

Complex Regional Pain Syndrome type I

Promotie van R.S.G.M. Perez

Samenvatting

Op 30 januari 2002 promoveerde drs. R.S.G.M. Perez op zijn promotie-onderzoek getiteld: 'Complex Regional Pain Syndrome type I: a randomized controlled study into the effects of two free radical scavengers and evaluation of measurement instruments' aan de Vrije Universiteit te Amsterdam onder begeleiding van de promotores Prof. Dr. W.W.A. Zuurmond en Prof. Dr. J.J. de Lange. Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste resultaten uit zijn onderzoek.

(Ned Tijdschr Neurol 2002;2:258-260)

Inleiding

Complex Regional Pain Syndrome type I (CRPS I), in Nederland ook wel posttraumatische dystrofie of sympathische reflex dystrofie genoemd, is een aandoening die behandelaars en patiënten lijdend aan deze aandoening voor veel problemen plaatst. De aandoening wordt in de definitie van de Internationale Vereniging voor de Bestudering van Pijn als volgt omschreven:

*"Complex Regional Pain Syndrome is een verzameling van lokaal optredende pijnlijke condities volgend op een trauma, welke zich met name distaal uitend en in ernst en duur het verwachte klinisch beloop van het oorspronkelijke trauma overtreffen, veelal resulterend in een aanzienlijke beperking van de motoriek daarbij gekenmerkt door een variabele progressie in de loop van de tijd."*¹

De klacht wordt gekenmerkt door pijn, bewegingsbeperking, temperatuursveranderingen, volumeveranderingen en verkleuring van het aangedane lidmaat. De klachten nemen veelal toe tijdens of na belasting en bestrijken een groter gebied dan van het oorspronkelijke trauma mag worden verwacht. Door het ontbreken van een klinische test waarmee de klacht onomstotelijk kan worden vastgesteld, en de reactieve aard en veelzijdige uitingsvormen van de klacht, worden tijdig ingrijpen en toepassing van een adequate behandeling bemoeilijkt.

Verscheidene behandelvormen worden zowel nationaal als internationaal aangewend ter behandeling van CRPS I en zijn veelal gestoeld op het pathofysiologische mechanisme dat verondersteld wordt aan de klacht ten grondslag te liggen. In de literatuur komen een viertal hoofdstromingen naar voren, uit te splitsen in een sympathische oorsprong van CRPS I, een uit de hand gelopen ontstekingsreactie als oorsprong, een activiteitsgerelateerde oorsprong en een psychogene oorsprong van CRPS I.

Medicinale behandeling bij CRPS I

De belangrijkste stroming, waarbij verondersteld wordt dat CRPS I veroorzaakt wordt door verhoogde activiteit van het (ortho-)sympathisch zenuwstelsel, wordt medicinaal veelal behandeld met Regionale Intraveneuze Sympaticus blokkades met guanethidine of reserpine. Daarbij vindt veelal ondersteuning met behulp van pijnmedicatie (NSAID's) en fysiotherapie of ergotherapie plaats. In een meta analyse, waarin Randomized Clinical Trials (RCT's) over medicinale behandelingen werden geëvalueerd, kon echter geen significant analgetisch effect van medicijnen gericht op het onderdrukken van het sympathisch zenuwstelsel worden vastgesteld. Wel werden positieve analgetische effecten voor het gebruik van calcitonine bij CRPS I gevonden.

In Nederland wordt bij de behandeling van CRPS I gebruik gemaakt van vrije radicalen vangers, ook wel 'scavengers' genoemd, in de veronderstelling dat CRPS I veroorzaakt wordt door een uit de hand gelopen steriele ontstekingsreactie op het oorspronkelijke trauma. Voor de meest bekende scavenger, dimethylsulfoxide (DMSO, in 50% oplossing) zijn in verscheidene placebo gecontroleerde onderzoeken reeds positieve effecten bij de behandeling van CRPS I waargenomen.^{2,4} Voor een andere veelgebruikte scavenger, N-acetylcysteïne, zijn de effecten bij behandeling van CRPS I nog niet in onderzoek vastgesteld.

