical Stimulation. II. Subjects with Reflex Sympathetic Dystrophies. *Appl Neurophysiol* 1979; 42(3): 125–134.
- Prough DS, McLeskey CH, Poehling GG, Koman LA, Weeks DB, Whitworth T et al. Efficacy of oral nifedipine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1985; 62(6):796-799.
- Puchalski P, Zyluk A. Complex Regional Pain Syndrome type 1 after fractures of the distal radius: A prospective study of the role of psychological factors. *J Hand Surg* 2005; 30B: 574-580.
- Raay van JJAM, Boot C, Oostvogel HJM, Werken van der C. [External Fixation of Unstable Distal Radius Fractures]*Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 1607–1611.
- 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):317-328.
- Raja SN, Grabow TS. Complex regional pain syndrome I (reflex sympathetic dystrophy). *Anesthesiology* 2002; 96(5):1254-1260.
- 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):1015-1021.
- 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):718-723.
- Rathmell JP, Michna E, Fitzgibbon DR, Stephens LS, Posner KL, Domino KB. Injury and liability associated with cervical procedures for chronic pain. *Anesthesiology*;114:918-26
- Ray M, Singhi PD. Complex Regional Pain Syndrome Type 1 in a Child with Migraine. *J Child Neurol*2011; 26(8): 1026–1028.
- Reedijk WB, van Rijn MA, Roelofs K, Tuijl JP, Marinus J, van Hilten JJ. Psychological Features of Patients with Complex Regional Pain Syndrome Type I Related Dystonia. *Mov Dis* 2008; 23(11): 1551–1559.
- Reichling DB, Levine JD. Critical Role of Nociceptor Plasticity in Chronic Pain. *Trends Neurosci* 2009; 32(12): 611–618.
- 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: 207-15.
- Reinersmann A, Haarmeyer GS, Blankenburg M, Frettlöh J, Krumova EK, Ocklenburg S, Maier C. [Comparable Disorder of the Body Schema in Patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) and Phantom Pain]. *Schmerz* 2011; 25(5): 558–562.
- Reiswich J, Krumova EK, David M, Stude P, Tegenthoff M, Maier C. Intact 2D-Form Recognition Despite Impaired Tactile Spatial Acuity in Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Pain* 2012; 153(7): 1484-1494.
- Reuter U, Chiarugi A, Bolay H, Moskowitz MA. Nuclear Factor-kappaB as a Molecular Target for Migraine Therapy. *Ann Neurol* 2002; 51(4): 507–516.
- Ribbers GM, Oosterhuis WP, van Limbeek J, de Metz M. Reflex Sympathetic Dystrophy: Is the Immune System Involved?. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79(12): 1549–1552.

- 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):233-237.
- Rijn MA, Hilten JJ, Dijk JG. Spatiotemporal Integration of Sensory Stimuli in Complex Regional Pain Syndrome and Dystonia. *J Neur Trans* 2009; 116(5): 559–565.
- Ringer R, Wertli M, Bachmann LM, Buck FM, Brunner F. Concordance of Qualitative Bone Scintigraphy Results with Presence of Clinical Complex Regional Pain Syndrome 1: Meta-Analysis of Test Accuracy Studies. *Eur J Pain* 2012; 16(10): 1347-1356.
- Rini C, Williams DA, Broderick JE, Keefe FJ. Meeting them where they are: Using the Internet to deliver behavioral medicine interventions for pain. *Transl Behav Med.* 2012; 2(1): 82-92.
- 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):208-210.
- Ritz BW, Alexander GM, Nogusa S, Perreault MJ, Peterlin BL, Grothusen JR, Schwartzman RJ. Elevated Blood Levels of Inflammatory Monocytes (CD14+ CD16+) in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011; 164(1): 108–117.
- Robaina FJ, Rodriguez JL, de Vera JA, Martin MA. Transcutaneous electrical nerve stimulation and spinal cord stimulation for pain relief in reflex sympathetic dystrophy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989; 52:53-62.
- Robbins WR, Staats PS, Levine J, Fields HL, Allen RW, Campbell JN, Pappagallo M. Treatment of intractable pain with topical large-dose capsaicin: preliminary report. *Anesth Analg* 1998; 86(3): 579-583.
- Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med.* 2004; 5(3): 276-280.
- Rocco AG. Radiofrequency lumbar sympathectomy. The evolution of a technique for managing sympathetically maintained pain. *Reg Anesth* 1995; 20(1):3-12.
- Roig-Vilaseca D, Moragues-Pastor C, Nolla-Solé JM, Roig-Escofet D. Reflex Sympathetic Dystrophy in Hypophosphataemic Osteomalacia with Femoral Neck Fracture: a Case Report. *Rheumatology* 2000; 39(4): 439–441.
- Rommel O, Malin JP, Zenz M, Jänig W. Quantitative Sensory Testing, Neurophysiological and Psychological Examination in Patients with Complex Regional Pain Syndrome and Hemisensory Deficits. *Pain* 2001; 93(3): 279–293.
- 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): 205–210.
- 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):359-365.
- 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):307-311.
- 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):215-218.
- Safarpour D, Salardini A, Richardson D, Jabbari B. Botulinum toxin A for treatment of allodynia of complex regional pain syndrome: a pilot study. *Pain Med.* 2010;11(9): 1411-1414.

Sahin F, Yilmaz F, Kotevoglou N, Kuran B. Efficacy of salmon calcitonin in complex regional pain syndrome (type 1) in addition to physical therapy. *Clin Rheumatol* 2006; 25(2): 143-148.

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.

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): 282–289.

Sarang PP, Ward AJ, Smith EJ, Staddon GE, Atkins RM. Algodystrophy and osteoporosis after tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75(3):450-452.

Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22(2):196-199.

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; 22:387-398.

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: 557-566.

Schasfoort FC, Bussmann JBJ, Zandbergen MAJ, Stam HJ. Impact of upper limb complex regional pain syndrome type 1 on everyday life measured with a novel upper limb-activity monitor. *Pain* 2003; 101: 79-88.

Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, Wasner G, Baron R. Complex Regional Pain Syndromes: the Influence of Cutaneous and Deep Somatic Sympathetic Innervation on Pain. *Clin J Pain* 2006; 22(3): 240–244.

Schilder JCM, Schouten AC, Perez RSGM, Huygen FJPM, Dahan A, Noldus LPJJ, van Hilten JJ, Marinus J. Motor Control in Complex Regional Pain Syndrome: a Kinematic Analysis. *Pain* 2012; 153(4): 805–812.

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): 601–604.

Schinkel C, Scherens A, Köller M, Roellecke G, Muhr G, Maier C. Systemic Inflammatory Mediators in Post-Traumatic Complex Regional Pain Syndrome (CRPS I) - Longitudinal Investigations and Differences to Control Groups. *Eur J Med Res* 2009; 14(3): 130–135.

Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J, Zedler S, Faist E, Schuermann M. Inflammatory Mediators Are Altered in the Acute Phase of Posttraumatic Complex Regional Pain Syndrome. *Clin J Pain* 2006; 22(3): 235–239.

Schlereth T, Dittmar JA, Seewald B, Birklein F. Peripheral Amplification of Sweating--a Role for Calcitonin Gene-Related Peptide. *J Physiol* 2006; 576(Pt 3): 823–832.

Schulze J, Troeger C. [Increased Sympathetic Activity Assessed by Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Patients with CRPS I]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2010; 42(1): 44-48.

