

40e jaargang, 2021

Nederlandstalig Tijdschrift

# PIJN

## bestrijding

Officiële uitgave van de Pijn Alliantie in Nederland  
i.s.m. de Belgische Pijnvereniging VAVP

nr  
82





3RD  
EDITION

Dr. Charles A. Gauci MD FRCA FIPP FFPMRCA

# Manual of RF Techniques

A practical manual of radiofrequency procedures in chronic pain management



**CoMEDICAL**  
Radiofrequency Pain Management

**COMEDICAL B.V.** , Gieterijstraat 46 - 47, 2984 AB Ridderkerk , NL.  
Tel.: +31 180 420 708 , Fax.: +31 180 463 846 , Mobile.: +31 613 886 424  
info@comedical.nl , enrico@comedical.nl , www.comedical.eu

# Inhoud

|                                                                                                                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Colofon</b>                                                                                                                                                          | <b>4</b>  |
| <b>Richtlijnen voor auteurs</b>                                                                                                                                         | <b>4</b>  |
| <b>Voorwoord</b>                                                                                                                                                        | <b>5</b>  |
| <b>Hoofdartikelen</b>                                                                                                                                                   | <b>6</b>  |
| <b>Lange termijn resultaten van een medisch specialistisch pijnrevalidatieprogramma</b><br><i>Prof. Dr. R.J.E.M. Smeets en R.F.A. Oosterwijk</i>                        | 6         |
| <b>Neuromodulatie van het Dorsal Root Ganglion voor het Behandelen van Experimentele Chronische Neuropathische Pijn</b><br><i>G. Franken</i>                            | 15        |
| <b>Het gewricht voorbij: meten en behandelen van sensitisatie in patiënten die een totale knie- of heup vervanging ondergaan</b><br><i>Dr. W. Rienstra</i>              | 22        |
| <b>Referaten</b>                                                                                                                                                        | <b>33</b> |
| <b>Effectiveness of Epiduroscopy for Patients with Failed Back Surgery Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis</b><br><i>Dr. J. De Witte en Dr. A. Verhamme</i> | 33        |

# Colofon

Het Nederlandstalig Tijdschrift voor Pijn en Pijnbestrijding is een officiële uitgave van de Pijn Alliantie in Nederland in samenwerking met de Belgische Pijnvereniging VAVP. Het tijdschrift verschijnt drie maal per jaar (in de tweede helft van de maand) en wordt gratis toegezonden aan de leden van de PAin en Pijncentra Nederland. Een abonnement is verkrijgbaar voor de kostprijs van € 30,00 per jaar voor particulieren en € 100,00 per jaar voor instellingen. Abonnementsgelden overmaken op bankrekeningnummer 45.12.83.570 te Malden, t.n.v. Dr. T.C. Besse, penningmeester Stichting NTPP, onder vermelding van abonnement Nederlands Tijdschrift voor Pijn en Pijnbestrijding. Gegevens voor het overmaken van het abonnementsgeld vanuit het buitenland: IBAN NL98ABNA0615323049.

## Hoofredacteur

Dr. A. Köke, senior onderzoeker  
Vakgroep Revalidatie Geneeskunde  
Universiteit Maastricht  
Universiteitssingel 40  
6229 ER Maastricht  
E-mail: albere.koke@maastrichtuniversity.nl

## Kernredactie

Dr. B. Brouwer, neuroloog  
Vakgroep Anesthesiologie/Pijnbestrijding  
MUMC  
P. Debylaan 25  
6229 HX Maastricht  
E-mail: ba.brouwer@mumc.nl

Prof. Dr. G. Hans, anesthesioloog  
Hoofd Pijncentrum UZA  
Medisch Directeur UZA  
Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem  
België  
E-mail: guy.hans@uza.be

Dr. H.R. Schiphorst Preuper, revalidatiearts  
Afdeling Revalidatiegeneeskunde  
UMCG, Locatie Beatrixoord  
Dilgweg 5  
9751 ND Haren  
E-mail: h.r.schiphorst.preuper@umcg.nl

Dr. J.L.H.M. De Witte, anesthesioloog  
Coördinator Multidisciplinair Pijncentrum  
Dienst Anesthesiologie en Intensieve Zorgen  
OLV-Ziekenhuis  
Moorselbaan 164  
9300 Aalst  
België  
E-mail: jan.de.witte@olvz-aalst.be

## Redactieraad

### Werkkolomgerelateerde Pijn:

- Dr. Bob Ickx, Klika Antwerpen: robert.ickx@pandora.be
- Prof. Dr. Maarten van Kleef, PhD, MUMC+: maarten.van.kleef@mumc.nl
- Dr. Nelleke de Meij, MUMC, p.de.meij@mumc.nl
- Dr. Paul Willems, MUMC+ p.willems@mumc.nl
- Dr. Jan De Witte, OLV Aalst, Jan.De.Witte@olvz-aalst.be
- Prof. Dr. Jan van Zundert, PhD, ZOL, MUMC+: jan.vanzundert@zol.be, jan.van.zundert@mumc.nl

### Neuropathische Pijn:

- Dr. Koen van Boxem, ZOL, koen.vb@telenet.be
- Dr. Jan Pierre Van Buyten: AZ Nikolaas St. Niklaas: vanbuyten@skynet.be
- Prof. Dr. Karin Faber, PhD, MUMC+: c.faber@mumc.nl
- Prof. Dr. Frank Huygen, PhD, Erasmus MC, F.Huygen@erasmusmc.nl
- Prof. Dr. Bert Joosten, PhD, MUMC+: bert.joosten@mumc.nl
- Dr. Remko Liebrechts, r.liebrechts@vumc.nl
- Prof. Dr. Bart Morlion, PhD, Universitaire Ziekenhuizen Leuven: Bart.Morlion@uz.kuleuven.ac.be
- Dr. Jos Reulen, PhD, MUMC+: jos.reulen@mumc.nl
- Dr. Pascal Vanelderen, ZOL: pascal.vanelderen@gmail.com

### Viscerale Pijn:

- Dr. Guy Boeckstaens, AMC, g.e.boeckstaens@amc.nl
- Dr. Yolande Keulemans, PhD, MUMC+: yolande.keulemans@mumc.nl
- Dr. Martine Puylaert, ZOL, martine.puylaert@skynet.be

### Pijn bij kinderen:

- Dr. Monique van Dijk, PhD, Erasmus MC, m.vandijk.3@erasmusmc.nl
- Dr. Piet Leroy, PhD, MUMC+, p.leroy@mumc.nl
- Dr. Micha Sommer, PhD, MUMC+, micha.sommer@mumc.nl
- Prof. Dr. Dick Tibboel, PhD, Erasmus MC, d.tibboel@erasmusmc.nl

### Pijn bij Ouderen:

- Dr. Anne Beyen, ZOL, Anne.Beyen@zol.be
- Dr. W. Mulder, PhD, MUMC+, w.j.mulder@mumc.nl

### Neurochirurgie:

- Dr. Dieter Peuskens, ZOL, Dieter.Peuskens@zol.be

### Psychiatrie:

- Dr. Carsten Leue, MUMC+, c.leue@mumc.nl

### Oncologie/Palliatie:

- Dr. Kees Besse, UMCN, T.Besse@anes.umcn.nl
- Prof. Dr. Marieke van de Beuken, PhD, MUMC+, m.vanden.beuken@mumc.nl
- Dr. Markus Janssen, MUMC, markus.janssen@mumc.nl
- Prof. Dr. Kris Vissers, PhD, UMCN, k.vissers@anes.umcn.nl
- Prof. Dr. Wouter Zuurmond, PhD, VUMC, w.w.zuurmond@vumc.nl

### Psychologie:

- Dr. Mariëlle Goossens, PhD, MUMC+, M.Goossens@DEP.unimaas.nl
- Dr. Ann Meulders, KU Leuven, ann.meulders@psy.kuleuven.be
- Prof. Dr. Jan Passchier, PhD, J.Passchier@psy.vu.nl
- Prof. Dr. Madelon Peters, PhD, MUMC+, Madelon.Peters@DEP.unimaas.nl
- Dr. Steven de Peuter, KU Leuven, steven.depeuter@psy.kuleuven.be
- Han Samwel, info@hansamwelpsychotherapie.nl

### Revalidatie:

- Prof. Dr. Rob Smeets, PhD, MUMC+, rob.smeets@mumc.nl
- Prof. Dr. Jeanine Verbunt, PhD, MUMC+, j.verbunt@mumc.nl

### Manuele Geneeskunde:

- Dr. Sjef Rutte, Praktijk Haarlem, sjefrutte@gmail.com

### Ergotherapie:

- Inge Kieboom, inge@kieboom.name

### Secretariaat NTPP

Wendy Thoma  
E-mail: secretariaat.ntpp@gmail.com

### Advertenties

Dr. T.C. Besse, anesthesioloog/pijnspecialist  
UMCN, afd. Anesthesiologie  
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen  
Telefoon 024-3619032, Fax: 024 - 3666312  
E-mail: t.besse@anes.umcn.nl

Wendy Thoma

E-mail: secretariaat.ntpp@gmail.com

Advertenties kunnen zonder opgaaf van reden worden geweigerd

### Grafische verzorging

Andi smart print solutions  
Afrikaalaaan 40, 6199 AH Maastricht-Airport  
Telefoon: 043-36 67 160  
E-mail: info@andi-printsolutions.com  
Website: www.andi-printsolutions.com

## Richtlijnen voor auteurs

Berichten, mededelingen en artikelen dienen, respectievelijk vóór 1 maart, juli en november, in bezit te zijn van het secretariaat: secretariaat.ntpp@gmail.com.

Door het inzenden van de kopie verklaart de auteur:

- Dat hij/zij volledige auteursrecht aan dit tijdschrift overdraagt. Wordt het stuk afgewezen dan vallen de rechten weer terug aan de inzender. De inzender krijgt de kopie in enkelvoud teruggezonden.
- Dat het manuscript niet terzelfder tijd aan een ander tijdschrift is aangeboden, elders is geaccepteerd voor publicatie of reeds eerder is gepubliceerd.
- Dat hij/zij ermee akkoord gaat dat de redactie zijn/haar kopij aan haar reviewers voorlegt.
- Dat de met name genoemde personen die op enigerlei wijze aan het tot stand komen van het artikel hebben bijgedragen akkoord gaan met de vermelding van hun naam erin.
- Dat de betrokkenen hun toestemming hebben gegeven voor het publiceren van reeds eerder gepubliceerd materiaal of van foto's waarop een persoon herkenbaar is.

Aanleveren als word-document. Gebruik papierformaat A4, met enkele regelafstand en duidelijk leesbare standaardletter. Aan de linkerkant dient een kantlijn van 4 cm aangehouden te worden. Let op de correcte schrijfwijze van woordsamenstellingen.

De volgorde van de verschillende onderdelen is als volgt:

1. Titelpagina met naam en titel(s) van de auteur(s). Vermeld van iedere auteur instituut, afdeling, tituluur en discipline alsmede van de eerste auteur het correspondentieadres, telefoonnummer en e-mailadres.
2. Samenvatting van ten hoogste 200 woorden, alsmede een Engels abstract.
3. Inleiding.
4. Methodiek.
5. Resultaten.
6. Discussie.
7. Wat is al bekend en Wat voegt deze studie toe.
8. Literatuur. Als in de tekst naar de literatuurlijst wordt verwezen moet dat door een nummer in superschrift in de tekst te plaatsen achter het leesteken waarmee de bewering wordt afgesloten. De nummering verloopt in volgorde van verwijzing in de tekst. De literatuurlijst is gerangschikt naar het nummer van de verwijzingsnoot. Elk nummer krijgt een nieuwe regel: nummer, namen en voorletters van alle auteurs (geen "et al." vermeldingen), volledige titel van de publicatie, de naam van het tijdschrift in de standaardafkortingen volgens de Index Medicus, jaartal, deelnummer, eerste en laatste bladzijde (bijv. Egbert DL, Battit GE, Welch CE, Bartlett MK. Reduction of post-operative pain by encouragement an instruction of patients. New Engl J Med 1964; 270:825-7).
9. Dankbetuiging.
10. Tabellen dienen in Wordformat aangeleverd te worden. Legenda van ingestuurde tabellen of figuren toevoegen. De nummering verloopt in volgorde van verwijzing in de tekst.
11. Legenda van eventueel ingestuurde figuren.
12. Figuren in de vorm van tekeningen met zwarte inkt of van zwart-wit foto's. Bij het insturen van figuren moet rekening gehouden worden met de verhouding van de figuur ten opzichte van de grootte in het artikel. Bij elk onderdeel moet op een nieuwe pagina worden begonnen.
13. Afbeeldingen digitaal aanleveren als psd, jpeg, tif of pdf, in het gewenste formaat, resolutie 300 dpi.

Bij Case Reports is de volgorde van de verschillende onderdelen hetzelfde als bovenvermeld voor wat betreft 1, 2 en 3. Hierna volgt onder 4. beschrijving van de casus, gevolgd door 5. Discussie. Voor het overige wordt het format gevolgd zoals hierboven onder punt 8 t/m 12 is vermeld.

Bij Referaten van artikelen is de volgorde van de verschillende onderdelen 1. Originele titel van het gerefereerde artikel, 2. Referentie van het artikel, 3. Originele Engelse Abstract van het artikel 4. Referaat (minimaal 500 en maximaal 1000 woorden), 5. Naam referent, instituut, e-mail adres.



## Van de kernredactie

Voor u ligt al weer een volgend exemplaar van het NTPP. Wij bevinden ons in een alles behalve rustige schrijf- en leesomgeving; een uiterst roerige wereld met onder meer op de loer liggende virussen, overstromingen, aardebevingen en stormen, de laatste zowel letterlijk als figuurlijk. Desondanks is ook deze editie van het tijdschrift weer goed gevuld met interessante studies over het onderwerp pijn, met dank aan de auteurs. Pijn is en blijft een moeilijk te ontrafelen fenomeen, dat zo vele gezichten kent en zo complex beïnvloed wordt. Ook de resultaten van behandelingen zijn niet voor 1 gat te vangen, zowel voor wat betreft de uitkomstmaten als ook voor de methodologie. Gelukkig wordt er op het gebied van pijn veel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar onderliggende mechanismen, uitingvormen, de gevolgen ervan, alsmede de behandelresultaten. Een en ander is nog steeds in ontwikkeling en de verwachting is dat dat ook wel zo zal blijven. Belangrijk is dat we vanuit alle betrokken beroepsgroepen, betrokken bij de diagnostiek en behandeling van pijn, en de patiëntenverenigingen, daarin samen (toenemend) optrekken. Hetzelfde geldt natuurlijk voor het geven van onderwijs. Binnen dit laatste is het belangrijk niet alleen te denken aan scholing van beroepsgroepen die hierbij betrokken zijn, maar ook de algemene bevolking bijvoorbeeld via social media, onderwijs op lagere en middelbare scholen en de vervolgopleidingen. Preventie is een onderwerp wat nog veel meer aandacht verdient. Een en ander staat dan ook op de agenda van de Pijnalliantie in Nederland (PA!N).

Een belangrijke basis voor scholing wordt natuurlijk ook gelegd in het doen van wetenschappelijk onderzoek. In het eerste artikel bespreekt Prof. Rob Smeets de lange termijn resultaten van een medisch specialistisch pijnrevalidatie programma. Zeer bemoedigende lange termijn resultaten op de domeinen kwaliteit van leven en functioneren en zelfs voor pijnvermindering bij een substantieel deel van de patiënten werden gevonden. Opvallend is dat patiënten vaak pas laat worden verwezen, hetgeen de prognose ongunstig beïnvloed. Er wordt een pleidooi gehouden voor het vroegtijdiger starten van dergelijke specialistische pijnrevalidatietrajecten en het (te) laat verwijzen van de patiënt met chronische pijn te voorkomen.

In dit tijdschrift wordt een tweetal proefschriften besproken. In het proefschrift van Dr. Glenn Franken (MUMC) "Neuromodulatie van het Dorsal Root Ganglion (DRGS) voor het Behandelen van Experimentele Chronische Neuropathische Pijn" worden de (veelbelovende) werkzaamheid en werkingsmechanismen van DRGS onderzocht in een diermodel voor pijnlijke diabetische perifere neuropathie besproken. Daarna volgt de proefschriftbespreking van Dr. Wietske Rienstra (UMCG) "Het gewricht voorbij: meten en behandelen van sensitisatie in patiënten die een totale knie- of heup vervanging ondergaan". Het doel van dit proefschrift was om de meting van kenmerken van sensitisatie bij mensen met heup- of knieartrose te onderzoeken. Ook hierin komt onder meer weer de complexiteit van pijn(gewaarwording) aan de orde.

Dr. Jan De Witte refereert het artikel "Effectiveness of Epiduroscopy for Patients with Failed Back Surgery Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis". Het gerefereerde artikel is een review die de effectiviteit onderzoekt van mechanische adhesiolyse door epiduroscopie met een flexibele fiberoscoop, met als uitkomstvariabelen pijnreductie en verbetering van functionele beperkingen. Ook hier wordt de multifactoriele origine van pijn cq het hanteren van het biopsychosociaal model benadrukt en het belang hiervan ook al voor de operatie mee te nemen.

Rest mij u te attenderen op het aanstaande online pijncongres van PA!N; Pijn, ketenzorg en levensloop. Het vindt plaats op 29 oktober aanstaande. Het belooft een zeer boeiend, multidisciplinair congres te worden, geschikt en geaccrediteerd voor alle beroepsgroepen die te maken hebben met de diagnostiek en behandeling van pijn. Aanmelden, maar ook indienen van abstracts is nog mogelijk.

Vriendelijke groet en veel leesplezier, namens de kernredactie,

Rita H.R. Schiphorst Preuper

# Lange termijn resultaten van een medisch specialistisch pijnrevalidatieprogramma

Prof. Dr. R.J.E.M. Smeets<sup>1,2</sup> en R.F.A. Oosterwijk<sup>1</sup>

## Inleiding

Chronische pijnklachten van het houding- en bewegingsapparaat zijn een groot gezondheidszorgprobleem, waarmee aanzienlijke kosten gemoeid zijn.

Patiënten met chronische pijn ervaren daarbij een slechte kwaliteit van leven en kunnen ernstige beperkingen ontwikkelen.<sup>1</sup>

Daar chronische pijn een multidimensionaal probleem is, hetgeen ook het beste behandeld kan worden binnen het biopsychosociale model, maakt dat de medisch specialistische revalidatiegeneeskunde de laatste jaren een steeds belangrijkere rol is gaan spelen in de behandeling van chronische pijnpatiënten middels intensieve interdisciplinaire revalidatiebehandelingen, genaamd Medisch Specialistische Revalidatie (MSR).