In dit proefschrift werden de effecten en de relatie tussen effecten en kosten van DMSO 50% crème en N-acetylcysteïne in een geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeksopzet onderzocht.

DMSO 50% versus N-acetylcysteïne

De effecten van beide medicijnen werden in het verloop van 1 jaar bij 145 CRPS I patiënten onderzocht. De behandeling met N-acetylcysteïne bestond uit het driemaal daags innemen van den bruistablet van 600 mg. De DMSO behandeling bestond uit vijfmaal daags dun insmeren van de aangedane extremiteit met DMSO 50% in cremor vaselini cetomacrogolis. Beide interventies werden ondersteund met pijn medicatie volgens een vaststaand protocol, ergotherapie voor patiënten met CRPS I aan de bovenste extremiteit en fysiotherapie in specifieke gevallen voor patiënten met CRPS I aan de onderste extremiteit. De behandeling werd gegeven voor de duur van 17 weken. Na 17 weken werd op basis van vaststaande criteria de behandeling gestaakt, voortgezet of gewisseld.

De belangrijkste metingen vonden plaats aan het einde van de geblindeerde fase (na 17 weken) en 1 jaar na aanvang van de behandeling. Hierbij werd gekeken naar de effecten op stoornis-, beperkingen-, en handicapniveau. De belangrijkste parameter uit het onderzoek, de Somscore op StoornisNiveau (SSN)⁵ is een gecombineerde maat bestaande uit de meting van pijn met behulp van de VAS en McGill painquestionnaire, temperatuurverschillen met behulp van een IR-stralingsthermometer, volumeveranderingen met behulp van volumemeters en verschillen in 'active range of motion' met behulp van universele goniometers. Deze oorspronkelijk voor evaluatie van de bovenste extremiteit ontwikkelde maat werd aangepast voor toepassing bij de onderste extremiteit. Op beperkingenniveau werd gekeken naar de effecten zoals gemeten met de Vragenlijst Handvaardigheid, Vragenlijst Loopvaardigheid, de gemodificeerde Greentest en gangpatroon-analyse met behulp van electrogoniometers. Van deze meetinstrumenten was de betrouwbaarheid en validiteit bekend, of werden deze, zoals voor de Vragenlijst Loopvaardigheid en ganganalyse, in het kader van het onderhavige onderzoek vastgesteld. Voorts werden de effecten ten aanzien van het algemeen welbevinden bepaald met behulp van de COOP-WONCA kaarten, de Short Form 36 en de EuroQol, en werden ten aanzien van de kosten-effectiviteitsanalyse kostendagboeken aan de patiënten meegegeven.

Op stoornis en handicap niveau werden na 17 en 52 weken geen significante verschillen gevonden tussen behandeling met DMSO 50% en N-acetylcysteïne. Beide interventies vertoonden een klinisch relevante vooruitgang in het verloop van 17 weken. Voor

deelscore van de Vragenlijst loopvaardigheid werd een significant verschil gevonden in het voordeel van DMSO 50% na 52 weken.

Uit subgroepanalyses bleek dat DMSO 50% betere resultaten boekte bij patiënten met een 'warme' vorm van CRPS I, en dat N-acetylcysteïne significant beter werkte bij patiënten met een 'koude' vorm van CRPS I. Voorts bleek een langere duur (90 dagen of langer) van de klacht een negatieve invloed uit te oefenen op het effect van de interventies.

Uit kosten effectiviteitsanalyse bleek dat DMSO 50% over het algemeen minder kosten genereert dan behandeling met N-acetylcysteïne. De kosten waren consistent lager voor behandeling met DMSO 50%, waarbij een significant verschil werd gevonden voor de totale directe kosten na 52 weken in het voordeel van DMSO 50%. Ook voor de relatie tussen kosten en effecten werden verschillen gevonden tussen warme en koude vorm van CRPS I. De totale kosten voor behandeling met DMSO 50% waren lager voor de warme CRPS I subgroep en de kosten voor behandeling met NAC waren lager in de koude subgroep.