Schürmann M, Gradl G, Andress HJ, Fürst 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): 149–159.

Schürmann M, Gradl G, Zaspel J, Kayser M, Löhr 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): 127–134.

- Schürmann M, Zaspel J, Löhr P, Wizgall I, Tutic M, Manthey N, Steinborn M, Gradl G. Imaging in Early Posttraumatic Complex Regional Pain Syndrome: a Comparison of Diagnostic Methods. *Clin J Pain* 2007; 23(5): 449–457.
- Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E, Perreault M. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain* 2009; 147(1-3): 107-115.
- Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1990; 40(1):57-61.
- Schwartzman RJ, Liu JE, Smullens SN, Hyslop T, Tahmouh AJ. Long-term outcome following sympathectomy for complex regional pain syndrome type 1 (RSD). *J Neurol Sci* 1997; 150(2):149-152.
- Schwartzman RJ, McLellan TL. Reflex Sympathetic Dystrophy. a Review. *Arch Neurol* 1987; 44(5): 555–561.
- 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): 211–214.
- Schwenkreis P, Maier C, Tegenthoff M. Functional Imaging of Central Nervous System Involvement in Complex Regional Pain Syndrome. *AJNR* 2009; 30(7): 1279–1284.
- Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, Pleger B, Völker B, Hosbach I, Dertwinkel R, Maier C, Tegenthoff M. Bilateral Motor Cortex Disinhibition in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Type I of the Hand. *Neurology* 2003; 61(4): 515–519.
- Seifert F, Kiefer G, DeCol R, Schmelz M, Maihöfner C. Differential Endogenous Pain Modulation in Complex-Regional Pain Syndrome. *Brain* 2009; 132(Pt 3): 788–800.
- Selçuk B, Ersoz M, Inanir M, Kurtaran A, Akyuz M. Sympathetic Skin Responses in Hemiplegic Patients with and Without Complex Regional Pain Syndrome. *Neurol India* 2006; 54(3): 279–282.
- 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):113-116.
- Senwald GR. Fasciectomy for treatment of Dupuytren's disease and early complications. *J Hand Surg Am.* 1990; 15(5): 755-761.
- Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99(3):557-566.
- Sethna NF, Meier PM, Zurakowski D, Berde CB. Cutaneous Sensory Abnormalities in Children and Adolescents with Complex Regional Pain Syndromes. *Pain* 2007; 131(1-2): 153–161.
- 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): 71–77.
- 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):218-223.
- Shibata M, Abe K, Jimbo A, Shimizu T, Mihara M, Sadahiro S, Yoshikawa H, Mashimo T. Complex Regional Pain Syndrome Type I Associated with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clin J Pain* 2003; 19(1): 69–70.
- Shiraishi S, Kobayashi H, Nihashi T, Kato K, Iwano S, Nishino M, Ishigaki T, et al. Cerebral Glucose Metabolism Change in Patients with Complex Regional Pain Syndrome: a PET Study. *Radiation Med* 2006; 24(5): 335–344.

- Sibanc B, Lesnicar G. Complex Regional Pain Syndrome and Lyme Borreliosis: Two Different Diseases?. *Infection* 2002; 30(6): 396–399.
- Sieweke N, Birklein F, Riedl B, Neundorfer B, Handwerker HO. Patterns of Hyperalgesia in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 1999; 80(1-2): 171–177.
- Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MC, Arbous MS, Marinus J, Sarton EY, Dahan A. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain* 2009; 145(3): 304-311.
- Simm PJ, Briody J, McQuade M, Munns CF. The Successful Use of Pamidronate in an 11-Year-Old Girl with Complex Regional Pain Syndrome: Response to Treatment Demonstrated by Serial Peripheral Quantitative Computerised Tomographic Scans. *Bone* 2010; 46(4): 885–888.
- Simpson BA. Spinal cord stimulation. *Pain Rev* 1994; 1:199-230.
- Singh B, Moodley J, Shaik AS, Robbs JV. Sympathectomy for complex regional pain syndrome. *J Vasc Surg* 2003; 37(3):508-511.
- Singh G, Willen SN, Boswell MV, Janata JW, Chelimsky TC. The value of interdisciplinary pain management in complex regional pain syndrome type I: a prospective outcome study. *Pain Physician* 2004; 7:203-209.
- Singh HP, Davis TRC. The Effect of Short-Term Dependency and Immobility on Skin Temperature and Colour in the Hand. *J Hand Surg* 2006; 31(6): 611–615.
- Sivalingam SP, Thumboo J, Vasoo S, Thio ST, Tse C, Fong KY. In Vivo Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Normal and Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Acad Med* 2007; 36(2): 96–99.
- Smeets PM, van den Wildenberg FA, Crebolder HF, Weber WE. [Prospective study of 46 mannitol infusions at home with 28 patients with Reflex sympathetic dystrophy]. *NTPP* 1999; 19: 25-33.
- Smith JA, Karalis DG, Rosso AL, Grothusen JR, Hessen SE, Schwartzman RJ. Syncope in Complex Regional Pain Syndrome. *Clin Cardiol* 2011; 34(4): 222–225.
- Special report: Managing reflex sympathetic dystrophy. *Case Man Adv* 2001; 12:1-13.
- Stam HJ, Rijst van der H. The results of amputation in reflex sympathetic dystrophy of the upper extremity - an analysis of 7 cases. *PMR* 1994; 4:134-136.
- Stanton RP, Malcolm JR, Wesdock KA, Singsen BH. Reflex sympathetic dystrophy in children: an orthopedic perspective. *Orthopedics* 1993; 16(7):773-779.
- Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R, Gordh T, Harden N, Hendler N, Koltzenburg M, Raj P, Wilder R. Complex Regional Pain Syndromes: guidelines for therapy. *Clin J Pain* 1998; 14:155-166.
- 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.
- Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63(1):127-133.
- Steinert H, Hahn K. [The Value of 3-Phase Skeletal Scintigraphy for Early Diagnosis of Sudeck Disease]. *Rofo* 1996; 164(4): 318–323.
- Stenberg VI, Tweter K, Maxwell J. Accurate measurement of the extent of hand swelling in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 23: 1411-1412.
- Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995; 152:1432-1433.