Door de toename van de hiermee gedeclareerde zorg, is er op dit moment veel aandacht voor de (lange termijn) effectiviteit van medisch specialistische revalidatietrajecten, zowel vanuit de beroepsgroep zelf, als vanuit de verzekeraars. In het in 2019 in opdracht van het Zorginstituut Nederland opgeleverde Ecorys rapport werd geconcludeerd dat er bewijs is met een lage tot redelijke mate van zekerheid dat IMSR een positief effect heeft op fysiek functioneren, kwaliteit van leven, pijnbeleving, depressie en sociaal functioneren bij patiënten met complexe chronische pijn aan het houdings- en bewegingsapparaat.<sup>2</sup> Er werd geconcludeerd dat er meer onderzoek nodig is met langere follow-up om het behoud van de effectiviteit van IMSR bij patiënten met complexe chronische pijn verder te onderbouwen.

Het Centrum voor Integrale Revalidatie (CIR), opgericht in 1988, is een landelijk expertise centrum voor chronische pijn dat momenteel op 6 locaties in Nederland MSR voor cliënten met chronische pijn in het houding en bewegingsapparaat aanbiedt. CIR biedt jaarlijks strikt interdisciplinaire en intensieve revalidatietrajecten voor ongeveer 1100 cliënten met chronische pijnklachten van het bewegingsapparaat met matig tot fors complexe samenhangende problematiek op zowel biomedisch, psychologisch en sociaal vlak aan. Deze categorie patiënten wordt door de Werkgroep Pijnrevalidatie van de Vereniging Revalidatieartsen Nederland (WPN) ook aangeduid als WPN 3 en 4 niveau. CIR biedt reguliere MSR aan, die vooral geënt is op de Acceptance en Commitment Therapy en betaald via de zorgverzekeringswet. Ook door andere bronnen gefinancierde behandeltrajecten zoals letselschade verzekeraar of werkgever (CIR Werkt Samen) zijn mogelijk waardoor ook andere diagnoses dan alleen chronische pijn in houding en bewegingsapparaat behandeld kunnen worden. Doel van de aanpak is het verbeteren van acceptatie, regie, zelf management en hierdoor verbetering van functioneren en kwaliteit van leven.

Secundaire doelen zijn; vermindering medische consumptie en daar waar mogelijk afname van de ervaren pijnintensiteit. Vanuit de Acceptance en Commitment Therapy is het niet ondenkbaar dat zeker op de lange termijn de ervaren pijnintensiteit afneemt omdat de cliënt de strijd tegen de pijn opgeeft maar ook omdat bijdragen de biopsychosociale factoren in positieve zin veranderen, maar tot nu toe laat de literatuur hier op groepsniveau geen aanwijzingen voor zien.<sup>3</sup>

Cliënten worden eerst gezien door een multidisciplinair team, bestaande uit een fysiotherapeut, psycholoog en revalidatiearts om te beoordelen of er sprake is van complexe en samenhangende biopsychosociale factoren die bijdragen in het verder in stand houden van de problemen in functioneren en participatie. Ook wordt beoordeeld of er aangrijpingspunten zijn om hierin een verandering te brengen door middel van MSR. Voorafgaand aan deze screening dient de cliënt een uitgebreide set aan vragenlijsten digitaal in te vullen en worden de uitkomsten hiervan meegewogen in het uiteindelijke behandeladvies.

In februari 2020 werd het Centrum voor Integrale Revalidatie (CIR) benaderd om mee te werken aan het Murevan onderzoek. Murevan is het acroniem voor Meten van Uitkomsten van Revalidatie in Nederland en wordt uitgevoerd door een samenwerking van het Kenniscentrum Revalidatiegeneeskunde Utrecht, De Hoogstraat Revalidatie, Heliomare en UMC Groningen. Doel van het onderzoek is om generieke uitkomstmaten voor de Medisch Specialistische Revalidatie (MSR) uit te testen in de vorm van een cross-sectionele enquête.

Daarbij bestond de mogelijkheid om additionele vragen toe te voegen om meer inzicht te krijgen in de lange termijneffecten (> 1 jaar) en ervaringen van cliënten die bij CIR een MSR-behandeling hebben gevolgd. De uitkomsten van de additionele vragen werden ter beschikking gesteld aan CIR inclusief een aantal demografische gegevens zodat op een anonieme wijze deze data gekoppeld konden worden aan de data die in het kader van de reguliere zorg binnen CIR werden verzameld. Tevens werd afgesproken dat CIR hier ook onafhankelijk van MUREVAN over kon rapporteren.

Binnen het CIR wordt continue gewerkt aan verbetering van het eigen zorgaanbod, hetgeen van belang is voor toekomstige cliënten. Hiertoe is meer inzicht in de lange termijneffecten (> 1 jaar) en ervaringen van cliënten die bij CIR een behandeling hebben gevolgd belangrijk. Het primaire doel van dit artikel is dan ook om de uitkomsten van de lange termijn resultaten van cliënten die in de periode van sept 2017 tot juni 2019 een interdisciplinair pijnrevalidatiebehandeling bij CIR starten te presenteren.

1. Pijnrevalidatiearts, Centrum voor Integrale Revalidatie, hoofdkantoor Dr. Stollweg 42, 8025 AX Zwolle

2. Hoogleraar Revalidatiegeneeskunde, Vakgroep Revalidatiegeneeskunde, onderzoeksschool CAPHRI, Maastricht University



Om meer inzicht te krijgen in mogelijke factoren die de kans op langdurig succes voorspellen, werd een tweede doelstelling geformuleerd; in hoeverre verschilt de groep die aangeeft op de lange termijn een positief resultaat te ervaren op het gebied van kwaliteit van leven, functioneren en pijnvermindering, op baseline factoren en veranderingen op uitkomstmaten aan het einde van de behandeling, ten opzichte van de groep die geen positief lange termijn resultaat rapporteert.

## Methode

### MUREVAN-onderzoek

Doel van het onderzoek was om te komen tot een definitieve selectie van generieke uitkomstmaten voor de Medisch Specialistische Revalidatie (MSR) die vervolgens in een longitudinale studie konden worden vergeleken met diagnose specifieke uitkomstmaten.

Voor de cross-sectionele enquête wilde het MUREVAN team minimaal 500 patiënten die ten minste een jaar of langer geleden een MSR-traject hadden afgerond includeren. Dit betekent dat men minimaal 60 tot 120 patiënten per veel binnen de MSR behandelde diagnosegroepen (niet aangeboren hersenletsel, oncologie, dwarslaesie, aandoeningen van het bewegingsapparaat, amputatie, neurologie (inclusief neuromusculaire aandoeningen en chronische pijn) wilde includeren.

De enquête van het MUREVAN-onderzoek bevatte naast demografische en diagnose vragen de volgende vragenlijsten: De Utrechtse Schaal voor Evaluatie van Revalidatie (USER), Utrechtse Schaal voor Evaluatie van Revalidatie – Participatie (USER-P), Zelfredzaamheidsmeter voor de revalidatiesector, EuroQol-5D, PROMIS-Algemene Gezondheid en zelf geformuleerde vragen op basis van bestaande meetinstrumenten voor eigen regie. Voor het MUREVAN-onderzoek werd door de METC-UMCG op 19-11-2019 een niet WMO-verklaring afgegeven. CIR werd gevraagd om 100 cliënten uit de diagnosegroep chronische pijn te includeren.

### Primaire uitkomst maat

Dit bood CIR de mogelijkheid om meer inzicht over de lange termijn resultaten van het CIR behandelprogramma te verkrijgen en er werden 8 extra vragen omtrent relevante topics aan de MUREVAN-enquête toegevoegd. Deelnemers aan de MUREVAN enquête van CIR werd gevraagd de onderstaande vragen op een 5 puntenschaal (1= totaal eens, 2= eens, 3= neutraal, 4= oneens, 5= totaal oneens) te scoren.

- Kwaliteit van leven  
'Door het CIR-revalidatieprogramma is de kwaliteit van mijn leven blijvend verbeterd in vergelijking met de periode voor het revalidatieprogramma.'
- Functioneren dagelijks leven.  
'Door het CIR-revalidatieprogramma is mijn functioneren (in het dagelijks leven) blijvend verbeterd in vergelijking met de periode voor het programma.'
- Gebruik adviezen  
'Ik maak nog regelmatig gebruik van de adviezen die ik tijdens het revalidatieprogramma heb opgedaan.'
- Gezondheidszorg gebruik  
'Ik maak minder gebruik van de gezondheidszorg voor

mijn pijnklachten (huisartsen bezoek, fysiotherapie, medicatie en andere behandelingen en onderzoek) in vergelijking met de periode voor het CIR-programma.'

- Behandeling niet willen missen  
'Ik had het CIR-revalidatieprogramma niet willen missen.'
- Aanraden anderen  
'Ik zou het CIR-revalidatieprogramma aanraden aan andere patiënten met chronische pijnklachten.'
- Vermindering pijn  
'Mijn pijnklachten zijn verminderd in vergelijking met de periode voor het revalidatieprogramma'
- Minder invloed pijn op leven  
'De pijnklachten beïnvloeden mijn leven minder dan voor het CIR-revalidatieprogramma (ik kan er beter mee omgaan).'

### Additionele data CIR

CIR verzamelt van iedere cliënt voor klinische doeleinden (voor, tijdens en meteen na, 3 maanden, 6 maanden en tot 12 maanden na behandeling) via digitaal aangeboden vragenlijsten data van cliënten. Van alle cliënten die toestemming gaven dat hun data voor onderzoek gebruikt mochten worden, zijn de data in een centrale database, beheerd door het EPD Asterisque, opgeslagen. In deze database worden van iedere cliënt de data op item-niveau ingeladen en voorzien van een uniek Asterisque Party-ID waardoor ze niet meer gekoppeld zijn aan het unieke CIR-client nummer van het Elektronisch Patiënten Dossier. Hierdoor kan een onderzoeker geen NAW-gegevens inzien. In januari 2019 werden om aan de door de WPN verplicht gestelde core-set aan uitkomstmaten te voldoen, enkele vragenlijsten toegevoegd en werden er een aantal vervangen door klinimetrisch betere en voor de klinische praktijk, passendere instrumenten. Verder werden sommige meetinstrumenten vanaf 2019 niet alleen bij start maar ook aan het einde van de behandeling afgenomen. Hierdoor is er in deze studie sprake van een wisselend aantal respondenten per vragenlijst. Onderstaande gegevens en uitkomstmaten uit de Asterisque centrale database zijn, naast gegevens uit het MUREVAN-onderzoek (genoemde 8 vragen), gebruikt om lange termijn effecten van MSR-CIR inzichtelijk te maken.

- Leeftijd bij start behandeling, geslacht, duur totale CIR-behandeling (maanden), duur klachten (jaren), duur tussen einde behandeling (maanden)
- Diagnose (door revalidatiearts gesteld) verdeeld in
  - Fibromyalgie/wijdverspreide pijn
  - Lage rugpijn
  - Rug plus beenpijn
  - Thoracale/thorax pijn
  - Nek-schouder pijn
  - Whiplash Associated Disorder (WAD)
  - Klachten Arm Nek en Schouder (KANS)
  - Inflammatoire gewrichtsaandoening
  - Heuppijn
  - Neuropatische pijn
  - SOLK
- Pain Disability Index bestaat uit 7 vragen waarmee de beperkende invloed die de pijnklachten gemiddeld hebben op het uitvoeren van allerlei dagelijks leven hebben. Ieder item wordt gescoord op een 11-punt-schaal waarbij 0=geen beperkingen en 10=volledig beperkt. De validiteit en betrouwbaarheid zijn goed en de lijst lijkt voldoende responsief om verandering te de-

tecteren hoewel er wel enige discussie bestaat over de interpreteerbaarheid.<sup>4,6</sup>

- Numeric Rating Scale (NRS) pijn bestaande uit 11-punten van 0-10 om de gemiddelde pijnintensiteit in de afgelopen 7 dagen te meten. Deze werd pas vanaf 2019 ingevuld als onderdeel van de algemene CIR-WPN vragenlijst.
- Checklist Individual Strength (CIS) meet subjectieve vermoeidheid en gedragsaspecten die hieraan zijn gerelateerd. De lijst bestaat uit 20 items met een 7 punten Likertschaal (1-7) die vragen hoe de cliënt zich de laatste twee weken heeft gevoeld. Voor deze studie wordt gebruik gemaakt van de totaalscore die kan variëren van 20-140. Een afkappunt van 76 en hoger wordt gehanteerd voor problematische vermoeidheid.<sup>7</sup>
- Beck Depression Inventory meet de mate van depressiviteit met behulp van 21 items met vier antwoordmogelijkheden (0-3) met een totaalscore die varieert van 0-63. Een score van 14-19 is indicatief voor lichte problemen, 20-28 matig ernstig, en 29 en hoger ernstig. De validiteit en betrouwbaarheid zijn goed.<sup>8</sup> Deze lijst is vanaf 2019 vervangen door de Hospital Anxiety and Depression Scale.
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) vraagt de cliënt over gevoelens in de afgelopen 4 weken en bestaat uit twee sub-schalen van ieder 7 items met een 4-punts Likertschaal (0-3); angst en depressie. Voor deze studie wordt alleen gebruik gemaakt van de sub-schaal Depressie omdat de HADS in 2019 als vervanger van de BDI werd toegevoegd. De HADS wordt namelijk niet zoals als de BDI, beïnvloed door symptomen van een fysieke aandoening of ziekte. De betrouwbaarheid is goed en validiteit redelijk.<sup>9,10</sup>
- Symptom Check List-90 (SCL-90) is een multidimensionale vragenlijst waarmee een breed scala aan psychologische symptomen worden gemeten. De lijst bestaat uit 90 items en ieder item wordt gescoord op een 5 puntschaal (0= 'helemaal niet' en 4= 'extreem'). Voor deze studie wordt de totaalscore (psychoneuroticisme) gebruikt. Betrouwbaarheid en validiteit zijn goed.<sup>11</sup>
- Psychological Inflexibility in Pain Scale (PIPS) meet de mate van vermijding (sub-schaal Avoidance) en de mate waarin iemand gefuseerd is met de pijnklachten (sub-schaal Fusion). Hoe lager de score hoe flexibeler de respondent is ten aanzien van zijn pijnklachten. (12) De PIPS wordt vanaf 2019 ook aan het einde van de behandeling afgenomen.

### Procedure

Medio oktober 2020 werden per e-mail 600 cliënten van CIR benaderd die vanaf 1-12-2017 tot 1-12-2019 met hun behandeling waren gestart. In deze e-mail werd algemene informatie verstrekt over het MUREVAN-onderzoek en het doel van de additionele CIR vragen met het verzoek om deze informatie door te nemen en bij interesse tot deelname het toegevoegde informed consentformulier in te vullen en ondertekend naar het MUREVAN-onderzoeksteam te sturen. Na ontvangst van het informed consent kreeg de cliënt via het MUREVAN-onderzoeksteam de digitale enquête ter invulling toegestuurd. Het MUREVAN-onderzoeksteam was volledig verantwoordelijk voor de verwerking van de enquête data. Omdat er nog niet voldoende inclusies hadden plaatsgevonden werden in januari 2021 nogmaals 500 andere CIR-clieënten benaderd. In februari 2020 bleek het benodigde aantal inclusies van 100 behaald en werden de hierboven genoemde data aan

CIR aangeleverd. Om zo eerlijke mogelijke antwoorden op de CIR-vragen te faciliteren werd vooraf anonimiteit gegarandeerd. Alleen de CIR-medewerker die de e-mails verstuurd kreeg via MUREVAN te horen welke cliënten hadden deelgenomen en kon vervolgens het bijbehorend PartyIDs identificeren en doorgeven aan de onderzoeker (RS). De onderzoeker extraheerde vervolgens aan de hand van de PartyIDs de relevante data uit de centrale database en daarna werden deze data pas gekoppeld aan de data verstrekt door MUREVAN.

### Interventies

De CIR-behandelingen bestaan uit geprotocolleerde behandelonderdelen (modules), waarbinnen een individueel behandelplan met doelen door de cliënt opgesteld, wordt uitgevoerd. Acceptance and Commitment Therapy is voor een belangrijk gedeelte het uitgangspunt. Het programma is strikt gedragsmatig, coachend van karakter, klacht ontkoppelend (defusie in ACT terminologie) en gericht op het herwinnen van regie en hervatten van maatschappelijke participatie en autonomie van de cliënt. Daarbij wordt sterk ingezet op zingeving. Oprechte aandacht en veiligheid, met vandaar uit een spiegelende, confronterende aanpak is van belang. De resultaten zijn tenminste gekoppeld aan maatschappelijke participatie en autonomie van de cliënt.

De interdisciplinaire poliklinische revalidatiebehandeling vindt plaats door een team bestaande uit psychologen, psychosomatisch (georiënteerde) fysiotherapeuten en een pijnrevalidatiearts. Iedere cliënt krijgt een coördinator revalidatietraject (CRT) toegewezen die op verschillende momenten met de cliënt de doelen en voortgang hierin bespreekt, eventueel plan voor werkhervatting en zogenaamde drie-gesprekken begeleid. Een driegesprek is een gesprek waarbij cliënt, CRT en een voor de cliënt belangrijke andere zoals partner, leidinggevende etc. aanwezig is. De aanpak is resultaatgericht binnen een afgebakende tijd van 10 weken, met een therapie belasting van 2 dagen per week.

De behandelmodules in de eerste 2 weken betreffen; inleiding en pijneducatie, fysieke belastbaarheid en vrijheid, lenige brein en coping, mentale belastbaarheid, zingeving en gezondheid, bewegen en gedrag indoor.

Vanaf de derde week vindt de behandeling plaats middels de volgende modules; fysieke coaching, mentale coaching, aandacht training, participatie, zingeving, lenige brein, externe factoren.

Omdat er ook gewerkt wordt aan gestoorde emotieregulatie die b.v. kan optreden bij een enkelvoudig trauma uit het verleden, kan hiervoor EMDR behandeling van maximaal vier sessies worden ingezet.

Er vinden meerdere tussentijdse evaluatiegesprekken plaats met de traject coördinator om de voortgang te bewaken, alsmede gesprekken met de revalidatiearts, minimaal driemaal in het traject. Verder vindt er minimaal 2 keer tijdens het traject een interdisciplinair MDO plaats waarbij alle behandelaren aanwezig zijn en vinden er nog twee MDO tussen CRT en revalidatiearts plaats.

Na 10 weken voert het behandelteam samen met de cliënt een uitgebreide evaluatie uit. En als men gezamenlijk tot de conclusie komt dat de gedragsverandering nog niet duurzaam is maar er wel positieve ontwikkelingen zijn opgetreden, vindt er een vervolgbehandeling plaats (vaak



pas mogelijk nadat hiertoe goedkeuring bij de zorgverzekeraar was verkregen). In 2017 en 2018 kon dit vervolgttraject tot maximaal 10 weken duren maar vanaf 2019 maximaal 6, 15 of 20 uur directe behandel tijd.

Indien er sprake is van een verlenging wordt vaak een therapiepauze van een aantal weken ingezet om het aangeleerde gedragsrepertoire daadwerkelijk in gang te zetten waarbij de client zelf aan de slag gaat met het geleerde en gemaakte afspraken voor opbouw activiteiten, werkhervatting en uitvoeren van het Terugval Preventie Plan.