Conclusies

De behandeling van CRPS I met behulp van vrije radicalenvangers heeft tot dusver goede resultaten opgeleverd. Ook voor de in dit proefschrift gebruikte scavengers geldt dat zij gunstige resultaten weten te bewerkstelligen. Er zijn echter sterke aanwijzingen dat DMSO 50% behandeling beter werkt bij patiënten met een warme vorm van CRPS I, en dat N-acetylcysteïne beter werkt bij patiënten met een koude vorm van de klacht. Het verdient aanbeveling hiermee in de praktijk rekening te houden. Ook zijn de behandelresultaten van de onderzochte middelen gunstiger indien men vroegtijdig aanvangt met behandelen.

Toekomstig onderzoek naar de effecten van andere scavengers, zowel preventief als curatief, en de specifieke rol van diverse subgroepen CRPS I patiënten hierbij, zullen de resultaten gevonden in dit proefschrift verder moeten onderbouwen.

Referenties

1. Stanton-Hicks M, Jänig W, Hasselbusch S, Haddock JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concept and taxonomy. *Pain* 1995;63:127-33.
2. Goris RJA, Dongen LMV, Winters HAH. Are toxic oxygen radicals involved in the pathogenesis of reflex sympathetic dystro-

- phy? *Free Rad Res Comms* 1987;3:13-8.
3. Zuurmond WWA, Langendijk PHJ, Bezemer PD, Brink HEJ, Lange JJ de, Loenen AC van. *Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with a DMSO 50% in a fatty cream. Acta Anesth Scand* 1996;401:364-7.
4. Geertzen JHB, Bruijn H de, Bruijn de-Kofman AF, Arendzen JH. *Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects. Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:442-6.
5. Oerlemans HM, Goris RJA, Oostendorp RAB. *Impairment level sumscore in reflex sympathetic dystrophy of one upper extremity. Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:979-90.

Correspondentie-adres promovendus:

R.S.G.M. Perez, onderzoeker

Vrije Universiteit medisch centrum
Afdeling Anesthesiologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel: 020-4444386
E-mail: rsgm.perez@vumc.nl

Dr Jan Meerwaldt Prijs

Ter nagedachtenis aan dr J.D. Meerwaldt, neuroloog (1946-1988), werd een Stichting in het leven geroepen met de bedoeling onder meer klinisch neurologisch onderzoek van Nederlandse assistent-neurologen (alle AGIO's, AGNIO's, AGIKO's, etc) en neurologen jonger dan 40 jaar te belonen met een prijs, dit jaar vastgesteld op € 3.500,-

In aanmerking komen dissertaties, publicaties (ten hoogste vijf) verschenen in 2001 of 2002, alsmede manuscripten van nog niet gepubliceerde onderzoeken. U wordt verzocht uw beste publicaties in te zenden. Inzendingen dienen **in viervoud voor 1 september 2002** in bezit te zijn van de Stichting, per adres: Universitair Medisch Centrum Utrecht, neurologie G03.228, Postbus 85500, 3508 GA, Utrecht. Voor meer informatie kunt u contact opnemen met mw. F.Y.N. Bominaar, tel: 030 - 250 7975 (ma, woe, vrij).

De prijs zal tijdens de jaarvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie eind oktober 2002 worden uitgereikt. De jury wordt gevormd door drie bestuursleden van de Dr Jan Meerwaldt Stichting, te weten drs P.A.Th. Carbaat, prof.dr A. Staal en prof.dr J. van Gijn (voorzitter) aangevuld met prof.dr J.H.J. Wokke (namens de Nederlandse Vereniging voor Neurologie).