- Stoler J M, Oaklander AL. Patients with Ehlers Danlos Syndrome and CRPS: a Possible Association? *Pain* 2006; 123(1-2): 204–209.
- Straub RH. The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocrine Rev* 2007; 28(5): 521–574.
- Ström L, Pettersson R Andersson G. A Controlled trial of Self-Help Treatment of recurrent Headache Conducted via Internet. *Journal of Consulting and Clinical Psychol* 2000, Vol. 68. No. 4 722-727
- 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):549-554.
- Sumitani M, Shibata M, Sakaue G, Mashimo T; Japanese Complex Regional Pain Syndrome Research Group. Development of comprehensive diagnostic criteria for complex regional pain syndrome in the Japanese population. *Pain*. 2010; 150: 243-249.
- 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):61-66.
- Tahmoush AJ, Schwartzman RJ, Hopp JL, Grothusen JR. Quantitative Sensory Studies in Complex Regional Pain Syndrome Type 1/RSD. *Clin J Pain* 2000; 16(4): 340–344.
- Takwale VJ, Stanley JK, Shahane SA. Post-traumatic instability of the trapeziometacarpal joint of the thumb. Diagnosis and the results of reconstruction of the beak ligament. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86(4):541-545.
- Tan EC, Tacke MC, Groenewoud JM, van Goor H, Frölke JP. Mannitol as salvage treatment for Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Injury*. 2010; 41(9): 955-959.
- Tan EC, van de Sandt-Renkema N, Krabbe PF, Aronson DC, Severijnen RS. Quality of life in adults with childhood-onset of Complex Regional Pain Syndrome type I. *Injury* 2009; 40(8): 901-904.
- Tan EC, Zijlstra B, Essink ML, Goris RJ, Severijnen RS. Complex Regional Pain Syndrome type I in children. *Acta Paediatr* 2008; 97(7): 875-879.
- Tan ECTH, Ter Laak HJ, Hopman MTE, van Goor H, Goris RJA. Impaired Oxygen Utilization in Skeletal Muscle of CRPS I Patients. *J Surg Res* 2012; 173(1): 145–152.
- Tan ECTH, Oyen WJG, Goris RJA. Leukocytes in Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Inflammation* 2005; 29(4-6): 182–186.
- Tan ECT, Janssen AMJ, Roestenberg P, van den PL Heuvel, Goris RJA, Rodenburg RJT. Mitochondrial Dysfunction in Muscle Tissue of Complex Regional Pain Syndrome Type I Patients. *Eur J Pain* 2011; 15(7): 708–715.
- Taskaynatan MA, Ozgul A, Tan AK, Dincer K, Kalyon TA. Bier block with methylprednisolone and lidocaine in CRPS type I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29(5): 408-412.
- Terkelsen AJ, Bach FW, Jensen TS. Experimental forearm immobilization in humans induces cold and mechanical hyperalgesia. *Anesthesiology* 2008;109(2): 297-307.
- Terkelsen AJ, Mølgaard H, Hansen J, Finnerup NB, Krøner K, Jensen TS. Heart Rate Variability in Complex Regional Pain Syndrome During Rest and Mental and Orthostatic Stress. *Anesthesiology* 2012; 116(1): 133–146.
- The AGREE collaboration. Agree instrument, 2001. www.agreecollaboration.org.
- Theoharides TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, Konstantinidou A. The Role of Mast Cells in Migraine Pathophysiology. *Brain Res* 2005; 49(1): 65–76.

- 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): 256–267.
- Toda K, Muneshige H, Maruishi M, Kimura H, Asou T. Headache May Be a Risk Factor for Complex Regional Pain Syndrome. *Clin Rheumatol* 2006; 25(5): 728–730.
- Todorović-Tirnanić M, Obradović V, Han R, Goldner B, Stanković D, Sekulić D, Lazić T, Djordjević B. Diagnostic Approach to Reflex Sympathetic Dystrophy After Fracture: Radiography or Bone Scintigraphy? *Eur J Nucl Med* 1995; 22(10): 1187–1193.
- Torrededia L, Cavanilles-Walker JM, Trigo LE, Matas M, Minoves JMS. Total arthroplasty of the trapeziometacarpal joint with a hydroxyapatite coated (HAC) prosthesis. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88(Supp 1): 38.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70(18): 1630-1635.
- Tsutsumi A, Horita T, Ohmuro J, Atsumi T, Ichikawa K, Tashiro K, Koike T. Reflex Sympathetic Dystrophy in a Patient with the Antiphospholipid Syndrome. *Lupus* 1999; 8(6): 471–473.
- Turner JA, Loeser JD, Bell KG. Spinal cord stimulation for chronic low back pain: a systematic literature synthesis. *Neurosurgery* 1995; 37(6): 1088-1095.
- 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): 137-147.
- Uçeyler N, Eberle T, Rolke R, Birklein F, Sommer C. Differential Expression Patterns of Cytokines in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2007; 132(1-2): 195–205.
- Uher EM, Vacariu G, Schneider B, Fialka V. [Comparison of manual lymph drainage with physical therapy in complex regional pain syndrome, type I. A comparative randomized controlled therapy study]. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 133-137.
- Ushida T, Fukumoto M, Binti C, Ikemoto T, Taniguchi S, Ikeuchi M, Nishihara M, Tani T. Alterations of Contralateral Thalamic Perfusion in Neuropathic Pain. *Open Neuroimage J* 2010; 4: 182–186.
- Vacariu G. Complex regional pain syndrome. *Disabil Rehabil* 2002; 24: 435-442.
- Vademecum gezondheidstatistiek Nederland 2003. Amsterdam: Centraal Bureau voor de Statistiek, 2004.
- Van Bodegraven EAM, Groeneweg GJ, Wesseldijk F, Huygen FJPM, Zijlstra FJ. Diagnostic criteria in patients with complex regional pain syndrome assessed in an out-patient clinic. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 894-899.
- Van de Beek WJT, Schwartzman RJ, van Nes SI, Delhaas EM, van Hilten JJ. Diagnostic Criteria Used in Studies of Reflex Sympathetic Dystrophy. *Neurology* 2002; 58(4): 522–526.
- Van de Beek WJ, Remarque EJ, Westendorp RG, van Hilten JJ. Innate Cytokine Profile in Patients with Complex Regional Pain Syndrome Is Normal. *Pain* 2001; 91(3): 259–261.
- Van de Beek WJ, van Hilten JJ, Roep BO. HLA-DQ1 Associated with Reflex Sympathetic Dystrophy. *Neurology* 2000; 55(3): 457–458.
- Van de Beek WJT, Vein A, Hilgevoord AAJ, van Dijk JG, van Hilten BJ. Neurophysiologic Aspects of Patients with Generalized or Multifocal Tonic Dystonia of Reflex Sympathetic Dystrophy. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19(1): 77–83.

- Van de Beek WJT, Roep BO, van der Slik AR, Giphart MJ, van Hilten JJ. Susceptibility Loci for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2003; 103(1-2): 93–97.
- Van de Meent H, Oerlemans M, Bruggeman A, Klomp F, van Dongen R, Oostendorp R, Frolke JP. Safety of "pain exposure" physical therapy in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain* 2011; 152:1431-1438.
- Van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1. *BMC Neurol* 2004; 4(1):13.
- Van de Vusse AC, Goossens VJ, Kemler MA, Weber WE. Screening of Patients with Complex Regional Pain Syndrome for Antecedent Infections. *Clin J Pain* 2001; 17(2): 110–114.
- Van den Berg P, Bierma-Zeinstra S, Koes B. Therapie bij sympathische Reflexdystrofie. *Huisarts & Wetenschap* 2002; 45:166-171.
- Van der Laan L, Goris RJ. Reflex sympathetic dystrophy. An exaggerated regional inflammatory response? *Hand Clin* 1997; 13(3):373-385.
- Van der Laan L, van Spaendonck K, 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):357-362.
- Van der Laan L, ter Laak HJ, Gabreëls-Festen A, Gabreëls F, Goris RJ. Complex Regional Pain Syndrome Type I (RSD): Pathology of Skeletal Muscle and Peripheral Nerve. *Neurology* 1988; 51(1): 20–25.
- Van der Laan L, Kapitein PJ, Oyen WJ, Verhofstad AA, Hendriks T, Goris RJ. A Novel Animal Model to Evaluate Oxygen Derived Free Radical Damage in Soft Tissue. *Free Rad Res* 1997; 26(4): 363–372.
- Van der Plas AA, Marinus J, Eldabe S, Buchser E, van Hilten JJ. The lack of efficacy of different infusion rates of intrathecal baclofen in complex regional pain syndrome: a randomized, double-blind, crossover study. *Pain Med* 2011; 12(3): 459-465.
- Van Dielen HE, Perez RS, van Tulder MW, de Lange JJ, Zuurmond WW, Ader HJ et al. Cost effectiveness and cost utility of acetylcysteine versus dimethyl sulfoxide for reflex sympathetic dystrophy. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(2):139-148.
- Van Eijs F, Geurts J, van Kleef M, Faber CG, Perez RS, Kessels AG, van Zundert J. Predictors of pain relieving response to sympathetic blockade in complex regional pain syndrome type 1. *Anesthesiology* 2012; 116(1): 113-121.
- Van Eijs F, Smits H, Geurts JW, Kessels AG, Kemler MA, van Kleef M, Joosten EA, Faber CG. Brush evoked allodynia predicts outcome of spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome type 1. *Eur J pain* 2010; 14(2): 164-169.
- Van Hilten BJ, van de Beek WJ, 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):625-630.
- Van Hilten JJ, van de Beek WJ, Vein AA, van Dijk JG, Middelkoop HA. Clinical aspects of multifocal or generalized tonic dystonia in reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 2001; 56(12):1762-1765.
- Van Hilten JJ, van de Beek WJ, Roep BO. Multifocal or Generalized Tonic Dystonia of Complex Regional Pain Syndrome: a Distinct Clinical Entity Associated with HLA-DR13. *Ann Neurol* 2000; 48(1): 113–116.
- Van Hilten JJ. Movement Disorders in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Med* 2010; 11(8): 1274–1277.