De wachttijd tussen screening en daadwerkelijke start van de behandeling kan variëren, enerzijds door wachttijd (beschikbare behandelcapaciteit, wensen of omstandigheden cliënt), of door wachttijd oordeel verzekeraar bij verplichte machtigingsaanvraag. Hierdoor kan de duur van de totale behandeling langer dan 10 weken bedragen. Verder kan een behandeling vanwege b.v. belemmerende omstandigheden of heel snel optredend succes tussentijds worden beëindigd waardoor de duur ook korter dan 10 weken kan bedragen.

#### Analyse

Allereerst worden baseline data gecheckt op normaliteit en vervolgens worden het gemiddelde +/- SD of mediaan met spreiding voor de desbetreffende variabelen berekend.

De procentuele scores 1 t/m 5 op elk van de 8 primaire uitkomst vragen worden berekend en daarna wordt er aan de hand van deze scores voor ieder van deze 8 vragen een tweedeling gemaakt in cliënten die een duidelijk positief oordeel geven over de desbetreffende uitkomstvraag; score 1=totaal eens en 2=eens worden gecategoriseerd in de positief oordeel groep en de score 3=neutraal, 4=oneens en 5=totaal oneens worden gecategoriseerd als negatief oordeel.

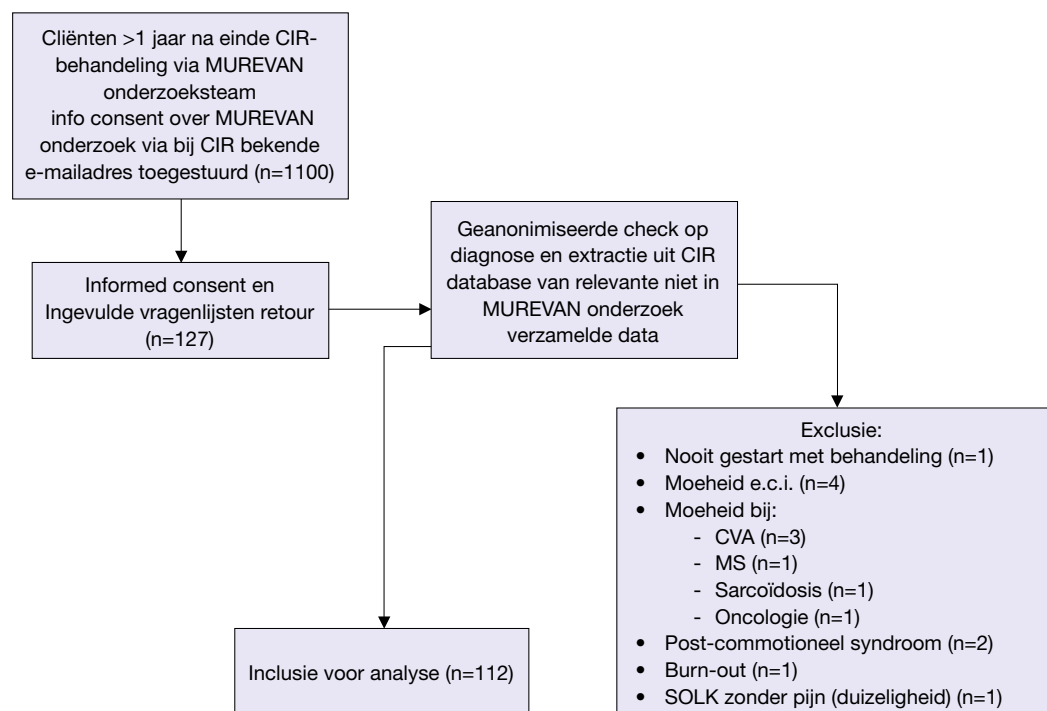
Tot slot wordt getoetst of de groep die een duurzame (minimaal 1 jaar na einde behandeling) positieve verandering van kwaliteit van leven, beter functioneren en ervaren vermindering van pijnklachten ervaart statistisch significant verschilt t.o.v. de groep die niet een dergelijke duurzame positieve verandering rapporteert. Hiervoor selecteren we de baseline karakteristieken leeftijd, geslacht, diagnose, duur behandeling, duur follow up en duur klachten, de baseline scores van de PDI, CIS, BDI, PIPS avoidance, PIPS fusie en SCL-90, en hun respectievelijke veranderscores ten tijde van einde behandeling. De veranderscores PIPS avoidance en fusie worden niet getoetst vanwege een te klein aantal data. Hetzelfde geldt ook voor de baseline en veranderscores van VAS pijnintensiteit en HADS depressie. Voor de categorale variabelen wordt de Chi-kwadraat toets, voor scheef verdeelde baseline scores de Mann-Whitney U toets en voor de andere scores de independent T-toets uitgevoerd. Aangezien deze analyses niet het primaire doel zijn voor deze studie maar een meer explorerend karakter hebben, wordt er niet gecorrigeerd voor veelvoudig testen (bv. Bonferroni correctie).

Alle statistische berekeningen worden uitgevoerd met SPSS-27.

#### Resultaten

In totaal werden 1100 oud-clënten van CIR per e-mail geïnformeerd over de MUREVAN studie en retournerden 127 personen een informed consent en de ingevulde 8 CIR vragen. Bij controle van de diagnose en behandelduur bleek dat 1 persoon onterecht een uitnodiging had ontvangen aangezien deze nooit met een behandeling was gestart en bij 14 was er niet sprake van chronische pijn in het houding en bewegingsapparaat (zie Figuur 1). Hiermee resteerden bruikbare data van 112 cliënten.

**Figuur 1**



De gemiddelde leeftijd bij start van de behandeling bedraagt 48,3 (SD 11,3) jaar, 67,9% is vrouw en de mediane duur van klachten bedraagt 4 jaar met een spreiding van 5 maanden tot 42 jaar. De mediane duur van de behandeling is 5 maanden met een range van 1 tot 11 maanden en de mediane duur na einde behandeling bij invullen van de 8 vragen bedraagt 26 maanden met spreiding van 10 tot 37 maanden. Twee cliënten bleken reeds 10 maanden na einde behandeling de vragen te hebben ingevuld maar zijn wel in de analyse meegenomen.

De meest voorkomende diagnoses zijn fibromyalgie/wijd-verspreide pijn (42,9%) en lage rug pijn (23,2). De gemiddelde PDI score bij aanvang is 31,3 (SD 12,7), CIS 99,4 (SD 20,2), BDI 19,0 (SD 9,7) en SCL-90 173,1 (SD 43,7), PIPS avoidance 30,4 (SD 8,2) en PIPS fusion 20,2 (SD 4,9). De gemiddelde afname van de PDI na het programma bedraagt 9,5 (SD 15,3), CIS 26,5 (SD 20,7), BDI 9,2 (SD 9,1), SCL-90 35,5 (SD 38,5). In Tabel 1 worden naast de hierboven genoemde data ook de aantallen respondenten en de eindscores van alle uitkomstmaten en PIPS avoidance en Fusion, alsmede de begin, eind en verschilsscores van NRS pijn en HADS depressie gepresenteerd (zie Tabel 1).

### Primaire uitkomstmaat

In Tabel 2 zijn de procentuele scores per antwoordcategorie voor alle 8 de CIR vragen weergegeven. Bijna 70% (de personen die eens of totaal eens scoren) rapporteert een blijvend verbeterde kwaliteit van leven, 65% een blijvend verbeterd functioneren en 41% een vermindering van pijnklachten. Voor bijna 68% blijkt dat de pijn hun leven minder beïnvloedt. Van de gegeven adviezen tijdens het behandeltraject wordt door 75% nog steeds gebruik gemaakt. Bijna 86% geeft aan het CIR programma niet te hebben willen missen en 84% raadt het programma ook andere mensen met pijn aan. Minder zorggebruik i.v.m. de pijnklachten wordt door 47,3% gemeld (Tabel 2).

### Explorerende analyse

In Tabel 3 staan voor achtereenvolgens de vraag Kwaliteit van leven, Functioneren en Pijn vermindering de scores weergegeven voor de factoren die verschillen tussen de groepen duurzaam blijvend verbeterde en niet verbeterde cliënten, beschreven. De groep die blijvend verbeterde kwaliteit van leven na een mediane follow-up duur na einde behandeling van 26 maanden rapporteert, blijkt een significant grotere vermindering van de PDI na behandeling te hebben ervaren (7,5, 95% CI 1,4-13,7).

Voor functioneren blijken er geen significante verschillen te bestaan tussen de blijvend verbeterden en niet verbeterden.

En voor pijnvermindering blijkt dat de verbeterden gemiddeld jonger zijn (6,1 jaar, 95% CI 1,9-10,3), een grotere vermindering in beperkingen (PDI) (7,8, 95% CI 3,5-13,7), minder afname van moeheid (CIS) (14,2, 95% CI 3,5-22,6) en een grotere afname van psychologische symptomen (SCL-90) (18,2, 95% CI 3,7-32,7), aan het einde van de behandeling te hebben ervaren. Verder blijkt dat de diagnose ook significant verschillend is waarbij bv de cliënten met fibromyalgie minder vaak dan verwacht, en cliënten met nek/schouderklachten, juist vaker dan verwacht pijnvermindering rapporteren (zie Tabel 3).

### Discussie

De resultaten van deze studie laten zien dat een heel groot percentage (70 respectievelijk 65%) van de mensen die met een mediane follow up duur van 26 maanden nadat ze een MSR pijnrevalidatietraject bij CIR volgden, blijvend positieve veranderingen op de twee belangrijkste uitkomstmaten voor de pijnrevalidatie, namelijk kwaliteit van leven en functioneren rapporteren. Opvallend is ook, de ruim 40% die een duidelijke vermindering van de pijnklachten ervaart en de 70% waarbij de pijn minder invloed heeft op hun leven. Verder maakt nog 75% gebruik van de tijdens de behandeling ontvangen adviezen en had 86% de behandeling niet willen missen en beveelt 84% het programma aan. Bijna de helft van de deelnemers meldt een afname van het zorggebruik i.v.m. hun pijnklachten.

Al met al zijn dit zeer bemoedigende lange termijn resultaten op de domeinen kwaliteit van leven en functioneren en zelfs voor pijnvermindering bij een substantieel deel van onze cliënten. Dit geeft naar onze mening aan dat de duurzaamheid van effecten van MSR pijn behandeling, die regelmatig in twijfel wordt getrokken, er wel degelijk is. Onze resultaten zijn ook in lijn met de studie van Volker et al. waarin patiënten met chronische musculoskeletale pijnklachten twee jaar na start van een vergelijkbare MSR-programma zijn gevolgd en waar 55% en 44% van de patiënten een klinisch relevante vermindering van respectievelijk beperkingen (gemeten met de PDI) en ernst van de pijn (gemeten met een numerieke 11 puntenschaal) lieten zien.<sup>13</sup> De resultaten zijn ook in overeenstemming met een recente review van Elbers et al. naar de mate van terugval.<sup>14,15</sup> Daaruit blijkt dat de bereikte resultaten in het algemeen na minimaal een jaar einde behandeling in het merendeel van de 72 geïnccludeerde cohort studies, werden behouden.

Ook het feit dat rond de 85% het programma niet had willen missen en ook aanbeveelt, geeft weer dat de client gecentreerde benadering bij het merendeel van de cliënten heeft bijgedragen aan positieve veranderingen aan hun op dat moment reeds lang bestaande negatieve situatie.

Een zwak punt van deze studie is dat hier sprake kan zijn van bias aangezien van de 1100 benaderde cliënten er slechts 127 hebben deelgenomen. Daarbij moet worden opgemerkt dat ruim 10% onterecht (geen chronische pijn) is benaderd voor deelname aan deze studie. Niet deelnemen wil niet zeggen dat deze cliënten per definitie een negatief behandelresultaat hadden. Andere factoren kunnen de lage respons verklaren. Een reden kan zijn dat men werd gevraagd om mee te doen aan het MUREVAN onderzoek en hiervoor extra tijd voor het invullen van meerdere vragenlijsten moest investeren. We kunnen echter niet uitsluiten dat juist degene die positief gestemd zijn over de CIR behandeling hebben gereageerd. Echter het omgekeerde geldt ook; zij die geen positief resultaat hebben bereikt, willen mogelijk juist rapporteren dat het programma voor hen niets heeft opgeleverd. In ieder geval beveelt rond de 10% het programma niet aan en bij 13-15% was er geen sprake van blijvende veranderingen op de primaire uitkomstmaten.

Maar zelfs als er sprake is van selectie bias, dan nog is het zeer duidelijk dat het merendeel van de deelnemers blijvend positieve veranderingen rapporteert. Dit is extra

**Tabel 1 Kenmerken van populatie (totaal n=112) bij start en eind CIR traject en veranderscores van uitkomstmaten (gemiddelde  $\pm$  SD of mediaan met range)**

|                                                 |              |
|-------------------------------------------------|--------------|
| Leeftijd (jaren)                                | 48,3 (11,3)  |
| Geslacht (% vrouw)                              | 67,9         |
| Diagnose (%)                                    |              |
| Fibromyalgie /wijd verspreide pijn              | 42,9         |
| Lage rug                                        | 23,2         |
| Rug en been                                     | 3,6          |
| Nek-schouder                                    | 8            |
| WAD                                             | 2,7          |
| Thorax-thorcaal                                 | 1,8          |
| KANS                                            | 1,8          |
| Inflammatoire gewrichtsaandoening               | 3,6          |
| Heup                                            | 3,6          |
| SOLK                                            | 6,3          |
| Neuropatisch                                    | 2,7          |
| Duur klachten (jaren)                           | 4 (0,4-42)   |
| Duur MSR-behandeling inclusief intake (maanden) | 5 (1-11)     |
| Follow-up duur (maanden)                        | 26 (10-37)   |
| PDI start (n=109)                               | 31,3 (12,7)  |
| PDI eind (n=108)                                | 21,6 (13,8)  |
| PDI verandering (n=106)                         | 9,5 (15,3)   |
| Pijn start (NRS gemiddeld; n=27)                | 6,0 (2,1)    |
| Pijn eind (n=21)                                | 4,1 (2,4)    |
| Pijn verandering (n=19)                         | 1,5 (1,8)    |
| CIS start (n=111)                               | 99,4 (20,2)  |
| CIS eind (n=109)                                | 73,4 (20,7)  |
| CIS verandering (n=109)                         | 26,5 (25,6)  |
| BDI start (n=91)                                | 19,0 (9,7)   |
| BDI eind (n=81)                                 | 10,4 (9,1)   |
| BDI verandering (N=81)                          | 9,2 (9,1)    |
| HADS depressie start (n=20)                     | 8,5 (1-14)   |
| HADS depressie eind (n=29)                      | 4,4 (3,5)    |
| HADS depressie verandering (N=20)               | 3,9 (5,4)    |
| SCL-90 start (n=110)                            | 173,1 (43,7) |
| SCL-90 eind (n=110)                             | 137,9 (37,2) |
| SCL-90 verandering (N=109)                      | 35,5 (38,5)  |
| PIPS avoidance start (n=111)                    | 30,4 (8,2)   |
| PIPS avoidance eind (n=28)                      | 24,4 (7,3)   |
| PIPS avoidance verandering (N=28)               | 9,0 (9,2)    |
| PIPS fusion start (n=111)                       | 20,2 (4,9)   |
| PIPS fusion eind (n=28)                         | 18,9 (4,9)   |
| PIPS fusion verandering (N=28)                  | 2,9 (4,7)    |

bemoedigend als men bedenkt dat het hier een chronische pijnpopulatie betreft die al meerdere jaren klachten heeft, merendeels matige beperkingen in dagelijks leven ervaart en behandeling tot heden blijkbaar niet succesvol is geweest. Tevens was bij hen bij aanvang van het MSR traject door de pijnrevalidatiearts in samenspraak met de bij de intake betrokken fysiotherapeut en psycholoog

vastgesteld dat er sprake was van meerdere bijdragende en complex samenhangende factoren (WPN 3 of WPN 4). De beschikbare gegevens (duur, diagnoses en scores op de verschillende meetinstrumenten bij aanvang komen overeen met de data van patiënten uit de Nederlandse Dataset Pijn (16) en laten zien dat er sprake is van complexe problematiek.



**Tabel 2 Percentages scores veranderingen gemeten met 5-punt schaal en samengestelde score wel of niet verbeterd, N=112**

|                                                          | Kwaliteit van leven blijvend verbeterd | Functioneren blijvend verbeterd | Gebruik maken adviezen | Minder gebruik van zorg i.v.m. pijnklachten | Had CIR programma niet willen missen | Raad het CIR programma aan | Pijnklachten verminderd | Pijn beïnvloedt leven minder |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Totaal eens                                              | 25,9                                   | 21,4                            | 27,7                   | 17,9                                        | 57,1                                 | 58                         | 17                      | 25,9                         |
| Eens                                                     | 43,8                                   | 43,8                            | 47,3                   | 29,5                                        | 28,6                                 | 25,9                       | 24,1                    | 42                           |
| Neutraal                                                 | 17                                     | 19,6                            | 14,3                   | 18,8                                        | 4,5                                  | 6,3                        | 26,8                    | 14,3                         |
| Oneens                                                   | 8                                      | 8,9                             | 5,4                    | 22,3                                        | 6,3                                  | 4,5                        | 17                      | 9,8                          |
| Totaal oneens                                            | 5,4                                    | 6,3                             | 5,4                    | 11,6                                        | 3,6                                  | 5,4                        | 15,2                    | 8                            |
| Positief resultaat ('totaal eens' en 'eens')             | 69,7                                   | 65,2                            | 75                     | 47,3                                        | 85,7                                 | 83,9                       | 41,1                    | 67,9                         |
| Geen resultaat ('neutraal', 'oneens' en 'totaal oneens') | 30,3                                   | 34,8                            | 25                     | 52,7                                        | 14,3                                 | 16,1                       | 58,9                    | 32,1                         |

Opvallend is dat iets minder dan de helft van alle respondenten een vermindering van het zorggebruik rapporteert. Juist door de zorgverzekeraars wordt dit als een belangrijke of zelfs belangrijkste uitkomstmaat beschouwd. Voor een gedeelte is dit terecht daar veel zorgkosten gegeneerd worden in zowel de eerste als tweede lijn door herhaling van diagnostiek en het blijven zoeken naar een medisch technische oplossing van de chronische pijn, de zogenaamde flipperkast. Na een geslaagd revalidatie traject moet een patiënt meer inzicht en zelfregie hebben en zouden deze kosten inderdaad moeten verminderen. Derhalve geeft dit resultaat aan dat zorgkosten kunnen verminderen na pijnrevalidatie, hetgeen al eerder is aangetoond in het rapport van Kok et al. (17) Maar blijkbaar geldt dit nog niet voor alle patiënten.