Van Houdenhove B, 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):300-306.

Van Rijn MA, Marinus J, Putter H, Bosselaar SR, Moseley GL, van Hilten JJ. Spreading of complex regional pain syndrome: not a random process. *J Neural Transm* 2011; 118(9): 1301-1309.

Van Rijn MA, Munts AG, Marinus J, Voormolen JHC, de Boer KS, Teepe-Twiss IM, van Dasselaar NT, Delhaas EM, van Hilten JJ. Intrathecal Baclofen for Dystonia of Complex Regional Pain Syndrome.. *Pain* 2009; 143(1-2): 41–47.

Van Rijn MA, Marinus J, Putter H, van Hilten JJ. Onset and Progression of Dystonia in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2007; 130(3): 287–293.

Vaneker M, Wilder-Smith OH, Schrombges P, Oerlemans HM. Impairments as measured by ISS do not greatly change between one and eight years after CRPS 1 diagnosis. *Eur J Pain* 2006; 10:639-644.

Vaneker M, Wilder-Smith OGH, Schrombges P, de Man-Hermsen I, Oerlemans HM. Patients Initially Diagnosed as 'Warm' or 'Cold' CRPS 1 Show Differences in Central Sensory Processing Some Eight Years After Diagnosis: a Quantitative Sensory Testing Study. *Pain* 2005; 115(1-2): 204–211.

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):1477-1483.

Varni JW, Bernstein BH. Evaluation and management of pain in children with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17(4):985-1000.

Vartiainen NV, Kirveskari E, Forss N. Central Processing of Tactile and Nociceptive Stimuli in Complex Regional Pain Syndrome. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(10): 2380–2388.

Veldman P, Goris R. Surgery on extremities with reflex sympathetic dystrophy. *Unfallchirurg* 1995; 98:45-48.

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):463-466.

Veldman PH, Goris RJ. Shoulder complaints in patients with reflex sympathetic dystrophy of the upper extremity. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76(3):239-242.

Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993; 342: 1012-1016.

Veldman PH. Clinical aspects of reflex sympathetic dystrophy. Thesis, Katholieke universiteit Nijmegen: F.E. Macdonald, 1995.

Veldman, P H, H M Reynen, I E Arntz, and R J Goris. 1993. "Signs and Symptoms of Reflex Sympathetic Dystrophy: Prospective Study of 829 Patients.." *The Lancet* 342 (8878) (October 23): 1012–1016.

Vera-Portocarrero LP, Zhang E-T, Ossipov MH, Xie JX, King T, Lai J, Porreca F. Descending Facilitation From the Rostral Ventromedial Medulla Maintains Nerve Injury-Induced Central Sensitization. *Neuroscience* 2006; 140(4): 1311–1320.

Verdugo RJ, Ochoa JL. Abnormal Movements in Complex Regional Pain Syndrome: Assessment of Their Nature. *Muscle Nerve* 2000; 23(2): 198–205.

Vouilloz A, Deriaz O, Rivier G, Gobelet C, Luthi F. Biopsychosocial Complexity Is Correlated with Psychiatric Comorbidity but Not with Perceived Pain in Complex Regional Pain Syndrome Type 1 (Algodystrophy) of the Knee. *Rev Rhum* 2011; 78(2): 194–199.

Vusse van de AC, Stomp – van den Berg SG, de Vet HC, Weber WE. Interobserver reliability of diagnosis in patients with complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2003; 7: 259-265.

Walker FO, Lewis SF. Somesthetic and electrophysiologic effects of topical 0.025% capsaicin in man. *Reg Anesth* 1990; 15(2):61-66.

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.

Walton KD, Dubois M, Llinás RR. Abnormal Thalamocortical Activity in Patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Type I. *Pain* 2010; 150(1): 41–51.

Wang JK, Johnson KA, Ilstrup DM. Sympathetic blocks for reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1985; 23(1):13-17.

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): 587–599.

Wasner G, Schattschneider J, Baron R. Skin Temperature Side Differences--a Diagnostic Tool for CRPS? *Pain* 2002; 98(1-2): 19–26.

Wasner G. Vasomotor Disturbances in Complex Regional Pain Syndrome--a Review. *Pain Med* 2010; 11(8): 1267–1273.

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.

Watson CP, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982; 32(6):671-673.

Watson HK, Carlson L. Treatment of reflex sympathetic dystrophy of the hand with an active "stress loading" program. *J Hand Surg [Am]* 1987; 12:779-785.

Webb JM, Bannister GC. Percutaneous repair of the ruptured tendo Achillis. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81(5):877-880.

Weber M, Birklein F, Neundorfer B, Schmelz M. Facilitated Neurogenic Inflammation in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2001; 91(3): 251–257.

Wensing M, Grol R. Single and combined strategies for implementing changes in primary care: a literature review. *Int J Qual Health Care* 1994;6:115-132.

Wensing M, Weijden T van der, Grol R. Implementing guidelines and innovations in general practice: which interventions are effective? *Br J Gen Pract* 1998;48:991-997.

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. *Yjhsu* 1989; 14(3): 520–523.

Wesdock KA, Stanton RP, Singen BH. Reflex sympathetic dystrophy in children. A physical therapy approach. *Arthritis Care Res* 1991; 4(1):32-38.

Wesseldijk F, van Toorenenbergen AW, van Wijk RG, Huygen FJ, Zijlstra FJ. IgE-Mediated Hypersensitivity: Patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1 (CRPS1) vs the Dutch Population. a Retrospective Study. *Pain Med* 2009, 10(1): 172–178.

Wesseldijk F, Fekkes D, Huygen FJ, Bogaerts-Taal E, Zijlstra FJ. Increased Plasma Serotonin in Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Anesth Analg* 2008; 106(6): 1862–1867.

Wesseldijk F, Huygen FJ, Heijmans-Antonissen C, Niehof SP, Zijlstra FJ. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 Are Not Correlated with the Characteristics of Complex Regional Pain Syndrome Type 1 in 66 Patients. *Eur J Pain* 2008a; 12(6): 716–721.

Wesseldijk F, Huygen FJPM, Heijmans-Antonissen C, Niehof SP, Zijlstra FJ. Six Years Follow-Up of the Levels of TNF-Alpha and IL-6 in Patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Med Inflamm* 2008: 469439.

West WM. Images and Diagnoses. Carcinoma of the Pancreas with Sudeck Dystrophy of Fingers.. *West Indian Med J* 2001; 50(1): 74–84.

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):910-919.

Woolf CJ, Thompson SW. The Induction and Maintenance of Central Sensitization Is Dependent on N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor Activation; Implications for the Treatment of Post-Injury Pain Hypersensitivity States. *Pain* 1991; 44(3): 293–299.

Wu C-T, Fan Y-M, Sun C-M, Borel CO, Yeh C-C, Yang C-P, Wong C-S. Correlation Between Changes in Regional Cerebral Blood Flow and Pain Relief in Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Clin Nucl Med* 2006; 31(6): 317–320.

Wüppenhorst N, Maier C, Frettlöh J, Pennekamp W, Nicolas V. Sensitivity and Specificity of 3-Phase Bone Scintigraphy in the Diagnosis of Complex Regional Pain Syndrome of the Upper Extremity..” *Clin J Pain* 2010; 26(3): 182–189.

Wysenbeek AJ, Calabrese LH, Scherbel AL. Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome Complicating Polymyalgia Rheumatica. *ArthritisRheum* 1981; 24(6): 863–864.

Ziektendiagnosen bij uitkeringen voor arbeidsongeschiktheid, 2002. Statistische informatie over medische classificaties in WAO, WAZ en Wajong. Amsterdam: UWV, 2003.

Zollinger PE, Ellis ML, Unal H, Tuinebreijer WE. Clinical outcome of cementless semi-constrained trapeziometacarpal joint arthroplasty, and possible effect of vitamin C on the occurrence of complex regional pain syndrome. *Acta Orthop Belg* 2008; 74(3): 317-322.

Zollinger PE, Kreis RW, van der Meulen HG, van der Elst M, Breederveld RS, Tuinebreijer WE. No Higher Risk of CRPS After External Fixation of Distal Radial Fractures - Subgroup Analysis Under Randomised Vitamin C Prophylaxis. *Open Orthop J* 2010; 17;4:71-75.

Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, Kreis RW. Can vitamin C prevent Complex Regional Pain Syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study. *J Bone Joint Surg [Am]* 2007; 89(7):1424-1431.

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):2025-2028.

Zollinger PE, Unal H, Ellis ML, Tuinebreijer WE. Clinical results of 40 consecutive basal thumb prostheses and no CRPS type I after vitamin C prophylaxis. *Open Orthop J* 2010; 17; 4: 62-66.

Zucchini M, Alberti G, Moretti MP. Algodystrophy and related psychological features. *Funct Neurol* 1989; 4(2):153-156.

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):90-93.

Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD, Brink HE, de Lange JJ, van Loenen AC. Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40(3):364-367.

Zyluk A, Puchalski P. Treatment of early complex regional pain syndrome type 1 by a combination of mannitol and dexamethasone. *J Hand Surg Eur Vol.* 2008; 33(2): 130-136.

Zyluk A. Complex regional pain syndrome type I. Risk factors, prevention and risk of recurrence. *J Hand Surg [Br]* 2004; 29(4):334-337.

BIJLAGE 1: DIAGNOSTISCHE CRITERIA

Tabel 1. Diagnostische criteria RSD volgens Veldman (Veldman et al 1993)

1	4 of 5 van: - 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 aanwezig groter dan het gebied van het primaire letsel of operatie en in ieder geval in het gebied distaal van het primaire letsel

Tabel 2. IASP-criteria voor de diagnose CRPS-I (Merskey & Bogduk, 1994)

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 lichamenlijk 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

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

Tabel 3. Voorgestelde aangepaste diagnostische criteria voor CRPS-I research doeleinden (Bruehl et al. 1999)

1	continue persisterende pijn die in geen verhouding staat tot ernst van doorgemaakt letsel
2	één symptoom uit elk van de vier volgende categorieën dient door patiënt vermeld te worden: <i>sensorisch</i> : hyperesthesie <i>sudomotor/oedeem</i> : oedeem en/of verandering in zweten en/of transpiratie asymmetrie <i>vasomotor</i> : temperatuur asymmetrie en/of huidkleur veranderingen en/of huidkleur asymmetrie <i>motor/ trofisch</i> : verminderd bewegingstraject en/of motor disfunctie (zwakte, tremor, dystonie) en/of trofische veranderingen (haren, nagels, huid)
3	één teken in twee of meer van de volgende categorieën dient bij lichamenlijk onderzoek aanwezig te zijn:

<i>sensorisch</i> :	bewijs van hyperalgesie (pinpriktest) en/of allodynie (bij lichte aanraking)
<i>sudomotor/oedeem</i> :	bewijs van oedeem en/of zweet verandering en/of transpiratie asymmetrie
<i>vasomotor</i> :	bewijs van temperatuur asymmetrie en/of huidkleur veranderingen en/of asymmetrie
<i>motor/trofisch</i> :	bewijs van afname van bewegingstraject en/of motorische dysfunctie (zwakte, tremor, dystonie) en/of trofische veranderingen (haren, nagels, huid).

Tabel 4. Voorgestelde klinische diagnostische Boedapest criteria (Harden et al. 2010)

1	continue persisterende pijn die in geen verhouding staat tot de ernst van doorgemaakt letsel
2	één symptoom uit drie van de vier volgende categorieën dient door patiënt gemeld te worden:
	<i>sensorisch</i> : hyperesthesie en/of allodynie
	<i>sudomotor/oedeem</i> : oedeem en/of verandering in zweten en/of transpiratie asymmetrie
	<i>vasomotor</i> : temperatuur asymmetrie en/of huidkleur veranderingen en/of huidkleur asymmetrie
	<i>motor/trofisch</i> : verminderd bewegingstraject en/of motor dysfunctie (zwakte, tremor, dystonie) en/of trofische veranderingen (haren, nagels, huid)
3	één teken in twee of meer van de volgende categorieën dient bij lichamenlijk onderzoek aanwezig te zijn:
	<i>sensorisch</i> : bewijs van hyperalgesie (pinpriktest) en/of allodynie (bij lichte aanraking en/of bij diepe somatische druk en/of beweging van gewrichten)
	<i>sudomotor/oedeem</i> : bewijs van oedeem en/of zweet verandering en/of transpiratie asymmetrie
	<i>vasomotor</i> : bewijs van temperatuur asymmetrie en/of huidkleur veranderingen en/of asymmetrie
	<i>motor/trofisch</i> : bewijs van afname van bewegingstraject en/of motorische dysfunctie (zwakte, tremor, dystonie) en/of trofische veranderingen (haren, nagels, huid).
4	Er is geen andere diagnose die de anamnestiche of waargenomen verschijnselen beter verklaart.
<p><i>NB: voor wetenschappelijke doeleinden kan gebruik gemaakt worden van research diagnostische criteria, waarbij in elk van de symptoomcategorieën een verschijnsel door de patiënt moet worden gemeld, en minstens een verschijnselen in twee of meer symptoomcategorieën bij lichamenlijk onderzoek aanwezig dient te zijn.</i></p>	