Anderzijds is chronische pijn een chronische aandoening, een door de WHO gezien als een 'illness in its own right' en zal deze aandoening of ziekte altijd medische kosten blijven genereren. Niet elke patiënt kan namelijk voldoende gezondheidsvaardigheden ontwikkelen of aanleren waardoor deze zelfstandig eigen regie kan realiseren en handhaven. Door het volgen van een MSR behandeling wordt de ziekte niet 'opgeheven' maar verbeterd bij het merendeel wel de mate van zelfmanagement, het functioneren en kwaliteit van leven. Bij het beoordelen van het effect van MSR op zorgkosten zou derhalve meer waarde mogen worden toegekend aan het stabiliseren van het zorggebruik. Een andere factor die van invloed is op het zorggebruik is de aanwezigheid van een of meerdere comorbiditeit die ook kosten genereren maar die bij het bepalen van zorguitgaven niet voldoende of niet worden onderscheiden van de daadwerkelijk pijn-gerelateerde kosten.

Daarnaast dienen bij het oordeel over de kosteneffectiviteit van MSR de besparingen in maatschappelijke kosten mee genomen te worden. Het CIR behandelprogramma richt zich ook op verbetering van participatie in de breedste zin van het woord en dit leidt zeker tot minder huidige en toekomstige maatschappelijk kosten.

Het tweede doel van deze studie betreft een eerste exploratie van factoren waarop de cliënten die blijvend verbeterden verschillen van de niet-verbeterde cliënten.

Aangezien cliënten minimaal een jaar na einde MSR behandeling werden gevraagd deel te nemen hadden we niet alle baseline gegevens en uitkomstmaten tot onze beschikking omdat de inhoud in de tijd, door onder andere landelijke veranderingen in de WPN-core set, wijzigde. Hierdoor was er sprake van ongelijke aantallen respondenten voor de verschillende vragenlijsten. Daarom is afgezien van een logistische regressie analyse. Daarnaast waren er alleen data bij start en eind van de MSR behandeling beschikbaar en niet van tijdens de follow-up. Desondanks blijkt dat op basis van de explorerende analyses een grotere afname van beperkingen direct na het einde van de MSR samenhangt met blijvend verbeterde kwaliteit van leven maar niet met blijvend verbeterd functioneren. Een verklaring kan zijn dat de PDI niet voldoende de voor de cliënten relevante activiteiten in het dagelijks leven meet en als zodanig niet voldoende overeenkomt met het construct van 'functioneren' zoals bevraagd in de CIR vraag Kwaliteit van leven. Dat is ook de reden waarom binnen CIR sinds 2019 naast de PDI, gebruik gemaakt wordt van de Patiënt Specifieke Klachtenlijst (PSK). Met de PSK selecteert de cliënt drie voor hem/haar persoonlijke relevante activiteiten en scoort vervolgens de mate van ervaren beperkingen bij het uitvoeren hiervan op een 0-100 VAS. Deze vorm van meten sluit meer aan bij een persoonsgerichte benadering. Een andere verklaring kan zijn dat cliënten in de fase na behandeling verder verbeteren door b.v. het blijven toepassen van het geleerde (75% hanteert nog steeds de gegeven adviezen). Mogelijk dat een verschil in afname van beperkingen gemeten met de PDI op een later follow-up tijdstip wel significant verschillend kan zijn. Deze hypothese wordt ondersteund door de studie van Nicholas et al. die aantoonde dat het blijven toepassen van nieuwe coping strategieën leidt tot betere lange termijn resultaten.<sup>18</sup> Hetzelfde fenomeen kan ook spelen bij de afname van pijnklachten maar hiertoe is vervolgonderzoek nodig waarin op meerdere momenten, zowel tijdens als gedurende de follow-up alle uitkomstmaten en mogelijke mediators worden gemeten. Hierdoor kan worden ontrafeld hoe en wanneer de voor iedere client relevante veranderingen tot stand komen. Binnen CIR is sinds 2019 hiertoe binnen het reguliere proces de dataverzameling (inclusief relevante meetinstrumenten) tot en met een jaar na einde behandeling ingericht en worden in de toekomst de verkregen data nader geanalyseerd.

**Tabel 3 Kenmerken van subgroep verbeterd en niet verbeterd op kwaliteit van leven, functioneren en pijn**

|                                                 | Kwaliteit van leven      |                     |                                             | Functioneren                |                     |                                                | Pijn verminderd |                 |                                             |
|-------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|---------------------|------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------------|
|                                                 | Niet verbeterd<br>(n=34) | Verbeterd<br>(n=78) | Significant verschil,<br>verschil en 95% CI | Niet<br>verbeterd<br>(n=39) | Verbeterd<br>(n=73) | Significant<br>verschil,<br>verschil en 95% CI | Nee (n=66)      | Ja (n=46)       | Significant verschil,<br>verschil en 95% CI |
| Leeftijd (jaren)                                | 47,7 (11,4)              | 48,6 (11,4)         |                                             | 49,4 (11,0)                 | 47,8 (11,5)         |                                                | 50,8 (10,5)     | 44,7 (11,6)***  | p=0,004 6,1 (1,9 - 10,3)                    |
| Geslacht (vrouw/man)                            | 12/22                    | 24/52               |                                             | 14/25                       | 22/51               |                                                | 22/43           | 13/33           |                                             |
| Diagnose (n)                                    |                          |                     |                                             |                             |                     |                                                |                 |                 |                                             |
| Fibromyalgie /wijd verspreide pijn              | 14                       | 34                  |                                             | 19                          | 29                  |                                                | 30              | 18 *            | p=0,046                                     |
| Lage rug                                        | 11                       | 15                  |                                             | 11                          | 15                  |                                                | 13              | 13              |                                             |
| Rug en been                                     | 1                        | 3                   |                                             | 1                           | 3                   |                                                | 3               | 1               |                                             |
| Nek-schouder                                    | 1                        | 8                   |                                             | 2                           | 7                   |                                                | 3               | 6               |                                             |
| WAD                                             | 0                        | 3                   |                                             | 0                           | 3                   |                                                | 0               | 3               |                                             |
| Thorax-thoracaal                                | 0                        | 2                   |                                             | 0                           | 2                   |                                                | 1               | 1               |                                             |
| KANS                                            | 1                        | 1                   |                                             | 0                           | 2                   |                                                | 0               | 2               |                                             |
| Inflammatoire gewrichtsaandoening               | 0                        | 4                   |                                             | 0                           | 4                   |                                                | 3               | 1               |                                             |
| Heup                                            | 2                        | 2                   |                                             | 2                           | 2                   |                                                | 4               | 0               |                                             |
| SOLK                                            | 2                        | 5                   |                                             | 2                           | 5                   |                                                | 6               | 1               |                                             |
| Neuropatisch                                    | 2                        | 1                   |                                             | 2                           | 1                   |                                                | 3               | 0               |                                             |
| Duur klachten (jaren)                           | 5,0 (0,5-36)             | 3 (0,4-42)          |                                             | 5 (5-36)                    | 3 (0,4-42)          |                                                | 3 (0,4-42)      | 4 (0,5-32)      |                                             |
| Duur MSR-behandeling inclusief intake (maanden) | 5,0 (3-10)               | 5 (1-11)            |                                             | 5 (3-10)                    | 5 (1-11)            |                                                | 5 (2-11)        | 5 (1-9)         |                                             |
| Follow-up duur (maanden)                        | 26,5 (10-37)             | 26 (10-35)          |                                             | 26 (10-37)                  | 26 (12-35)          |                                                | 26 (10-37)      | 26 (15-35)      |                                             |
| PDI start (n=109)                               | 28,9 (11,8)              | 32,4 (13,0)         |                                             | 31,3 (11,5)                 | 31,3 (13,4)         |                                                | 31,7 (13,3)     | 30,6 (11,9)     |                                             |
| PDI verandering (n=106)                         | 4,4 (16,2)               | 11,9 (14,3)**       | p=0,017; 7,5 (1,4-13,7)                     | 6,6 (15,7)                  | 11,1 (14,9)         |                                                | 6,4 (14,9)      | 14,2 (14,8)**   | p=0,01; 7,8 (3,5-13,7)                      |
| CIS start (n=111)                               | 99,0 (20,2)              | 99,7 (20,2)         |                                             | 100,8 (18,0)                | 98,8 (21,3)         |                                                | 98,7 (18,7)     | 100,5 (22,2)    |                                             |
| CIS verandering (n=109)                         | 22,0 (23,2)              | 28,5 (26,4)         |                                             | 24,4 (22,4)                 | 27,6 (27,1)         |                                                | 21,1 (21,9)     | 34,16 (28,5)*** | p=0,008; 13,0 (3,5-22,6)                    |
| BDI start (n=91)                                | 19,1 (10,8)              | 18,9 (9,2)          |                                             | 18,9 (9,8)                  | 19,1 (9,6)          |                                                | 18,5 (9,5)      | 19,7 (10,0)     |                                             |
| BDI verandering (N=81)                          | 7,3 (10,8)               | 9,9 (8,2)           |                                             | 7,7 (10,3)                  | 9,9 (8,4)           |                                                | 8,0 (8,7)       | 10,9 (9,50)     |                                             |
| SCL-90 start (n=110)                            | 170,6 (52,3)             | 174,2 (39,6)        |                                             | 170,5 (48,7)                | 174,4 (41,1)        |                                                | 172,1 (44,3)    | 174,5 (43,3)    |                                             |
| SCL-90 verandering (N=109)                      | 26,5 (41)                | 39,6 (36,9)         |                                             | 27,2 (39,7)                 | 39,9 (37,4)         |                                                | 28 (33,9)       | 46,2 (42,5)**   | p=0,015; 18,2 (3,7-32,7)                    |
| PIPS avoidance start (n=111)                    | 31,4 (8,5)               | 30 (8,1)            |                                             | 31,5 (8,4)                  | 29,9 (8,1)          |                                                | 30,2 (8,8)      | 30,2 (7,4)      |                                             |
| PIPS fusion start (n=111)                       | 21,3 (5,0)               | 19,7 (4,9)          |                                             | 21,1 (5,3)                  | 19,8 (4,7)          |                                                | 20,3 (5,0)      | 20,2 (4,9)      |                                             |

\*

Verder is interessant dat de groep met blijvende pijnvermindering significant jonger is, een grotere afname van beperkingen, moeheid en psychologische factoren aan het einde van de behandeling rapporteert. Ook is de diagnose mogelijk van invloed, echter hierbij moet worden opgemerkt dat de statistische significantie zich op de grenswaarde bevindt en er niet gecorrigeerd is voor multiple testen.

Tot slot moet benadrukt worden dat vanwege het exploratieve karakter de gevonden verschillen en samenhang niet als causale verbanden mogen worden gezien. Wel kunnen deze gebruikt worden voor verdere hypothesevorming over hoe pijnvermindering tot stand kan komen. Let wel, dit zijn bevindingen op groepsniveau en de behandeling moet o.i. zoveel mogelijk op de individuele cliënt en zijn bijdragende en beïnvloedbare factoren worden afgestemd.

Gezien het feit dat ruim 40% van de cliënten op langere termijn minder pijn rapporteert heeft dit binnen CIR er toe geleid dat de uitspraak dat het CIR programma niet op pijnvermindering is gericht is aangepast. Er wordt nu veel genuanceerder aangegeven dat het programma primair gericht is op hernemen van regie, acceptatie, verbeteren functioneren en participeren (en hiermee kwaliteit van leven) maar dat hierdoor op de lange termijn bij een deel van onze cliënten is gebleken dat de pijn minder op de voorgrond komt te staan.

Concluderend laat deze studie zeer positieve lange termijn resultaten zien, waaronder pijnreductie, die behaald kunnen worden middels een interdisciplinair, medisch specialistisch pijnrevalidatieprogramma. Pijnrevalidatie wordt door verwijzers en ook patiënten vaak gezien als een 'laatste optie', op het moment dat er al veel onsuccessvolle interventies, gericht op het verminderen van de pijn, hebben plaats gevonden. Vaak wordt verwacht dat een revalidatieprogramma alleen ten doel heeft om patiënten 'te leren omgaan' met de pijn. Ons inziens verdient MSR een eerdere plek in de behandelketen op het moment dat eerste lijns behandelingen onvoldoende resultaat hebben gegeven of er reeds meerdere bijdragende en complex samenhangende factoren worden gesignaleerd om zo verdere chronificatie te voorkomen.<sup>19</sup>

## Dankbetuiging

Dank aan Gerco Nijland, projectmanager zorg CIR die de deelnemers aan dit onderzoek heeft geselecteerd en per mail heeft uitgenodigd en de identificering in de Asterisque dataset heeft uitgevoerd. En veel dank aan alle cliënten die aan dit onderzoek hebben deelgenomen

## Correspondentieadres

CIR Revalidatie  
Prof. Dr. R.J.E.M. Smeets  
Anderlechtstraat 15  
5628 WB Eindhoven  
E-mail: rob.smeets@cir.nl

## Literatuur

1. Regieraad voor Kwaliteit van Zorg. Chronische pijn. Regieraad Kwaliteit van Zorg; 2011.
2. Ecorys. Effectiviteit van interdisciplinaire medische specialistische revalidatie bij chronische pijn aan het houdings- en bewegingsapparaat. Rotterdam: Ecorys; 2019.
3. Williams ACC, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 8(8):Cd007407.
4. Soer R, Köke AJ, Vroomen PC, Stegeman P, Smeets RJ, Coppes MH, et al. Extensive validation of the pain disability index in 3 groups of patients with musculoskeletal pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38(9):E562-8.
5. Beemster T, van Bennekom C, van Velzen J, Reneman M, Frings-Dresen M. The interpretation of change score of the pain disability index after vocational rehabilitation is baseline dependent. *Health Qual Life Outcomes*. 2018; 16(1):182.
6. Beckers L, Smeets R. Methodological and interpretive concerns about Beemster et al.'s article 'The interpretation of change score of the pain disability index after vocational rehabilitation is baseline dependent': a letter to the editor. *Health Qual Life Outcomes*. 2020; 18(1):301.
7. Vercoulen J, Alberts M, Bleijenberg G. The Checklist Individual Strength (CIS). *Gedragstherapie*. 1999; 32:31-6.
8. van der Does A. Handleiding bij de Nederlandse versie van Beck Depression Inventory - second edition (BDI-II-NL). Amsterdam; 2002.
9. van Ballegooijen W, Riper H, Cuijpers P, van Oppen P, Smit JH. Validation of online psychometric instruments for common mental health disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2016; 16:45.
10. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67(6):361-70.
11. Arrindell WA, Ettema JHM. Symptom checklist: Handleiding bij een multi-dimensionale psychopathologie-indicator SCL-90 Amsterdam; 2005.
12. Wicksell RK, Lekander M, Sorjonen K, Olsson GL. The Psychological Inflexibility in Pain Scale (PIPS)--statistical properties and model fit of an instrument to assess change processes in pain related disability. *Eur J Pain*. 2010; 14(7):771.e1-14.
13. Volker G, van Vree F, Wolterbeek R, van Gestel M, Smeets R, Köke A, et al. Long-Term Outcomes of Multidisciplinary Rehabilitation for Chronic Musculoskeletal Pain. *Musculoskeletal Care*. 2017; 15(1):59-68.
14. Elbers S, Wittink H, Konings S, Kaiser U, Kleijnen J, Pool J, et al. Longitudinal outcome evaluations of interdisciplinary multimodal pain treatment programs for patients with chronic musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2021; second revision submitted.
15. Elbers S. On Maintaining Successful Treatment Outcomes in Interdisciplinary Multimodal Pain Treatment. Utrecht: Maastricht University; 2021.
16. Köke AJ, Smeets RJ, Schreurs KM, van Baalen B, de Haan P, Remerie SC, et al. Dutch Dataset Pain Rehabilitation in daily practice: Content, patient characteristics and reference data. *Eur J Pain*. 2017; 21(3):434-44.
17. Kok L, Houkes A, Niessen N. Kosten en baten van revalidatie. Amsterdam: SEO Economisch Onderzoek 2008.
18. Nicholas MK, Asghari A, Corbett M, Smeets RJ, Wood BM, Overton S, et al. Is adherence to pain self-management strategies associated with improved pain, depression and disability in those with disabling chronic pain? *Eur J Pain*. 2012; 16(1):93-104.
19. Smeets RJ. How to sustain and improve client centred (matched) care in chronic musculoskeletal pain? Start by changing the way policy makers select and judge the large amount of available data, and get rid of the dogma of stepped care. Taylor & Francis; 2021.



# Neuromodulatie van het Dorsal Root Ganglion voor het Behandelen van Experimentele Chronische Neuropathische Pijn

G. Franken<sup>1</sup>

## Samenvatting

Chronische neuropathische pijn is een groot, veelvoorkomend probleem voor zowel de patiënt als ons gezondheidssysteem. Patiënten hebben vaak een lage kwaliteit van leven, en zijn vaak niet in staat om hun dagelijkse handelingen uit te voeren. Ondanks de ontwikkeling van talloze medicijnen en therapieën over de jaren heen, reageert een aanzienlijke groep patiënten niet of inadequaet op de gegeven behandelmethoden. Het is dan ook van uitermate belang dat we deze moeilijk te behandelen patiënten een goed, laatste redmiddel kunnen aanbieden. Dorsal root ganglion stimulatie (DRGS) kan voor deze patiënten een oplossing bieden. In dit proefschrift zijn de werkzaamheid en werkingsmechanismen van DRGS onderzocht in een diermodel voor pijnlijke diabetische perifere neuropathie (PDPN). Hiertoe hebben we voor de eerste keer een nieuw stimulatieparadigma voor DRGS, namelijk Burst-DRGS, getest en vergeleken met conventionele (Con-) DRGS. Burst-DRGS liet hierbij een vergelijkbaar pijnverlichtend effect zien als Con-DRGS, maar biedt daarnaast andere bijkomende voordelen zoals een langer aanhoudend effect, een relatief lage benodigde amplitude voor een optimaal pijnverlichtend effect, en de afwezigheid van paresthesiën. Daarnaast is ook aangetoond dat Con-DRGS niet werkt via het afgeven van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) vanuit de DRG cel soma.

## Abstract

Chronic neuropathic pain is a complex, frequent disorder that comes with significant burden for both the patient and healthcare system. Patients often have a very low quality of life, which interferes with their normal way of living. Despite the development and use of many pharmacological drugs and therapies over the years, a substantial amount of pain patients remain under-, or untreated. It is of utmost important to be able to offer these patients an effective, last-resort treatment alternative. In this thesis, the effectiveness and mechanisms of action of dorsal root ganglion stimulation (DRGS) have been researched in an animal model of painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN). Here we compared, for the first time, the effectiveness of a new DRGS paradigm, Burst-DRGS, with conventional (Con-) DRGS. Both Burst-DRGS and Con-DRGS showed comparable attenuation of neuropathic pain, yet Burst-DRGS comes with additional advantages over Con-DRGS such as a longer lasting effect, a relatively low optimal stimulation amplitude, as well as the absence of paresthesias. Furthermore, we also showed that Con-DRGS does not act via release of the neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) from DRG cell soma.