BIJLAGE 2: WHO - PIJNLADDER

Gemodificeerde WHO Pijnladder

Stap 1: Paracetamol + NSAID's
± adjuvante medicatie

Stap 2: Stap 1 + zwak opioïd

BIJLAGE 3: SAMENVATTING VAN DE PARAMEDISCHE BEHANDELPROGRAMMA'S

Stress loading voor CRPS-I van de bovenste extremiteit (Watson & Carlson, 1987, Carlson & Watson, 1988)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Schrobben	De patiënt bevindt zich in kruiphouding en houdt in de aangedane hand een ruwe borstel en schrobt in voor-achterwaartse beweging een plaat multiplex met zoveel mogelijk druk. De schouder moet zich recht boven de hand bevinden (eventueel kan in stand geoefend worden als de druk niet goed getolereerd wordt).	<i>Duur 3 minuten, 3 maal per dag, geleidelijk aan opgehoogd tot 7 à 10 minuten. Als de patiënt in staat is 5 à 7 minuten te schrob- ben, dan kan de druk/ kracht verhoogd worden. Feedback geschiedt via een druk sensor. Behandelfrequentie is afhanke- lijk van vooruitgang patiënt.</i>
Dragen	De patiënt draagt een tas met een gewicht (500 gram). Het gewicht wordt systematisch vergroot.	<i>Als patiënt staat of loopt.</i>
Voorlichting	CRPS-I is een abnormale en over- dreven/ heftige reactie op een ongeval of een operatie. Alleen forse belasting kan deze reactie verminderen. Weinig belastende /lichte activiteiten zijn niet voldoende. Tijdelijke toename van de klachten in het begin van het pro- gramma is normaal. Gebruik arm zoveel als mogelijk.	

Transcutane neurostimulatie (Robaina et al., 1989)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Transcutane neurostimulatie	Elektrodeplaatsing: ter hoogte van de pijn, proximaal van de pijn of op de zenuw	<i>Geen details</i>

Autogene training (Fialka et al., 1996)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Autogene training	<p>Groepsbehandeling (9 personen), stille ruimte, gedempt licht, comfortabele stoel, en ogen gesloten</p> <p>Ademhalingsoefeningen en suggestieve oefeningen</p> <ul style="list-style-type: none"> -“Mijn armen en benen zijn zwaar” -“Mijn armen en benen zijn warm” -“Mijn hartslag is rustig en regelmatig” -“Mijn lichaam ademt- het ademt mij” <p>(my body breathes itself –it breathes me)</p> <ul style="list-style-type: none"> -“Mijn buik is warm” -“Mijn voorhoofd is koel” 	1 maal per week, 90 minuten, 10 weken

Lymfe drainage en oefentherapie (Uher et al., 2000)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Oedeembestrijding	Lymfedrainage volgens Vodder: strijkingen en knedingen.	Goed verdraagbaar 3 maal per week 30 minuten, 6 weken
Oefentherapie	Verbeteren van mobiliteit en verminderen pijn door ritmische stabilisatie technieken (volgens Klein Vogelbach) en passieve mobilisaties van gewrichten	Tot tolerantiegrens, 3 maal per week 30 minuten, 6 weken
Voorlichting	Patiënt werd gestimuleerd thuis te oefenen.	

Pijncontingente behandeling fysiotherapie (Oerlemans et al., 1999)(Oerlemans et al., 2000)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Controle krijgen over de pijn	Bespreken van dagactiviteiten en de reacties van de arm op activiteiten. Praktische adviezen geven.	<i>Op basis van pijn intensiteit pijn en disregulatie wordt de intensiteit van het programma bepaald</i>
Optimaliseren coping	Steun geven.	
Bindweefselmassage		<i>Idem</i>
Oefentherapie		<i>Idem</i>
Verbeteren vaardigheden		<i>Idem</i>
Ontspanningstherapie		<i>Idem</i>
Behouden of verbeteren van mobiliteit		<i>Idem</i>
Voorlichting	De getroffen arm moet rust hebben en pijnprovocatie moet vermeden worden.	<i>“With pain no gain”</i>

Pijncontingente behandeling ergotherapie (Oerlemans et al., 1999)(Oerlemans et al., 2000)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Verminderen van ontstekingsverschijnselen	Uitleg, instructies en adviezen over het uitvoeren van activiteiten, het nemen van rust en de reacties van de arm/hand op activiteiten en belastende situaties	<i>Op basis van pijnintensiteit, pijn en disregulatie wordt de intensiteit van het programma bepaald.</i>
Steun van de hand, pols, onderarm	Op indicatie wordt een ondersteunende spalk aangemeten; een rustspalk voor onderarm en hand of voor een deel ervan. Het doel van de spalk is klachtenreductie en overbelasting voorkomen. Individuele draaginstructie wordt gegeven. De spalk is bij	<i>Het gebruik van de spalk wordt qua duur en frequentie zo snel mogelijk afgebouwd.</i>

	voorkeur niet immo-biliserend. De spalk wordt bij voorkeur niet continu gedragen en bewegingsmogelijkheden van gewrichten worden zoveel mogelijk behouden.	
Normaliseren van de sensibiliteit	Tactiele en proprioceptieve prikkels worden aangeboden met behulp van verschillende materialen en spelactiviteiten. Tevens worden huiswerkopdrachten gegeven.	<i>Op basis van pijnintensiteit, pijn en disregulatie wordt de intensiteit van het programma bepaald.</i>
Functionele mogelijkheden vergroten	Uitvoeren van verschillende activiteiten, waarbij de getroffen extremiteit zo normaal mogelijk wordt gebruikt.	<i>Idem</i>
Verbeteren van onafhankelijkheid in het uitvoeren van activiteiten van het dagelijks leven	Educatie, training, en advies over het uitvoeren van activiteiten, eventueel met gebruik van hulpmiddelen op individuele basis.	<i>Idem</i>

Spiegeltherapie (McCabe et al., 2003)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Spiegeltherapie	De patiënt zit in een rustige omgeving schuin voor een spiegel met de aangedane zijde achter de spiegel. De patiënt ziet de niet-aangedane zijde gereflecteerd in de spiegel en beweegt de niet-aangedane zijde en indien mogelijk de aangedane zijde in flexie en extensie richting.	<i>Duur, 5 minuten met een maximum van 10 minuten per keer, zo vaak als patiënten maar wilden. De frequentie van de bewegingen en de intensiteit ervan werden bepaald door de mate van pijn.</i> <i>Behandelperiode 6 weken.</i>

Elektromagnetische therapie (Durmus et al., 2004)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Elektromagnetische therapie	Intermitterende elektromagnetische therapie, met de Magnetic-therapy Mg Port Comogamma®	10 Gauss, 50 hz, 5 maal per week 6 weken lang
Oefeningen	Actieve en geassisteerd actieve oefeningen om de mobiliteit te vergroten en rekoefeningen voor pols en vingers.	3 maal per dag 30 minuten per keer
Calcitonine	Intra musculaire injecties	100 eenheden intra musculair dagelijks gedurende eerste 3 weken, en om de dag de laatste 3 weken.