## Inleiding

De International Association for the Study of Pain (IASP) definieert neuropathische pijn als "pijn tot stand gebracht of veroorzaakt door schade of ziekte aan het somatosensorische zenuwstelsel".<sup>1</sup> Het somatosensorische zenuwstelsel is verantwoordelijk voor de perceptie, transmissie, en gewaarwording van onder andere tast en pijn (maar ook druk, temperatuur, positie, vibratie en beweging). De per-

ceptie van deze prikkels begint in de periferie, waar specifieke receptoren op somatosensorische perifere zenuwen, gelegen in onder andere de huid, spieren en gewrichten, informatie van de omgeving ontvangen. Vervolgens worden deze prikkels doorgestuurd naar het ruggenmerg en het brein, waar de gewaarwording van deze prikkels plaatsvindt. In het geval van pijn vindt de transmissie van deze signalen plaats via dunne gemyeliniseerde Aδ- en niet-gemyeliniseerde C-vezels (verantwoordelijk voor de transmissie van scherp/snelle pijn en dof/langzame pijn respectievelijk), terwijl de transmissie van tast signalen verloopt via de dikke gemyeliniseerde Aβ-vezels. Schade of ziekte van het somatosensorische zenuwstelsel kan leiden tot een verstoorde transmissie van sensorische signalen in de perifere zenuw, het ruggenmerg, en het brein, wat de ontwikkeling van neuropathische pijn tot gevolg kan hebben. Hoewel deze pijn initieel dient als een waarschuwing en ter bescherming van de beschadigde regio, is dit in het geval van chronische neuropathische pijn niet meer zo. In het geval van chronische neuropathische pijn, waarbij vaak ook sensitisatie van de centrale pijnneuronen in het ruggenmerg optreedt, reageert het lichaam ongepast en niet functioneel op de opgelopen schade.<sup>2</sup> Chronische neuropathische pijn is over het algemeen erg moeilijk te behandelen als gevolg van de vaak structurele en onomkeerbare veranderingen die hebben plaatsgevonden in het gesensitiseerde neuronale netwerk. Een veel voorkomende aandoening die gekenmerkt wordt door chronisch neuropathische pijnklachten is pijnlijke diabetische perifere neuropathie (PDPN). PDPN ontstaat als gevolg van Diabetes Mellitus (DM) en de daarmee gepaard gaande hoge bloedglucosewaarden, waarbij de kleinere pijnvezels (Aδ en C-type) vaak zijn aangedaan. Dit leidt tot brandende, elektrische, stekende of tintelende pijn in de benen en voeten.

De standaard farmacologische behandelmethoden van neuropathische pijn omvatten onder andere het gebruik van tricyclische antidepressiva (TCA's), selectieve serotonine en noradrenaline heropnameremmers (SNRI's), pregabaline, gabapentine, tramadol, opioïden, capsaïcine, en botulinetoxine-A (BTX-A).<sup>4</sup> Gezien de werkzaamheid van deze farmacologische behandelingen vaak beperkt is (gemiddelde percentage responders ongeveer 44% (35-60% afhankelijk van medicijn); gemiddelde number needed to treat (NNT) ongeveer 5.79 (1.85-10.64 afhankelijk van medicijn)), is er een grote noodzaak voor de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden.<sup>4</sup> Ruggenmergstimulatie (in het Engels "spinal cord stimulation"; SCS) is een vorm van neuromodulatie waarbij een electrode epiduraal op de dorsale kolom van het ruggenmerg wordt geplaatst. In 1967 implanteerde Shealy en collega's de

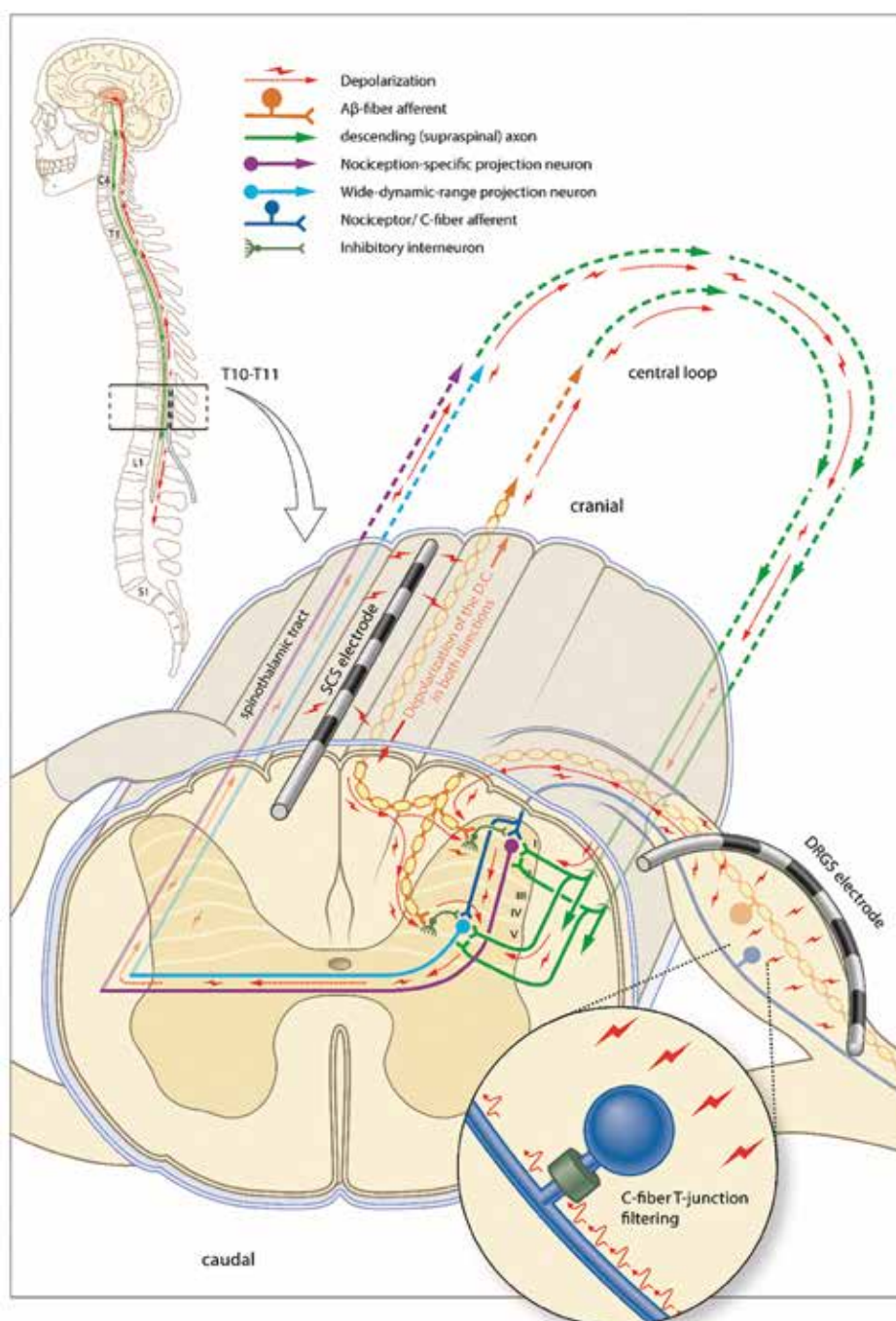
1. Maastricht University Medical Center+ (MUMC+), Afdeling Anesthesiologie en Pijnbestrijding, School for Mental Health and Neuroscience (MHeNs)

eerste ruggenmergstimulator voor het behandelen van neuropatische pijn.<sup>5</sup> Dit was een directe reactie op de twee jaar daarvoor beschreven “Gate Control Theory” van Melzack en Wall, welke stelt dat stimulatie van de ascenderende tast-geaffileerde A $\beta$ -vezels in de dorsale horn van het ruggenmerg binnenkomende pijn stimuli van A $\delta$ - en C-vezels kan inhiberen.<sup>6</sup> Ook voor PDPN patiënten die niet reageren op conventionele farmacologische behandelingen is SCS een aanbevolen, laatste redmiddel. De werkzaamheid van SCS in PDPN is aangetoond in twee randomized clinical trials (RCT).<sup>7-9</sup> Hierbij wordt gemiddeld  $\geq 50\%$  pijnreductie behaald in 60% van de patiënten.

Echter, ondanks deze significante verbeteringen in pijnscores, gaat SCS ook gepaard met limitaties. Allereerst wordt adequate pijnverlichting slechts behaald in 60% van patiënten.<sup>7-9</sup> Ook is SCS vaak niet in staat om moeilijk te bereiken gebieden, waaronder de voeten, specifiek te stimuleren, en daarmee ook in deze regionen adequate pijnverlichting te bewerkstelligen. Ten derde, het plaatsen van elektroden op de dorsale kolom van het ruggenmerg maakt SCS kwetsbaar voor veranderingen in de houding van de patiënt. Dit kan ervoor zorgen dat de afstand tussen de electrode en het ruggenmerg verandert, hetgeen kan leiden tot over-, of onderstimulatie van de patiënt.<sup>10</sup>

**Figuur 1**

Anatomische tekening afkomstig uit dit proefschrift die de complexiteit van het pijnsysteem laat zien. Hierin zijn twee locaties voor neuromodulatie weergegeven; SCS van de dorsale kolom en DRGS.



Als laatste is het energie (stroom) verbruik bij SCS relatief hoog, gezien er zich tussen de electrode en het ruggenmerg een laag liquor bevindt waaraan de energie verloren kan gaan voordat deze het ruggenmerg bereikt. Hierdoor raakt de batterij van de implantable pulse generator (IPG) sneller leeg, en het vervangen van een IPG vereist in veel gevallen een operatie.

In de loop der jaren hebben ontwikkelingen in de techniek van SCS ertoe geleid dat sommige van deze nadelen van SCS nu verholpen kunnen worden. Hoewel in de beginjaren van SCS voornamelijk Conventionele SCS (Con-SCS) werd toegepast met een tonische 50Hz stimulatie-frequentie, is het onderzoeksveld sinds de millenniumwisseling in een stroomversnelling geraakt.<sup>7, 9-12</sup> Verschillende nieuwe SCS modaliteiten zijn aan het repertoire toegevoegd, waaronder de Burst SCS (Burst-SCS, “bursts” van 500 Hz 40x per seconde gegeven) waveform.<sup>13</sup> In tegenstelling tot Con-SCS, is Burst-SCS een paresthesie-vrije vorm van SCS. Ook laten sommige studies zien dat Burst-SCS een betere pijnverlichting geeft dan Con-SCS, iets wat verklaart zou kunnen worden door het veronderstelde supraspinale werkingsmechanisme van Burst-SCS, welke afwijkt van dat van Con-SCS.<sup>14, 15</sup> Verder is in de loop der jaren ook de locatie van stimulatie verder aangepast, waarbij het plaatsen van de electrode rond het dorsal root ganglion (DRG-SCS, of DRGS) wel de belangrijkste verbetering is (Figuur 1).<sup>16</sup> In een recent uitgevoerde RCT in complex regional pain syndrome (CRPS) en causalgia patiënten verhoogde DRGS het behandelingssucces (gedefinieerd als het percentage patiënten met  $\geq 50\%$  pijnverlichting) van 55.7 naar 81.2% ten opzichte van SCS.<sup>17</sup> Daarnaast is de werkzaamheid van DRGS in PDPN patiënten getoetst in een kleinere, retrospectieve klinische studie, waarbij een gemiddeld pijnverlichtend effect van 64% op de Visual Analogue Scale (VAS) score gerapporteerd werd.<sup>18</sup> Echter, de combinatie van nieuwe stimulatiepatronen (Burst stimulatie) en nieuwe stimulatie locaties (DRGS) is tot op heden niet onderzocht. In lijn met deze observatie zijn voor dit proefschrift 5 onderzoeksvragen gedefinieerd, waarvan er 3 hier behandeld zullen worden:

1. Verschilt het pijnverlichtende effect van Con-DRGS en Burst-DRGS over tijd in een experimenteel diervorm van PDPN?
2. Wat is het effect van Burst-DRGS amplitude op pijnverlichting in een experimenteel diervorm van PDPN?
3. Leidt Con-DRGS tot een afname in intracellulaire gamma-aminoboterzuur (GABA) immunoreactiviteit in DRG cel soma?

### Onderzoeksvraag 1

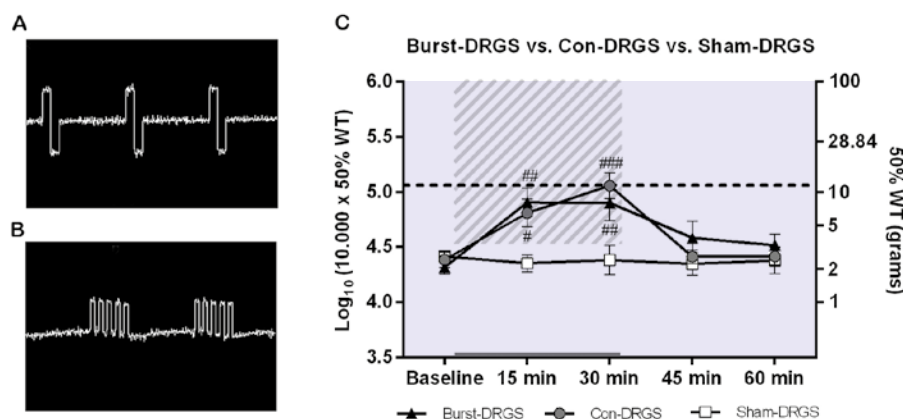
*Verschilt het pijnverlichtende effect van Con-DRGS en Burst-DRGS over tijd in een experimenteel diervorm van PDPN?*

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden, is een experimentele diervorm ontworpen waarin voor de eerste keer het effect van Burst-DRGS getest is in experimentele PDPN, en is vergeleken met Con-DRGS. Hierbij werden ratten eenmalig geïnjecteerd met streptozotocine, een stofje dat de bètacellen in de pancreas vernietigt waardoor de ratten diabetes ontwikkelen. Vervolgens is op baseline, en 4 weken na het induceren van diabetes de mechanische hypersensitiviteit van de achterpoten gemeten doormiddel van Von Frey filamenten. Alleen dieren die diabetes waren én een vooraf gedefinieerde toename in mechanische hypersensitiviteit lieten zien na 4 weken (en dus “pijn” ontwikkelden) werden unitlateraal geïmplant met een custom-made DRGS-electrode op L5. In de dagen na implantatie kregen de ratten vervolgens Con-DRGS (Figuur 2a), Burst-DRGS (Figuur 2b), en Sham-DRGS voor 30 minuten toegediend in een gerandomiseerd, cross-over design.

Zowel Burst-DRGS als Con-DRGS lieten een significante verlaging van de mechanische hypersensitiviteit zien (en dus een toename in de mechanische hypersensitiviteit drempelwaarde in de grafiek) ten opzichte van de pre-stimulatie baseline waarde, en vergeleken met de Sham-DRGS groep (Figuur 2c). Hoewel er geen verschillen waarneembaar waren tussen de Burst-DRGS en Con-DRGS groep wat betreft maximaal pijnverlichtend effect (op 15 en 30 minuten), was er een residueel (aanhoudend)

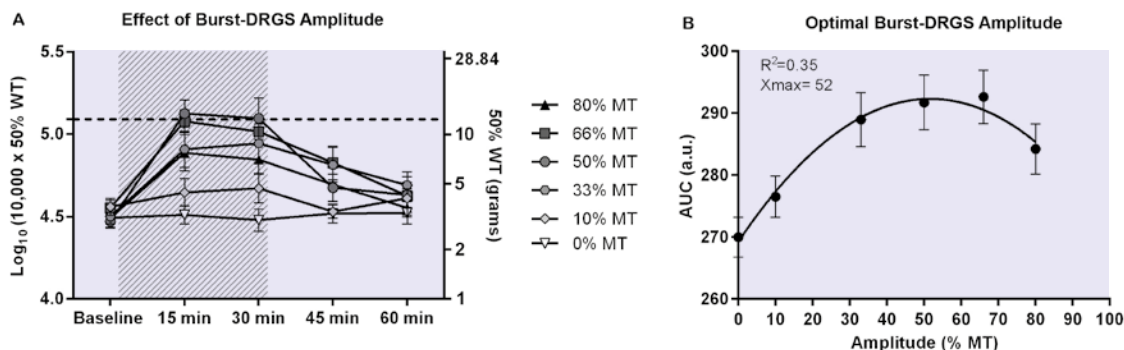
**Figuur 2**

Oscilloscoop output van de Con-DRGS (A) en Burst-DRGS (B) waveform. Het effect van Con-DRGS, Burst-DRGS, en Sham-DRGS op mechanische hypersensitiviteit van de ipsilaterale achterpoot is weergegeven in (C). Stippellijn = de gemiddelde pre-streptozotocine injectie baseline van alle dieren. Grijze vlak = periode van DRGS. #, ##, ###  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$  vergeleken met de Sham-DRGS groep op hetzelfde tijdstip. WT = withdrawal threshold van de ipsilaterale (gestimuleerde) achterpoot. Een lage WT duidt op de aanwezigheid van hypersensitiviteit.



**Figuur 3**

Het effect van Burst-DRGS met verschillende amplitudes op mechanische hypersensitiviteit van de ipsilaterale achterpoot is weergegeven in (A). stippellijn = De gemiddelde pre-streptozotocine baseline van alle dieren. Grijs vlak = periode van Burst-DRGS. Burst-DRGS op 33-80% MT liet een significante reductie in mechanische hypersensitiviteit zien. Non-lineaire regressieanalyse voor de amplitude-area under the curve (AUC) interactie resulteerde in een optimale Burst-DRGS amplitude van  $X_{max} = 52\%$  MT (B). WT = withdrawal threshold van de ipsilaterale achterpoot; MT = motor threshold. Een lage WT duidt op de aanwezigheid van hypersensitiviteit.



effect van stimulatie op de mechanische hypersensitiviteit zichtbaar in de Burst-DRGS groep 15 minuten na het uitzetten van de stimulatie (45 minuten), iets wat niet zichtbaar was in de Con-DRGS groep.

Deze studie is een van de eerste studies die een nieuw DRGS stimulatie patroon test, en de eerste studie die specifiek Burst-DRGS onderzoekt. Na de publicatie van deze studie is er één andere preklinische, en één andere klinische studie gepubliceerd naar het effect van Burst-DRGS in neuropathische pijn.<sup>19,20</sup> Al Kaisy *et al.* Includeerde 32 patiënten welke Con-DRGS of Burst-DRGS ontvingen. Na 18 maanden behaalde 66% van de patiënten succesvolle DRGS behandeling, en maar liefst 78% van deze patiënten verkoos hierbij het Burst protocol.<sup>20</sup> De resultaten van deze onderzoeken lijken erop te wijzen dat Burst-DRGS effectief is in het verlichten van pijn in zowel diervormen als patiënten, met mogelijke bijkomende voordelen in de vorm van afwezigheid van paresthesieën, een residueel effect van de stimulatie na het stopzetten van de stimulatie (dit kan positief zijn voor de batterijduur van de IPG, bijvoorbeeld door het implementeren van microdosing strategieën, zie ook *onderzoeksvraag 2*), en een preferentie voor Burst-DRGS vanuit pijn patiënten.<sup>21,22</sup> Daarnaast kan een verdere titratie van het Burst-DRGS stimulatie patroon ertoe leiden dat deze stimulatievorm verder geoptimaliseerd wordt (zie *onderzoeksvraag 2*).

## Onderzoeksvraag 2

*Wat is het effect van Burst-DRGS amplitude op pijnverlichting in een experimenteel diervorm van PDPN?*

Voorgaande studies in het veld van SCS hebben laten zien dat Burst stimulatie geoptimaliseerd kan worden door het aanpassen van relevante stimulatie parameters, zoals stimulatie amplitude, waarbij de hoeveelheid lading die wordt geleverd aan het zenuwstelsel, wordt gemoduleerd.<sup>23</sup> Daarom hebben we in deze studie onderzocht wat het effect van Burst-DRGS amplitude is op de mechanische hypersensitiviteit ("pijn") van ratten met PDPN. Hierbij is een vergelijkbare opzet gebruikt als in *onderzoeksvraag 1* (streptozotocine injectie om diabetes te induceren, Von

Frey test om mechanische hypersensitiviteit te bepalen). Na het implanteren van de unilaterale L5 DRGS electrode zijn de ratten in de vijf dagen erna vervolgens gestimuleerd met Burst-DRGS voor 30 minuten op verschillende amplitudes (stimulatie intensiteit); 0%, 33%, 50%, 66%, 80% van de motor threshold (MT), wederom gebruikmakende van een gerandomiseerd cross-over design. Hierbij wordt de stimulatie amplitude gerelateerd aan de MT omdat een sensorische threshold, in tegenstelling tot bij de mens, moeilijk, dan niet onmogelijk objectief te bepalen is in de rat.

De resultaten van deze studie lieten zien dat Burst-DRGS met een amplitude van 33-80% MT een significante daling van de mechanische hypersensitiviteit liet zien ("pijnverlichting") gedurende stimulatie, die ook 15 minuten na het uitzetten van de stimulatie nog aanhoudt (Figuur 3a), zoals ook geobserveerd in *onderzoeksvraag 1*. Doormiddel van non-lineaire regressieanalyse werd hierbij een optimale Burst-DRGS-amplitude van 52% MT berekend (Figuur 3b). Eerder onderzoek heeft getracht de sensorische threshold van SCS te bepalen, en heeft deze geschat op ongeveer 50% MT.<sup>24</sup> De geleidelijke afname van de effectiviteit van Burst-DRGS boven het 52% MT optimum is daarom mogelijk te wijden aan de perceptie van sensorische, mogelijk oncomfortabele sensaties in de rat (overstimulatie). Anderzijds is er bij een te lage amplitude, zoals 10% MT, waarschijnlijk sprake van te weinig lading ("charge") die aan het systeem geleverd wordt voor een adequaat pijnverlichtend effect (onderstimulatie).

Hoewel in deze studie geen Con-DRGS groep is meegenomen, weten we ook vanuit de dagelijkse praktijk van SCS dat Burst-SCS effectiever is op lagere amplitudes van 50% MT, vergeleken met Con-SCS (optimale amplitude van 66% MT).<sup>25</sup> De combinatie van een relatief lage optimale Burst-DRGS amplitude (52% MT in onze studie), en het residuele effect dat is waargenomen in de Burst-DRGS groep in zowel *onderzoeksvraag 1* en *2*, zou wel eens belangrijke consequenties kunnen hebben voor de batterijduur van de IPG in het klinisch gebruik van DRGS. Ook in de kliniek zijn reeds de eerste stappen gemaakt om de batterij van de IPG optimaal



te benutten. Zo liet een recentelijk gepubliceerde RCT zien dat Burst-SCS microdosing, een stimulatie paradigma dat berust op het introduceren van stimulatie-UIT fases tussen stimulatie-AAN fases in, even effectief is als het “standaard” continue Burst-SCS stimulatie patroon.<sup>22</sup> Daarnaast laten studies zien dat patiënten die gestimuleerd worden met Burst-SCS vaak lagere, in plaats van hogere amplitudes prefereren, in tegenstelling tot Con-SCS.<sup>26</sup> Het gebruik van zulke gedoseerde Burst-DRGS strategieën dienen in toekomstig onderzoek te worden onderzocht.

### Onderzoeksvraag 3

*Leidt Con-DRGS tot een afname in intracellulaire gamma-aminoboterzuur (GABA) immunoreactiviteit in DRG cel soma?*

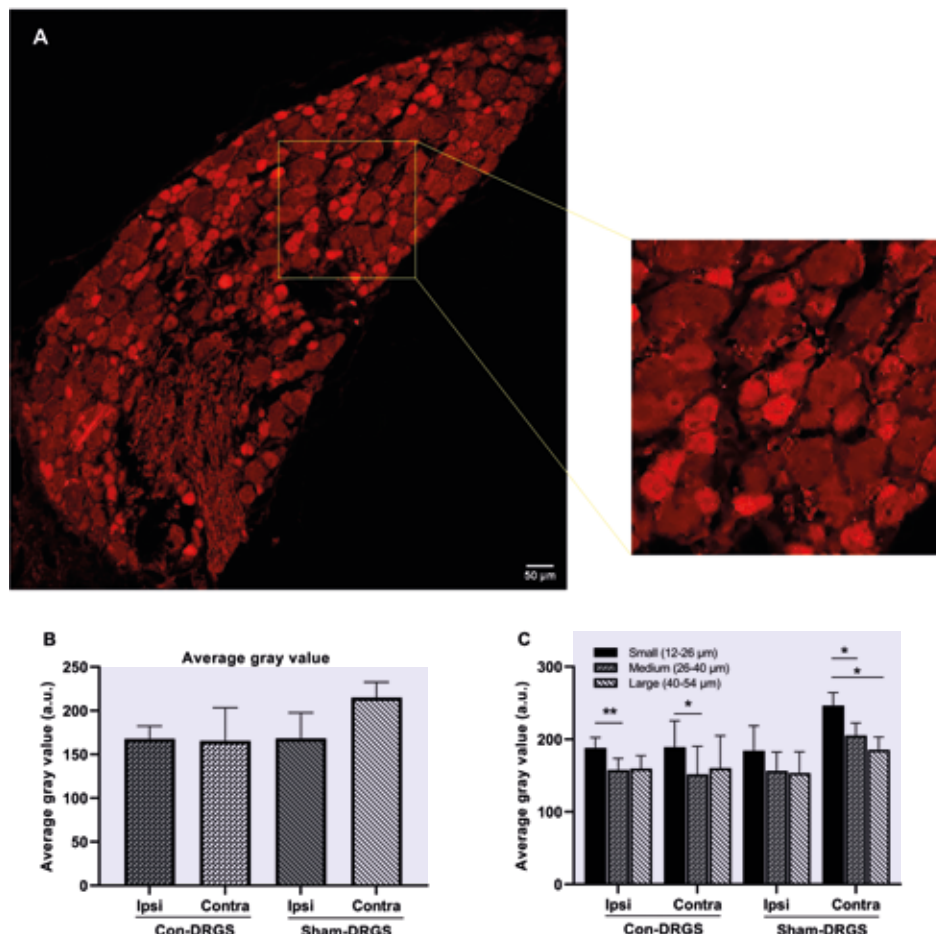
Het is bekend dat de inhibitoire neurotransmitter GABA een belangrijke rol speelt in het onderliggende werkingsmechanisme van SCS, en dat SCS in staat is om de pijnpoort op het niveau van het ruggenmerg te sluiten via het stimuleren van A $\beta$ -vezels en het afgeven van GABA door inhibitoire interneuronen in de dorsale horn van het ruggenmerg.<sup>27-33</sup> DRGS verschilt van SCS in de zin dat DRGS, theoretisch gezien, in staat is om de soma van alle sen-

sorische vezels (A $\beta$ , A $\delta$ , C-vezels) te prikkelen. Hoewel het dus in theorie mogelijk is dat DRGS, net zoals SCS, A $\beta$ -vezels stimuleert en een afgifte van GABA in de dorsale horn van het ruggenmerg teweegbrengt, heeft een recente studie binnen onze groep aangetoond dat dit niet het geval is.<sup>34</sup> Echter liet een recente studie van Du en collega's zien dat er zich een uitgebreid GABAerge netwerk bevindt in het DRG zelf, en dat DRG soma *zelf* GABA kunnen afgeven na depolarisatie.<sup>35</sup> Op basis hiervan hebben we onderzocht of Con-DRGS afhankelijk is van het afgeven van GABA door DRG soma zelf in een ratmodel van PDPN. Hiertoe hebben we ratten met PDPN geïmplaneerd met een unilaterale DRGS electrode, en vervolgens voor 30 minuten gestimuleerd met Con-DRGS of Sham-DRG. Daarna zijn de DRG's van deze ratten verzameld, en immunohistochemisch aangekleurd met een antilichaam tegen de neurotransmitter GABA (Figuur 4a).

Op basis van deze studie waren er geen verschillen waarneembaar in de hoeveelheid GABA tussen de Con-DRGS en Sham-DRGS groep, evenals tussen de ipsilaterale (gestimuleerde) en contralaterale (niet gestimuleerde) DRG's (Figuur 4b). Ook wanneer we de cellen scheiden op basis

**Figuur 4**

(A) Representatieve foto van de anti-GABA immunohistochemische kleuring. Opvallend zijn de verschillen in kleuringsintensiteit tussen de soma met een grote en kleine diameter. (B) Geen verschillen waren waarneembaar in de hoeveelheid GABA tussen de Con-DRGS en Sham-DRGS groep, evenals tussen de ipsilaterale (gestimuleerde) en contralaterale (niet gestimuleerde) DRG's. (C) Ook wanneer de cellen gescheiden worden op basis van grootte (C-type soma 12-26  $\mu$ m; A $\delta$ -type soma 26-40  $\mu$ m; A $\beta$ -type soma 40-54  $\mu$ m), waren er geen verschillen zichtbaar tussen Con-DRGS en Sham-DRGS behandelde dieren, alsmede tussen ipsi- en contralaterale DRG's. Wel was duidelijk dat GABA zich met name bevond in de kleinere, C-type soma.



van grootte (C-type soma 12-26  $\mu\text{m}$ ; A $\delta$ -type soma 26-40  $\mu\text{m}$ ; A $\beta$ -type soma 40-54  $\mu\text{m}$ ), waren er geen verschillen zichtbaar tussen Con-DRGS en Sham-DRGS behandelde dieren, alsmede tussen ipsi- en contralaterale DRG's. Wel was duidelijk dat GABA zich met name bevond in de kleinere, C-type soma, wat een mogelijk belangrijke rol voor GABA in C-vezel gemedieerde pijn suggereert (Figuur 4c).

Hieruit concluderen we dat Con-DRGS waarschijnlijk niet werkt via een lokaal, GABAerge netwerk in het DRG zelf. Hoewel het in theorie mogelijk is dat andere DRG stimulatie patronen, zoals Burst-DRGS, wél werken via GABAerge werkingsmechanismen, dienen vooral ook andere werkingsmechanismen in de toekomst overwogen en onderzocht te worden.

### Conclusie/Toekomstperspectief

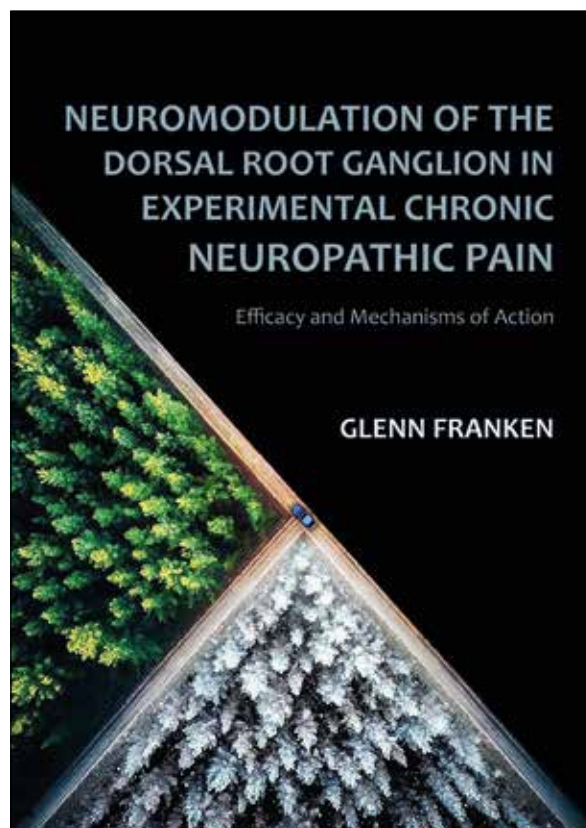
Op basis van het onderzoek uit dit proefschrift kan worden geconcludeerd dat zowel Con-DRGS als Burst-DRGS effectief zijn in het verlichten van chronisch neuropathische pijn in een diervorm van PDPN. Ook is er bij Burst-DRGS sprake van een residueel effect na het uitzetten van de stimulatie (*onderzoeksvraag 1*). Daarnaast hebben we de optimale stimulatie amplitude van Burst-DRGS kunnen titreren tot 52% van de motor threshold (*onderzoeksvraag 2*) in dit zelfde ratmodel. Het combineren van deze twee bevindingen kunnen belangrijke implicaties hebben voor het gebruik en de effectiviteit van Burst-DRGS in de klinische setting, alsmede de batterijduur van de IPG. Ook is aangetoond dat Con-DRGS niet werkt via het afgeven van de neurotransmitter GABA vanuit DRG cel soma (*onderzoeksvraag 3*). Toekomstige, fundamentele studies zijn nodig om de werkingsmechanismen van DRGS verder te ontrafelen. Daarnaast is ook aanvullend translationeel onderzoek vereist naar de effectiviteit van nieuwe DRGS paradigma's, zoals Burst-DRGS.

#### Wat is al bekend?

- Neuromodulatie technieken zoals SCS en DRGS zijn in staat om pijn te verlichten in neuropathische pijn patiënten (waaronder PDPN-patiënten) die niet reageren op de standaard behandelmethoden.
- Het introduceren van nieuwe stimulatie paradigma's (zoals Burst stimulatie) en nieuwe locaties van stimulatie (DRGS) hebben de potentie om Con-SCS te verbeteren.

#### Wat voegt dit proefschrift toe?

- Dit proefschrift laat voor de eerste keer zien dat Burst-DRGS effectief is in het verminderen van pijngedrag in een experimenteel diervorm voor PDPN.
- Hierbij is er sprake van een residueel effect van Burst-DRGS na het uitzetten van de stimulatie, iets wat niet het geval is bij Con-DRGS.
- De effectiviteit van Burst-DRGS kan worden verbeterd door relevante stimulatieparameters, zoals amplitude, aan te passen.
- Gecombineerd kunnen deze bevindingen belangrijke implicaties hebben voor het gebruik van (Burst-) DRGS in de kliniek, alsmede de batterijduur van de IPG.
- Con-DRGS werkt niet via GABA afgifte vanuit de cel soma in het DRG zelf. Op basis hiervan kan worden gezocht naar andere, alternatieve, werkingsmechanismen voor DRGS.



### Correspondentieadres

Dr. G. Franken  
Maastricht University Medical Center+ (MUMC+)  
Afdeling Anesthesiologie en Pijnbestrijding  
School for Mental Health and Neuroscience (MHeNs)  
6229ER, Maastricht, Nederland  
E-mail: g.franken@maastrichtuniversity.nl

### Literatuur

1. International Association for the Study of Pain (Retrieved 9 June 2016).
2. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*. 2006; 52(1):77-92.
3. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(7):1518-22.
4. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(2):162-73.
5. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*. 1967; 46(4):489-91.
6. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965; 150(3699):971-9.
7. Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, van Dongen RT, et al. Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014; 37(11):3016-24.
8. van Beek M, Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, et al. Sustained Treatment Effect of Spinal Cord Stimulation in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: 24-Month Follow-up of a Prospective Two-Center Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2015; 38(9):e132-4.
9. de Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJ, Duyvendak W, Vesper J, et al. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *Pain*. 2014; 155(11):2426-31.