Multidisciplinair programma (Singh et al., 2004)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Fysiotherapie	Geen details	20 sessies in 4 weken
Ergotherapie	Geen details?	20 sessies in 4 weken
Psychologie	Groeps behandeling	20 sessies in 4 weken
Hydrotherapie	Geen details	12 sessies in 4 weken
Stellatumblokkades	4 van de 12 patiënten ondergingen samen 10 blokkades	2 maal per week de eerste 2 weken, 1 maal per week de laatste 2 weken
Pijnstillers en Corticosteroiden	Volgens gebruikelijke methoden	

Motor imagery (Moseley, 2004)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Hand herkenning	42 afbeeldingen van een linker en 42 een rechter hand werden at random aan een patiënt getoond. De patiënt geeft zo snel en zo precies mogelijk aan welke hand hij ziet.	<i>Drie keer per uur (ongeveer 10 minuten), ieder uur dat de patiënt niet slaapt.</i>
Motor imagery	28 random geselecteerde afbeeldingen werden de patiënt getoond. De patiënt werd uitgenodigd om zich bewust voor te stellen de aangedane hand in de houding te plaatsen zoals of de afbeelding te zien was.	<i>Drie keer per uur (ongeveer 15 minuten), ieder uur dat de patiënt niet slaapt.</i>
Spiegeltherapie	20 afbeeldingen van de niet-aangedane hand werden geselecteerd. De patiënt zit schuin voor een spiegel met de aangedane zijde achter de spiegel. De patiënt ziet de niet aangedane zijde gereflecteerd in de spiegel en wordt uitgenodigd met de aangedane en niet aangedane hand de afgebeelde houding aan te nemen.	<i>10 maal per uur, ieder uur dat de patiënt niet slaapt.</i>
Voorlichting	Bij toename klachten dient de behandeling gestaakt te worden	

Motor imagery (Moseley, 2005)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Hand herkenning	56 afbeeldingen van linker en rechter hand werden at random aan een patiënt getoond. De patiënt geeft zo snel en zo precies mogelijk aan welke hand hij ziet.	<i>Drie keer per uur (ongeveer 10 minuten), ieder uur dat de patiënt niet slaapt.</i>
Motor imagery	28 random geselecteerde afbeeldingen werden de patiënt getoond. De patiënt werd uitgenodigd om zich bewust voor te stellen de aangedane hand in de	<i>Twee keer per uur (ongeveer 10 minuten), ieder uur dat de patiënt niet slaapt.</i>

	houding te plaatsen zoals of de afbeelding te zien was.	
Spiegeltherapie	20 afbeeldingen van de niet-aangedane hand werden geselecteerd. De patiënt zit schuin voor een spiegel met de aangedane zijde achter de spiegel. De patiënt ziet de niet aangedane zijde gereflecteerd in de spiegel en wordt uitgenodigd met de aangedane en niet aangedane hand de afgebeelde houding aan te nemen.	<i>5 maal per uur, ieder uur dat de patiënt niet slaapt (ongeveer 10 minuten)</i>
Voorlichting	Bij toename klachten dient de behandeling gestaakt te worden	

Graded exposure (de Jong et al., 2005)

Programma inhoud	Uitvoer	<i>Dosering en duur van de behandeling</i>
Graded exposure	De patiënt werd blootgesteld aan die situaties of activiteiten die hij / zij als meest gevaarlijk/ bedreigend had geïdentificeerd en had vermeden.	<i>Patiënten werden aangemoedigd om thuis zoveel mogelijk die situaties op te zoeken of die activiteiten uit te voeren die zij als meest gevaarlijk/ bedreigend hadden.</i>
Voorlichting	De vicieuze cirkel (pijn > catastroferen > angst> vermijden>beperving>pain) onderhoudt het pijnprobleem. CRPS-I is aandoening die niet zorgvuldig beschermt moet worden maar die door zelfmanagement ondercontrole te krijgen is.	

Pain exposure physical therapy (Ek et al., 2009)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Mobiliseren gewrichten	Bepaalde gewrichten werden via tractie en translatie technieken gemobiliseerd.	<i>1 behandelsessie van 45 min per week met een maximum behandelduur van 3 maanden</i>
Rekken van spieren	Pijnlijke en hypertone spieren werden gerekt via passieve technieken.	
Pijnpunten	Pijnpunten werden gefrictioneerd	
Stimuleren dagelijks gebruik	De patiënt werd gestimuleerd de getroffen extremiteit zo veel mogelijk te gebruiken	
Huisoefen schema	Oefeningen thuis toepassen, niet activiteiten vermijden, loophulpmiddelen werden afgenomen, met partner als coach.	
Voorlichting	<p>Pijn bij CRPS-I is een onjuist waarschuwingssignaal en is niet een teken van weefselschade waarvoor immobilisatie vereist is om verdere schade te voorkomen. CRPS-I is een omkeerbare disregulatie van het zenuwstelsel.</p> <p>Tijdens de behandeling zal de fysiotherapeut pijnreacties van de patiënt negeren op.</p>	

Lymfe drainage (Duman et al., 2009)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Manuele lymfe drainage	Start met stimuleren van het abdominale lymfatische systeem met behulp van massage. Vervolgens worden de lymfeklieren van de oksel aan de aangedane zijde gestimuleerd en gevolgd door lichte massage van bovenarm, onderarm en pols en vervolgens handrug en handpalm. Daarna volgen strijkingen van distaal naar proximaal. Tenslotte, worden de lymfeklieren van de oksel gestimuleerd.	<i>Duur 3 weken, 5 sessies van 45 minuten per week</i>
Ultrageluid	Op ganglion stellatum en de arm	
Oefentherapie	Oefeningen gericht op mobiliteit van de gewrichten, en de spierpomp van de arm. Daarnaast werden ademhalings-oefeningen uitgevoerd.	<i>Iedere oefening wordt 10 maal herhaald, 2 maal per dag gedurende 6 weken</i>
Voorlichting	Patiënten worden de lymfedrainage technieken aangeleerd en geadviseerd om deze iedere dag toe te passen. Gedurende therapie periode en de daarop volgende drie weken.	

Pain exposure physical therapy (van de Meent et al., 2011)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Pain exposure physical therapy	<p>CRPS-I gerelateerde medicatie wordt afgebouwd.</p> <p>De behandeling was gericht op het verminderen van pijngedrag en het vergroten van zelfvertrouwen.</p> <p>Progressieve belasting van de getroffen extremiteit voorbij de pijngrens van de patiënt, gebruikmakend van standaard fysiotherapie technieken gericht op verbeteren van mobiliteit en het rekken van spieren.</p> <p>Desensitisatie door zelfmassage en geforceerd gebruik van de aangedane zijde.</p> <p>Cognitieve en gedragsmatige technieken worden toegepast om de patiënten te stimuleren actiever te worden en om de getroffen extremiteit meer te gebruiken.</p> <p>Van patiënten wordt verwacht dat ze duidelijke behandeldoelen hadden met betrekking tot activiteiten en participatie.</p>	<p><i>6 sessies van 1 uur verspreid over maximaal 3 maanden</i></p>
Voorlichting	<p>Pijn is niet een teken van weefsel schade en toename van pijn gedurende en na de behandeling kan optreden.</p> <p>Een huisoefenschema wordt meegegeven en iedere behandeling besproken en eventueel aangepast.</p> <p>Als catastroferen optreedt wordt dat besproken met patiënt en partner.</p>	

Motor imagery (Johnson et al., 2012)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Hand/voet herkenning	Dertig afbeeldingen van een linker en rechter hand/ voet werden at random aan een patiënt getoond. De patiënt geeft zo snel en zo precies mogelijk aan welke hand/voet hij ziet.	<i>leder uur dat de patiënt niet slaapt, 10-15 minuten</i>
Spiegeltherapie	De patiënt zit in een rustige omgeving schuin voor een spiegel met de aangedane zijde achter de spiegel. De patiënt ziet de niet aangedane zijde gereflecteerd in de spiegel en beweegt de niet aangedane zijde, en indien mogelijk de aangedane zijde, in flexie en extensie richting.	<i>leder uur dat de patiënt niet slaapt, 10 herhalingen van de beweging.</i>
Tactile discriminatie training en twee puntsdiscriminatie	De aangedane extremiteit wordt in het gebied van de CRPS-I op 5 plaatsen at random gestimuleerd door een stomp of een scherp voorwerp zonder dat de patiënt het ziet. De patiënt geeft aan of de aanraking scherp of stomp is en waar de extremiteit wordt aange- raakt.	<i>Drie sessies van 6 minuten met 3 minuten rust tussen de sessies per dag. In iedere sessie werden 24 prikkels toegediend.</i>
Voorlichting	Bij toename klachten dient de behandeling gestaakt te worden.	