10. Kramer J, Liem L, Russo M, Smet I, Van Buyten JP, Huygen F. Lack of body positional effects on paresthesias when stimulating the dorsal root ganglion (DRG) in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation*. 2015; 18(1):50-7; discussion 7.
11. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery*. 2008; 63(4):762-70; discussion 70.
12. North RB, Kumar K, Wallace MS, Henderson JM, Shipley J, Hernandez J, et al. Spinal cord stimulation versus re-operation in patients with failed back surgery syndrome: an international multicenter randomized controlled trial (EVIDENCE study). *Neuromodulation*. 2011; 14(4):330-5; discussion 5-6.
13. De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, van der Loos E, Menovsky T. Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression. *Neurosurgery*. 2010; 66(5):986-90.
14. De Ridder D, Lenders MW, De Vos CC, Dijkstra-Scholten C, Wolters R, Vancamp T, et al. A 2-center comparative study on tonic versus burst spinal cord stimulation: amount of responders and amount of pain suppression. *Clin J Pain*. 2015; 31(5):433-7.
15. De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S. Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg*. 2013; 80(5):642-9 e1.
16. Liem L, Russo M, Huygen FJ, Van Buyten JP, Smet I, Verrills P, et al. A multicenter, prospective trial to assess the safety and performance of the spinal modulation dorsal root ganglion neurostimulator system in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation*. 2013; 16(5):471-82; discussion 82.
17. Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdelfan K, Grigsby E, et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain*. 2017; 158(4):669-81.
18. Eldabe S, Espinet A, Wahlstedt A, Kang P, Liem L, Patel NK, et al. Retrospective Case Series on the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy With Dorsal Root Ganglion Stimulation. *Neuromodulation*. 2018.
19. Yu G, Segel I, Tran H, Park HJ, Ross E, Hogan QH, et al. Analgesic Effects of Tonic and Burst Dorsal Root Ganglion Stimulation in Rats With Painful Tibial Nerve Injury. *Neuromodulation*. 2021.
20. Al-Kaisy A, Royds J, Costanzi M, Racz G, Wesley S, Palmisani S, et al. Effectiveness of "Transgrade" Epidural Technique for Dorsal Root Ganglion Stimulation. A Retrospective, Single-Center, Case Series for Chronic Focal Neuropathic Pain. *Pain Physician*. 2019; 22(6):601-11.
21. Saber M SD, Tessmer J, Khan Z, Kent A, Robinson M, Hogan Q, Pawela C. Rat fMRI brain responses to noxious stimulation during tonic, burst, and burst-microdosing spinal cord stimulation. Poster, International Neuromodulation Society 2019.
22. Vesper J, Slotty P, Schu S, Poeggel-Kraemer K, Littges H, Van Looy P, et al. Burst SCS Microdosing Is as Efficacious as Standard Burst SCS in Treating Chronic Back and Leg Pain: Results From a Randomized Controlled Trial. *Neuromodulation*. 2019; 22(2):190-3.
23. Crosby ND, Goodman Keiser MD, Smith JR, Zeeman ME, Winkelstein BA. Stimulation parameters define the effectiveness of burst spinal cord stimulation in a rat model of neuropathic pain. *Neuromodulation*. 2015; 18(1):1-8; discussion
24. Song Z, Viisanen H, Meyerson BA, Pertovaara A, Linderöth B. Efficacy of kilohertz-frequency and conventional spinal cord stimulation in rat models of different pain conditions. *Neuromodulation*. 2014; 17(3):226-34; discussion 34-5.
25. Meuwissen KPV, Gu JW, Zhang TC, Joosten EAJ. Conventional-SCS vs. Burst-SCS and the Behavioral Effect on Mechanical Hypersensitivity in a Rat Model of Chronic Neuropathic Pain: Effect of Amplitude. *Neuromodulation*. 2018; 21(1):19-30.
26. Leong SL, De Ridder D, Deer T, Vanneste S. Potential Therapeutic Effect of Low Amplitude Burst Spinal Cord Stimulation on Pain. *Neuromodulation*. 2021; 24(3):574-80.
27. Cui JG, Meyerson BA, Sollevi A, Linderöth B. Effect of spinal cord stimulation on tactile hypersensitivity in mononeuropathic rats is potentiated by simultaneous GABA(B) and adenosine receptor activation. *Neurosci Lett*. 1998; 247(2-3):183-6.
28. Cui JG, O'Connor WT, Ungerstedt U, Linderöth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain*. 1997; 73(1):87-95.
29. Janssen SP, Gerard S, Raijmakers ME, Truin M, Van Kleef M, Joosten EA. Decreased intracellular GABA levels contribute to spinal cord stimulation-induced analgesia in rats suffering from painful peripheral neuropathy: the role of KCC2 and GABA(A) receptor-mediated inhibition. *Neurochem Int*. 2012; 60(1):21-30.
30. Lind G, Schechtmann G, Winter J, Meyerson BA, Linderöth B. Baclofen-enhanced spinal cord stimulation and intrathecal baclofen alone for neuropathic pain: Long-term outcome of a pilot study. *Eur J Pain*. 2008; 12(1):132-6.
31. Linderöth B, Stiller CO, Gunasekera L, O'Connor WT, Ungerstedt U, Brodin E. Gamma-aminobutyric acid is released in the dorsal horn by electrical spinal cord stimulation: an in vivo microdialysis study in the rat. *Neurosurgery*. 1994; 34(3):484-8; discussion 8-9.
32. Meuwissen KPV, de Vries LE, Gu JW, Zhang TC, Joosten EAJ. Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation Both Activate Spinal GABAergic Mechanisms to Attenuate Pain in a Rat Model of Chronic Neuropathic Pain. *Pain Pract*. 2020; 20(1):75-87.
33. Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderöth B. Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery*. 1996; 39(2):367-74; discussion 74-5.
34. Koetsier E, Franken G, Debets J, Heijmans L, van Kuijk SMJ, Linderöth B, et al. Mechanism of dorsal root ganglion stimulation for pain relief in painful diabetic polyneuropathy is not dependent on GABA release in the dorsal horn of the spinal cord. *CNS Neurosci Ther*. 2020; 26(1):136-43.
35. Du X, Hao H, Yang Y, Huang S, Wang C, Gigout S, et al. Local GABAergic signaling within sensory ganglia controls peripheral nociceptive transmission. *J Clin Invest*. 2017; 127(5):1741-56.

# Het gewricht voorbij: meten en behandelen van sensitisatie in patiënten die een totale knie- of heup vervanging ondergaan

Dr. W. Rienstra<sup>1</sup>

## Samenvatting

Artrose is een van de meest voorkomende oorzaken van pijn. Waarom en hoe artrose leidt tot zoveel pijn bij sommige mensen is nog steeds niet helemaal duidelijk. Bij een aantal mensen gaat de pijn zelfs niet helemaal weg na een heup- of knie vervanging. Deze pijn is een multifactorieel proces met veel verschillende onderdelen, waaronder een verhoogde pijngevoeligheid van de zenuwen en hersenen, oftewel sensitisatie.

Het doel van dit proefschrift was om de meting van kenmerken van sensitisatie bij mensen met heup- of knieartrose te onderzoeken. Hiervoor hebben we een Nederlandse versie gemaakt van een betrouwbare en representatieve vragenlijst voor tekenen van sensitisatie, speciaal gericht op patiënten met heup- of knieartrose. Daarnaast hebben we onderzocht of gerichte behandeling van sensitisatie iets doet op de restpijn na een heup- of knie vervanging. De behandeling bestond uit duloxetine, een pijnstiller die werkt op de pijnverwerking van de hersenen. Er werd geen effect gevonden van de behandeling met duloxetine op de hoeveelheid pijn die overbleef bij patiënten na een totale heup- of knie vervanging. Wel kwamen we erachter dat de vragenlijst waarmee we de pijn na heup- of knie vervanging hebben gemeten goed was in het meten van verandering over de tijd. Ook kwamen we erachter dat na een heup- of knie vervanging de beleving van pijn bij patiënten verandert, een soort response shift. Response shift is een fenomeen dat optreedt bij gebruik van vragenlijsten in longitudinaal onderzoek. Over de tijd zorgen verschillende cognitieve, psychologische mechanismen voor subtiele veranderingen in de wijze waarop patiënten hun gezondheid ervaren en dit beïnvloedt hoe zij vragen interpreteren en beantwoorden. Dit is belangrijk om in toekomstige studies die pijn na heup- of knie vervanging onderzoeken, mee rekening te houden.

## Abstract

Osteoarthritis is one of the most common causes of pain. Why and how osteoarthritis leads to so much pain in some people is still not fully understood. In a number of people, the pain does not even go away after a hip or knee replacement. This kind of pain is a multifactorial process involving many different factors, including increased pain sensitivity of the nerves and brain. This is called sensitization.

The aim of this thesis was to investigate the measurement of signs of sensitization in people with hip or knee osteoarthritis. For this we have created a Dutch version of a reliable and representative questionnaire for signs of sensitization, specifically for patients with hip or knee osteoarthritis. In addition, we investigated whether targeted treatment of sensitization reduces the pain after a hip or knee replacement. The treatment consisted of duloxetine, a pain reliever that works on the brain's processing of pain. No effect of duloxetine treatment was found on the amount of pain remaining in patients after total hip or knee replacement. We did find that the questionnaire used to measure pain after hip or knee replacement was good at measuring change over time. We also found that after a hip or knee replacement, patients' perception of pain changes, due to response shift. Response

shift is a phenomenon that occurs when using patient reported outcomes in longitudinal research. Over time, different cognitive psychological mechanisms cause subtle changes in the way patients perceive their health status and this influences how they interpret and respond to questions. This is important to consider in future studies examining pain after hip or knee replacement.

## Inleiding

Artrose is wereldwijd een van de meest voorkomende oorzaken van pijn, invaliditeit en verlies van kwaliteit van leven.<sup>1</sup> In het afgelopen decennium zijn belangrijke nieuwe inzichten naar voren gekomen in de etiologie van pijn, het belangrijkste symptoom van artrose.<sup>2-6</sup> Dit heeft geleid tot een her-evaluatie van de behandeling van artrose, nieuwe behandelingsopties, de rol van sensitisatie bij artrose, de timing van invasieve behandeling en het afstemmen van de behandeling op de individuele patiënt.<sup>2,3,5-7</sup>

## Pijnmechanismen bij artrose

Een goed begrip van de mechanismen waarmee de structurele pathologie van artrose pijn veroorzaakt is van het grootste belang voor een effectieve behandeling. Helaas is de etiologie van pijn bij artrose nog steeds niet geheel opgehelderd.<sup>3</sup> Het is aangetoond dat het een complex en multifactorieel proces is waarbij zowel intra- als extra-articulaire factoren betrokken zijn die in een biopsychosociale context kunnen worden beschouwd.<sup>1</sup> De discrepantie tussen de ernst van radiologische tekenen van structurele pathologie en de ernst van pijn illustreert dat de traditionele kenmerken van gewrichtsspleetvernauwing, subchondrale sclerose en cysten, en osteofyten weinig verklaring geven voor de pijn. Sommige mensen vertonen duidelijke tekenen van artrose op röntgenfoto's, maar ervaren weinig pijn, terwijl anderen veel pijn ervaren, maar slechts kleine tekenen van structurele verandering vertonen op röntgenfoto's.<sup>3,7-9</sup>

Na verloop van tijd verandert de pijn bij artrose typisch van intermitterende belastingsafhankelijke naar meer constante pijn.<sup>1,10</sup> Eerdere studies hebben de innervatie van de verschillende structuren in en rond het kniegewricht hiervoor onderzocht.<sup>11</sup> Kraakbeen, dat a-vasculair en a-neuraal is, is geen waarschijnlijke bron van pijn, vooral niet in de vroege stadia van artrose. Daarentegen zijn het subchondrale bot, het periosteum, de ligamenten, het infrapatellaire vetkussentje, de periarticulaire spieren, het buitenste deel van de meniscus, het synovium en het gewrichtskapsel allemaal rijkelijk geïnnerveerd en daarom een meer waarschijnlijke bron van pijn.<sup>7,11,12</sup> MRI-onderzoeken hebben beenmerglaesies in het subchondrale bot, synovitis en effusies gevonden als bronnen van pijn bij artrose die verband houden met de ernst van de pijn.<sup>13-16</sup> Toch kan de ernst van artrosepijn niet volledig

1. Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling Revalidatiegeneeskunde



worden verklaard vanuit een puur nociceptieve benadering bij alle patiënten.<sup>1,3,4</sup>

## Sensitisatie

Tallose studies geven aan dat nociplastische mechanismen een belangrijke rol spelen in de etiologie van artrosepijn. Het is aangetoond dat bij gevorderde artrose neurovasculaire invasie de osteochondrale overgang verstoort.<sup>5,17</sup> Dit leidt tot verhoogde expressie van zenuwgroeifactor en groei van sensorische zenuwen in de osteochondrale overgang. Bovendien verlaagt weefselbeschadiging en/of ontsteking de excitatiedrempel en verhoogt het de responsiviteit van perifere nociceptoren, wat leidt tot sensitisatie van het perifere zenuwstelsel.<sup>1,7,15</sup> Er zijn zelfs aanwijzingen in preklinische studies dat de perifere somatosensorische zenuwen zelf worden beschadigd door het artroseproces, vooral bij meer progressieve artrose.<sup>5</sup> Dit leidt tot symptomen die overeenkomen met neuropathische pijn zoals bijvoorbeeld hyperalgesie en allodynie. Ook negatieve symptomen van zenuwschade, namelijk aantasting van de gewrichtsproprioceptie, wordt gezien bij patiënten met artrose van de knie, wat verder wijst op daadwerkelijke zenuwbeschadiging.<sup>5</sup>

Verhoogde nociceptor-activiteit zoals hierboven beschreven kan leiden tot centrale sensitisatie, waardoor de pijnervaring nog verder wordt uitgebreid.<sup>1,7,15</sup> Er zijn een aantal veranderingen in het centrale zenuwstelsel beschreven. Transmissie-neuronen in de dorsale hoorn van het ruggenmerg reageren in toenemende mate op perifere input. Dit leidt tot een verlaging van de drempel voor mechanisch geïnduceerde pijn en een uitbreiding van het receptieve veld van deze neuron, wat leidt tot ruimtelijke en temporele summatie en het gevoel van uitstralende pijn waardoor de pijn zich verspreidt. In de hersenen vertoont het peri-aqueductale grijs (PAG) verhoogde activiteitsniveau's bij heupartrosepatiënten met tekenen van centrale sensitisatie. De PAG verbindt het limbische systeem met het ruggenmerg en moduleert daardoor remmende, dalende controleroutes.<sup>5,18</sup> Wanneer centrale sensitisatie is vastgesteld, kan deze zichzelf handhaven door een laag niveau van pijnlijke mechanische stimuli en niet-pijnlijke mechanische perifere input. Dit kan uiteindelijk leiden tot secundaire hyperalgesie, waarbij verhoogde sensitiviteit gevoeligheid voor mechanische prikkels ontwikkelt zich buiten het artrotische gewricht. Afgezien van klinische observatiestudies van de bovengenoemde verschijnselen, hebben verschillende experimentele neurofysiologische studies ondersteunende bevindingen voor de invloed van centrale sensitisatie bij artrosepijn.<sup>1,10,25-29,15,18-24</sup>

Rond de 19% van de patiënten met heupartrose en 19-37% van de patiënten met artrose van de knie ervaren neuropathische symptomen die wijzen op sensitisatie, in het bijzonder allodynie, hyperalgesie, maar ook spontane pijn en temporele summatie zijn beschreven.<sup>5,10,30-34</sup> Sensitisatie is sterk geassocieerd met de ernst van de pijn bij artrose van de knie, invaliditeit, slechte kwaliteit van leven en geassocieerd met synovitis en gewrichtseffusie. Sensitisatie is niet geassocieerd met radiografische ernst van artrose.<sup>3,4,8,9,32,35,36</sup>

## Sensitisatie meten bij artrose

De omschrijving van het fenomeen sensitisatie die in dit proefschrift werd gehanteerd was een toegenomen res-

ponsiviteit of gevoeligheid van het perifere en centrale zenuwstelsel. Hierbij kan disfunctioneren van de endogene pijninhiberende systemen een rol spelen. Momenteel ontbreekt een gouden standaard voor het meten van sensitisatie.<sup>1,7,37-39</sup> In de literatuur over meetinstrumenten voor sensitisatie kan onderscheid worden gemaakt tussen uitgebreide protocollen voor lichamelijk onderzoek van neuropathische symptomen (zoals Quantitative Sensory Testing, QST) versus vragenlijsten. Terwijl het eerste wordt beschouwd als een meer 'objectief' meetinstrument, kan het laatste een betere weergave vormen van de werkelijke ervaring van de patiënt. De subjectieve pijnbeleving van een patiënt wordt immers beïnvloed door andere biopsychosociale factoren dan de directe stimulatie van nociceptoren.<sup>4,24,28,37-39</sup> Bovendien zijn uitgebreide QST en klinische beoordeling door getrainde personen alleen toepasbaar in klinische (of poliklinische) instellingen, vragenlijsten zijn beter toepasbaar in de ambulante setting.

Er zijn verschillende vragenlijsten beschikbaar om onderscheid te maken tussen neuropathische en nociceptieve pijnsymptomen. Deze vragenlijsten hebben echter betrekking op algemene pijn van overwegend neuropathische oorsprong door welke oorzaak dan ook, ofwel ze zijn ontwikkeld voor specifieke andere diagnosegroepen. Pijn bij artrosepatiënten is waarschijnlijk niet puur nociplastisch of nociceptief en is waarschijnlijk een meer gemengd pijnprofiel. Daarom moet de validiteit van deze vragenlijsten opnieuw worden geëvalueerd wanneer ze specifiek zullen worden toegepast op de artrose-patiëntenpopulatie. Voor zover wij weten, is de PainDETECT Questionnaire (PDQ) de enige vragenlijst die is aangepast om gewrichtsspecifieke neuropathische symptomen te beoordelen, maar hier werd alleen valideringsonderzoek gedaan bij patiënten met artrose van de knie.<sup>34</sup> Er is geen geldig hulpmiddel beschikbaar voor heupartrosepatiënten.

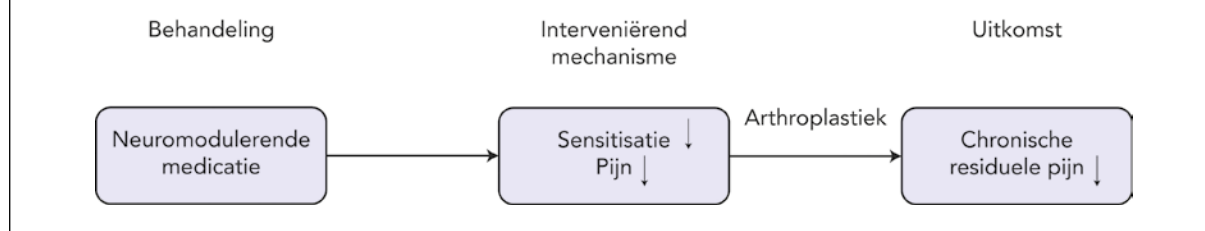
## Behandeling van sensitisatie bij artrose

Zodra we een valide en betrouwbaar hulpmiddel hebben om de subgroep van artrosepatiënten te identificeren waarin sensitisatie aanwezig is, kunnen we deze patiënten mogelijk aanvullende behandelingsopties bieden. De conventionele pijnbehandeling bij artrose, bijvoorbeeld paracetamol en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), pakt immers niet de nociplastische processen aan die gepaard gaan met sensitisatie.<sup>1,4,5</sup> Dit zou de reden kunnen zijn waarom conventionele pijnbehandeling een beperkt effect heeft in een subgroep van artrosepatiënten.<sup>4,5</sup> Neuromodulerende medicatie, zoals duloxetine, beïnvloeden het centrale sensitisatieproces, in het bijzonder de remmende dalende controleroutes. Daarom lijken artrosepatiënten met tekenen van sensitisatie baat te hebben bij aanvullende behandeling met neuromodulerende medicatie naast conventionele conservatieve behandeling.<sup>43-48</sup>

Een ander belangrijk aspect van de behandeling van sensitisatie bij artrosepatiënten is in de context van de chirurgie. Hoewel totale knie- en heupartroplastiek (TKA/THA) als zeer succesvol wordt beschouwd bij patiënten met ernstige artrose, ervaart een aanzienlijk aantal patiënten restpijn na TKA en THA.<sup>49,50</sup> Tot 23% van de patiënten na THP en tot 34% na TKA ervaart chronische restpijn wat leidt tot afnemende patiënttevredenheid, functioneren en

**Figuur 1**

Schematische presentatie van de mogelijke relatie tussen neuromodulerende medicatie en chronische restpijn.



kwaliteit van leven.<sup>1,5,57-60,62,51-56</sup> Sensitisatie is een van de belangrijkste risicofactoren voor een slechte uitkomst na totale gewrichtsprothese, vooral het risico op chronische restpijn.<sup>5,7,9,19,29,52,54,61</sup> Aangezien sensitisatie bij artrose een belangrijke risicofactor is voor het ontstaan van chronische restpijn na TKA/THA is het aannemelijk dat gerichte behandeling gericht op de sensitisatie voorafgaand aan de operatie (het risico op) chronische restpijn vermindert (zie Figuur 1).