Motor imagery (Lagueux et al., 2012)

Programma inhoud	Uitvoer	Dosering en duur van de behandeling
Hand herkenning	Afbeeldingen van een linker of rechter hand werden getoond en de patiënt geeft aan welke hand hij/zij ziet.	3 sessies van 10 minuten/ dag, 6 dagen /week gedurende 2 weken.
Spiegeltherapie fase 1	De patiënt zit in een rustige omgeving schuin voor een spiegel met de aangedane zijde achter de spiegel. De patiënt ziet de niet aangedane zijde gereflecteerd. Afbeeldingen van een linker of rechter hand werden getoond en de patiënt stelt zich voor dat hij/zij de aangedane of niet aangedane hand* in die positie plaatst en weer terug legt in de rust positie. Voor iedere afbeelding wordt de voorgestelde beweging drie maal uitgevoerd.	3 sessies van 10 minuten/ dag, 6 dagen /week gedurende 2 weken
Spiegeltherapie fase 2	Als fase 1 maar nu beweegt de patiënt de niet aangedane zijde vijf tot tien maal.	3 sessies van 10 minuten/ dag, 6 dagen /week gedurende 2 weken
Spiegeltherapie fase 3	Als fase 2 maar nu beweegt de patiënt de aangedane en de niet aangedane zijde vijf tot 10 maal. Na iedere beweging worden de handen in de rust/uitgangspositie terug gelegd. De patiënt wordt uitgenodigd in de spiegel te kijken en zich voor te stellen dat hij de aangedane zijde ziet.	3 sessies van 10 minuten/ dag, 6 dagen /week gedurende 2 weken
Voorlichting	Bij pijnklachten, kijkt de patiënt direct naar de niet aangedane zijde en niet meer in de spiegel naar de reflectie van de niet aangedane zijde. Bij teveel toename van de pijnklachten (2 punten op een schaal van 0-tot 10) moeten de oefeningen gestopt worden en wordt de oefentherapie aangepast.	

* Het is niet duidelijk welke hand bedoeld wordt in de publicatie

BIJLAGE 4: HANDTHERAPIE

Handtherapie is een groeiend specialisme binnen de ergotherapie en fysiotherapie. Sinds 1990 heeft verdere professionalisering plaatsgevonden door de oprichting van het Nederlands Gezelschap voor Handtherapie (NGHT), een vereniging waarvan ergotherapeuten en fysiotherapeuten lid zijn, die geïnteresseerd zijn in handtherapie. Het NGHT heeft ruim 400 leden en is het platform voor handtherapie in Nederland. Het door het Nederlands Gezelschap voor Handtherapie opgestelde functieprofiel van een handtherapeut is door de Europese Federatie van Verenigingen voor Handtherapie (EFSHT) de Internationale Federatie (IFSHT) erkend.

Hoewel de professionele identiteit van ergotherapie en fysiotherapie verschilt en ze elkaar aanvullen, wordt er steeds minder onderscheid gemaakt tussen ergotherapeuten/ handtherapeuten en fysiotherapeuten/handtherapeuten. Binnen de 'opleidingen handtherapie' wordt het onderscheid niet gemaakt en wordt er gesproken over de paramedische behandel-mogelijkheden en/of handtherapie bij bijvoorbeeld CRPS-I.

Nieuw ontwikkelde behandeltechnieken en benaderingswijzen worden door beide beroeps-groepen toegepast.

BIJLAGE 5: BUITENLANDSE RICHTLIJNEN

Toen in 2006 de eerste Nederlandse richtlijn CRPS verscheen was dat de eerste evidence-based richtlijn in de wereld. Verenigingen van artsen in Engeland en Duitsland volgden spoedig met hun eigen richtlijnen. Hier volgt een beknopt overzicht van deze richtlijnen.

Engeland

Complex regional pain syndrome in adults: UK guideline for diagnosis, referral and management in primary and secondary care 2012. <http://www.rcplondon.ac.uk>

De richtlijn uit Engeland is opgesteld vanuit het perspectief van de verschillende artsen en therapeuten, die te maken krijgen met patiënten met (verdenking op) CRPS en hoe vervolgens te handelen. Diagnostiek middels de Boedapest-criteria wordt voorgestaan, waarbij andere (behandelbare) oorzaken voor de mate van pijn en dysfunctioneren dienen te worden behandeld. Behandeling met vroegtijdige fysiotherapie met pijnstilling staan op de voorgrond. Een beperkte selectie van de bestaande literatuur (124) wordt gebruikt waaronder de Nederlandse richtlijn 2006 voor de samenstelling van de richtlijn. Preventieve maatregelen worden niet genoemd. Een consistente aanpak ter behandeling wordt niet genoemd en verschilt ook enigszins door de verschillende perspectieven. Er zijn geen opvallende verschillen met de Nederlandse aanpak, behalve dat Vitamine C ter preventie bij polsfracturen niet geadviseerd wordt vanwege onvoldoende wetenschappelijk bewijs.

Duitsland

Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome (CRPS) 2008. <http://www.awmf.org>

De Duitse richtlijn wijkt nogal af van de Nederlandse en Engelse benadering. Qua diagnostiek worden de IASP-Orlando-criteria gehanteerd en wordt aanvullende diagnostiek geadviseerd waarbij routine röntgenfoto, MRI en botscan waardevol worden beschouwd ter bevestiging van de klinische diagnose. In de behandeling staat medicamenteuze therapie in de vorm van bisfosfonaten en corticosteroiden op de voorgrond naast psychotherapie. Sympathectomie en ruggenmergstimulatie horen bij de standaard behandelstrategie bij persistente CRPS. Preventie van CRPS komt niet aan bod en de Nederlandse richtlijn wordt niet genoemd.

BIJLAGE 6: NOMENCLATUUR

Anesthesie	complete 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
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	reflex sympatische dystrofie
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 7: GEGEVENS PATIËNTENVERENIGING CRPS

Secretariaat Patiëntenvereniging CRPS

Postbus 31157
6503 CD Nijmegen

Landelijke Telefoon dienst 013-4554951

Telefoon dienst is bereikbaar op werkdagen van 10.00 uur tot 12.00 uur.

Informatie-uitwisseling over CRPS en over de vereniging a.u.b. telefonisch via de Landelijke Telefoon dienst of schriftelijk naar het secretariaat van het bestuur.