### Longitudinaal onderzoek, responsiviteit en interpreteerbaarheid

Longitudinale studies vormen een belangrijk onderdeel van klinisch onderzoek naar pijn bij artrose, bijvoorbeeld om de progressie van de ziekte in de tijd te beoordelen en om de effecten van verschillende behandelingen te beoordelen. Voor de evaluatie van verandering in de tijd is het essentieel om de responsiviteit en interpreteerbaarheid van de gebruikte meetinstrumenten te kennen. COSMIN (Consensus based Standards for the selection of health Measurement INstruments) definieert responsiviteit als 'het vermogen van een instrument om in de loop van de tijd veranderingen in het te meten construct te detecteren', en interpreteerbaarheid als 'de mate waarin men kwalitatieve betekenis kan toekennen aan de kwantitatieve verandering van een instrument'.<sup>41</sup> Interpreteerbaarheid is niet zozeer een meeteigenschap van een instrument, maar is van het grootste belang voor de toepassing van het instrument in klinisch onderzoek. Voorheen werd responsiviteit vaak uitgedrukt in effectgroottes (Effect Size, ES) en gestandaardiseerde responsgemiddelden (Standardized Response Means, SRM) na verschillende interventies. Volgens de COSMIN-criteria leveren ES en SRM echter zeer beperkt bewijs voor responsiviteit. In feite worden deze als ongepaste maatstaven voor responsiviteit beschouwd, omdat ze de omvang van de verandering uitdrukken (bijvoorbeeld na een operatie), maar niet of de verandering valide is.<sup>41</sup> COSMIN beveelt methoden aan voor het beoordelen van de responsiviteit die vergelijkbaar zijn met die voor het beoordelen van validiteit, gebruik makend van gouden standaarden of ankervragen voor de criteriumvaliditeit en hypothesen voor de constructvaliditeit om van de verandering in scores te beoordelen.<sup>41</sup>

### Doel en opzet van dit proefschrift

Het algemene doel van dit proefschrift is om het meten van neuropathische symptomen als uiting van sensitisatie middels een vragenlijst bij heup- en knieartrose verder te onderzoeken, en om de effecten van gerichte behandeling van gesensitiseerde artrosepatiënten op de lange termijn uitkomst na TKA/THA te onderzoeken.

**Deel één** van dit proefschrift richt zich op het verkrijgen van een betrouwbaar en valide screeningsinstrument voor neuropathische symptomen specifiek voor patiënten met knie- of heupartrose, inclusief vertaling en interculturele aanpassing van de mPDQ aan de Nederlandse taal en aanpassing voor patiënten met heupartrose.

**Deel twee** van dit proefschrift onderzoekt het effect van preoperatieve behandeling van sensitisatie op postoperatieve chronische restpijn na TKA/THA middels een Randomized Controlled Trial, de Duloxetine in OsteoArthritis studie (DOA-studie). Het geeft pragmatische inzichten door middel van gerichte behandeling met duloxetine in een verrijkte studiepopulatie van artrosepatiënten met tekenen van sensitisatie.

**Deel drie** gaat dieper in op de responsiviteit en interpreteerbaarheid van het primaire meetinstrument dat in de DOA-studie is gebruikt, de pijn-subschalen van de Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) en de Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS).

### Bevindingen in Deel 1

De Engelstalige gemodificeerde painDETECT Vragenlijst (mPDQ) is vertaald en aangepast voor Nederlandse patiënten met heup- of knieartrose (zie Figuur 2). De mPDQ-NL bestaat uit 12 items over neuropathische pijnklachten in of rond de linker- of rechterknie of heup. Het eerste item beoordeelt de aanwezigheid van uitstraling van de pijn met behulp van een lichaamskaart. Het tweede item beoordeelt het pijnpatroon, waarbij patiënten moeten kiezen tussen vier figuren die verschillende pijnpatronen laten zien. De volgende zeven items beslaan kwalitatieve aspecten van de pijn op een 6-punts Likertschaal, waarbij 1 staat voor "nooit" en 5 voor "zeer sterk". Deze items beoordelen respectievelijk een *brandend gevoel*, *tintelend of prikkend gevoel*, *pijn bij lichte aanraking*, *plotselinge pijn aanval*, *pijn bij koude of warme stimulus*, *gevoelloosheid* en *pijn bij lichte druk*. Er is een betrouwbaarheidsstudie verricht onder 278 patiënten met heup- of knieartrose. Interne consistentie, test-hertest-betrouwbaarheid, en vloer- en plafondeffecten werden beoordeeld. De patiëntengroep werd gevormd door patiënten die in het Martiniziekenhuis Groningen of het UMCG de polikliniek Orthopedie bezochten i.v.m. artroseklachten van knie of heup. In totaal werden 278 patiënten geïncludeerd in de betrouwbaarheidsstudie en 123 patiënten in de test-hertest-analyse. De Nederlandse aangepaste painDETECT-vragenlijst laat een goede interne consistentie (Cronbach's  $\alpha = 0.77$ ) en kleine relatieve meetfouten zien, weergegeven door een goede intra-klasse correlatiecoëfficiënt van 0.90. Absolute meetfouten, weergegeven door de standaard meetfout, was acceptabel (2.6 voor de totaalscore, op de individuele items variërend van 0.5-0.9). Er kan echter een meetbias aan-

**Figuur 2**  
De mPDQ vragenlijst

### Modified painDETECT

We hebben gemerkt dat mensen verschillende woorden gebruiken om verschillende soorten van pijn bij artrose te beschrijven. Naast pijn beschrijven sommige mensen vervelende klachten zoals zeurende pijn, stijfheid en zelfs tintelingen rondom hun gewrichten. Vanaf nu gebruiken we simpelweg het woord "pijn" voor alle vervelende klachten.

Deze vragenlijst vraagt naar klachten van artrose van de heup. We zullen hier vragen naar klachten in rust, niet naar uw klachten tijdens lichamelijke activiteit. De gegeven beschrijvingen kunnen, maar hoeven niet overeen te komen met uw "pijn", ongeacht hoe ernstig deze is. Laat alstublieft geen enkele vraag onbeantwoord, zodat we zeker kunnen zijn over uw symptomen.

De vragenlijst is opgedeeld in 2 delen. Deel 1 vraagt naar uw RECHTER heup. Deel 2 vraagt naar uw LINKER heup.

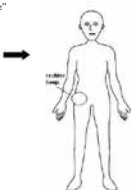
#### Deel 1: RECHTER HEUP

Denk u alstublieft ALLEEN aan uw RECHTER HEUP wanneer u de volgende vragen beantwoordt.

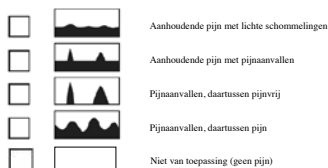
1. Straalde de "pijn" van uw RECHTER heup naar boven of naar beneden uit over uw RECHTER been in de AFGELOPEN WEEK?  
(Vink (✓) hieronder JA of NEE aan)

JA ☐ Zo "JA", **markeer** alstublieft de "pijnlijke" gebieden van uw RECHTER heup op het hiernaast staande plaatje

NEE ☐ Als u "NEE" heeft aangevinkt, ga dan op de volgende bladzijde verder met Vraag 2.



2. Kruis één afbeelding aan die het verloop van de "pijn" aan uw RECHTER heup in de AFGELOPEN WEEK het beste weergeeft: (Vink (✓) één hokje aan die het beste bij uw pijn past)



3. Kies alstublieft het antwoord dat het beste de aard van de "pijn" aan uw RECHTER heup in de AFGELOPEN WEEK beschrijft. Denk eraan dat we het woord 'pijn' gebruiken voor alle vervelende klachten die u zou kunnen beschrijven als pijn. **Laat u alstublieft geen vragen onbeantwoord.**

(Vink (✓) één hokje aan die het beste bij uw klacht past)

|                                                                                                                                        | Nooit                    | Vrijwel niet             | Licht                    | Matig                    | Sterk                    | Zeer Sterk               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a. Hebt u last van een <b>brandend</b> gevoel (bijvoorbeeld als van brandnetels) in of rondom uw RECHTER heup?                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b. Hebt u een <b>kriebelend</b> of <b>prickelend</b> gevoel in het pijnlijke gebied van uw RECHTER heup (zoals mieren, zwakke stroom)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

3. Aard van de "pijn" aan uw RECHTER heup in de AFGELOPEN WEEK (vervolg)

|                                                                                                                   | Nooit                    | Vrijwel niet             | Licht                    | Matig                    | Sterk                    | Zeer Sterk               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| c. Is een <b>lichte aanraking</b> (kleding, beddengoed) in dit gebied <b>pijnlijk</b> ?                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. Hebt u <b>gletsjende pijn</b> aanvallen in het pijnlijke gebied van uw RECHTER heup, als elektrische schokken? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. Is <b>koude warmte</b> (badwater) in dit gebied wel eens <b>pijnlijk</b> ?                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f. Hebt u last van een <b>doof</b> gevoel in of rondom uw RECHTER heup?                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g. Wekt een <b>lichte druk</b> , bijvoorbeeld met de vinger, in dit gebied <b>pijn</b> op?                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

4. In de volgende paar vragen kunt u ons vertellen over de mate van ongemak die u ervaart in of rondom uw RECHTER heup

a. Welk cijfer geeft u op dit moment de pijn aan uw RECHTER heup op een 0-10 schaal. 0 staat voor 'geen pijn' en 10 is 'de ergste pijn voorstelbaar' (Omcirkel slechts EEN nummer)

Geen 'pijn'  0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  Ergste 'pijn' voorstelbaar

b. Hoe intens was de **HEFTIGSTE** 'pijn' in de AFGELOPEN WEEK aan uw RECHTER heup op een schaal van 0-10. 0 staat voor 'geen pijn' en 10 is 'de ergste pijn voorstelbaar' (Omcirkel slechts EEN nummer)

Geen 'pijn'  0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  Ergste 'pijn' voorstelbaar

- c. Hoe intens was **GEMIDDELD** de 'pijn' in de AFGELOPEN WEEK aan uw RECHTER heup op een schaal van 0-10. 0 staat voor 'geen pijn' en 10 is 'de ergste pijn voorstelbaar' (Omcirkel slechts EEN nummer)

Geen 'pijn'  0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  Ergste 'pijn' voorstelbaar

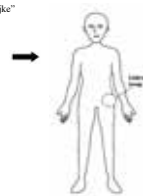
#### Deel 2: LINKER HEUP

Denk u alstublieft ALLEEN aan uw LINKER HEUP wanneer u de volgende vragen beantwoordt.

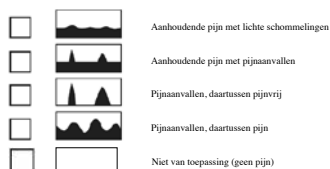
1. Straalde de "pijn" van uw LINKER heup naar boven of naar beneden uit over uw LINKER been in de AFGELOPEN WEEK?  
(Vink (✓) hieronder JA of NEE aan)

JA ☐ Zo "JA", **markeer** alstublieft de "pijnlijke" gebieden van uw LINKER heup op het hiernaast staande plaatje

NEE ☐ Als u "NEE" heeft aangevinkt, ga dan op de volgende bladzijde verder met Vraag 2.



2. Kruis één afbeelding aan die het verloop van de "pijn" aan uw LINKER heup in de AFGELOPEN WEEK het beste weergeeft: (Vink (✓) één hokje aan die het beste bij uw pijn past)



3. Kies alstublieft het antwoord dat het beste de aard van de "pijn" aan uw LINKER heup in de AFGELOPEN WEEK beschrijft. Denk eraan dat we het woord 'pijn' gebruiken voor alle vervelende klachten die u zou kunnen beschrijven als pijn. **Laat u alstublieft geen vragen onbeantwoord.**

(Vink (✓) één hokje aan die het beste bij uw klacht past)

|                                                                                                                                       | Nooit                    | Vrijwel niet             | Licht                    | Matig                    | Sterk                    | Zeer Sterk               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a. Hebt u last van een <b>brandend</b> gevoel (bijvoorbeeld als van brandnetels) in of rondom uw LINKER heup?                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b. Hebt u een <b>kriebelend</b> of <b>prickelend</b> gevoel in het pijnlijke gebied van uw LINKER heup (zoals mieren, zwakke stroom)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



3. Aard van de "pijn" aan uw LINKER heup in de AFGELOPEN WEEK (vervolg)

|                                                                                                         | Nooit                    | Vrijwel<br>niet          | Licht                    | Matig                    | Sterk                    | Ze<br>Sterk              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| c. Is een lichte aanraking (kleding, beddengoed) in dit gebied pijnlijk?                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. Hebt u schietende pijnanvallen in het pijnlijke gebied van uw LINKER heup, als elektrische schokken? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. Is kou of warmte (badwater) in dit gebied wel eens pijnlijk?                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f. Hebt u last van een doof gevoel in of rondom uw LINKER heup?                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g. Wekt een lichte druk, bijvoorbeeld met de vinger, in dit gebied pijn op?                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

4. In de volgende paar vragen kunt u ons vertellen over de mate van ongemak die u ervaart in of rondom uw LINKER heup

a. Welk cijfer geeft u op dit moment de pijn aan uw LINKER heup op een 0-10 schaal. 0 staat voor 'geen pijn' en 10 is 'de ergste pijn voorstelbaar' (Omcirkel slechts EEN nummer)

Geen 'pijn' Ergste 'pijn' voorstelbaar

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

b. Hoe intens was de HEFTIGSTE 'pijn' in de AFGELOPEN WEEK aan uw LINKER heup op een schaal van 0-10. 0 staat voor 'geen pijn' en 10 is 'de ergste pijn voorstelbaar' (Omcirkel slechts EEN nummer)

Geen 'pijn' Ergste 'pijn' voorstelbaar

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

### Modified painDETECT

We hebben gemerkt dat mensen verschillende woorden gebruiken om verschillende soorten van pijn bij artrose te beschrijven.

Naast pijn beschrijven sommige mensen vervelende klachten zoals zurende pijn, stijfheid en zelfs tintelingen rondom hun gewrichten. Vanaf nu, gebruiken we simpelweg het woord "pijn" voor alle vervelende klachten.

Deze vragenlijst vraagt naar klachten van artrose van de knie. We zullen hier vragen naar klachten in rug, niet naar uw klachten tijdens lichamelijke activiteit. De gegeven beschrijvingen kunnen, maar hoeven niet overeen te komen met uw "pijn", ongeacht hoe ernstig deze is. Laat alstublieft geen enkele vraag onbeantwoord, zodat we zeker kunnen zijn over uw symptomen.

De vragenlijst is opgedeeld in 2 delen. Deel 1 vraagt naar uw RECHTER knie. Deel 2 vraagt naar uw LINKER knie.

#### Deel 1: RECHTER KNEE

Denk u alstublieft ALLEEN aan uw RECHTER knie wanneer u de volgende vragen beantwoordt.

1. Sterkde de "pijn" van uw RECHTER knie naar boven of naar beneden uit over uw RECHTER been in de AFGELOPEN WEEK? (Vink (✓) hieronder JA of NEE aan)

JA ☐ Zo "JA" marker alstublieft de "pijnlijke" gebieden van uw RECHTER been op het hiernaast staande plaatje

NEE ☐ Als u "NEE" heeft aangevinkt, ga dan op de volgende bladzijde verder met Vraag 2.



c. Hoe intens was GEMIDDELD de "pijn" in de AFGELOPEN WEEK aan uw LINKER heup op een schaal van 0-10. 0 staat voor 'geen pijn' en 10 is 'de ergste pijn voorstelbaar' (Omcirkel slechts EEN nummer)

Geen 'pijn' Ergste 'pijn' voorstelbaar

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. Kruis één afbeelding aan die het verloop van de "pijn" aan uw RECHTER knie in de AFGELOPEN WEEK het beste weergeeft: (Vink (✓) één hokje aan die het beste bij uw pijn past)

- ☐ Aanhoudende pijn met lichte schommelingen
- ☐ Aanhoudende pijn met pijnanvallen
- ☐ Pijnanvallen, daartussen pijnvrij
- ☐ Pijnanvallen, daartussen pijn
- ☐ Niet van toepassing (geen pijn)

6. Kies alstublieft het antwoord dat het beste de aard van de "pijn" aan uw RECHTER knie in de AFGELOPEN WEEK beschrijft. Denk eraan dat we het woord 'pijn' gebruiken voor alle vervelende klachten die u zo kunnen beschrijven als pijn. Laat u alstublieft geen vragen onbeantwoord.

(Vink (✓) één hokje aan die het beste bij uw klacht past)

|                                                                                                                          | Nooit                    | Vrijwel<br>niet          | Licht                    | Matig                    | Sterk                    | Ze<br>Sterk              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a. Hebt u last van een branderig gevoel (bijvoorbeeld als van brandnetel) in of rondom uw RECHTER knie?                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b. Hebt u een kriebelend of prikkelend gevoel in het pijnlijke gebied van uw RECHTER knie (zoals mieren, zwakke stroom)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

3. Aard van de "pijn" aan uw RECHTER knie in de AFGELOPEN WEEK (vervolg)

|                                                                                                          | Nooit                    | Vrijwel<br>niet          | Licht                    | Matig                    | Sterk                    | Ze<br>Sterk              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| c. Is een lichte aanraking (kleding, beddengoed) in dit gebied pijnlijk?                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. Hebt u schietende pijnanvallen in het pijnlijke gebied van uw RECHTER knie, als elektrische schokken? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. Is kou of warmte (badwater) in dit gebied wel eens pijnlijk?                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f. Hebt u last van een doof gevoel in of rondom uw RECHTER knie?                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g. Wekt een lichte druk, bijvoorbeeld met de vinger, in dit gebied pijn op?                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

7. In de volgende paar vragen kunt u ons vertellen over de mate van ongemak die u ervaart in of rondom uw RECHTER knie

d. Welk cijfer geeft u op dit moment de pijn aan uw RECHTER knie op een 0-10 schaal. 0 staat voor 'geen pijn' en 10 is 'de ergste pijn voorstelbaar' (Omcirkel slechts EEN nummer)

Geen 'pijn' Ergste 'pijn' voorstelbaar

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

e. Hoe intens was de HEFTIGSTE 'pijn' in de AFGELOPEN WEEK aan uw RECHTER knie op een schaal van 0-10. 0 staat voor 'geen pijn' en 10 is 'de ergste pijn voorstelbaar' (Omcirkel slechts EEN nummer)

Geen 'pijn' Ergste 'pijn' voorstelbaar

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10





f. Hoe intens was **GEMIDDELD** de 'pijn' in de **AFGELOPEN WEEK** aan uw **RECHTER** knie op een schaal van 0-10. 0 staat voor 'geen pijn' en 10 is 'de ergste pijn voorstelbaar' (Omcirkel slechts EEN nummer)

Geen 'pijn' Ergste 'pijn' voorstelbaar

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

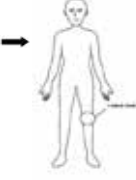
---

**Deel 2: LINKER KNEE**  
Denkt u alstublieft **ALLEEN** aan uw **LINKER KNEE** wanneer u de volgende vragen beantwoordt.

1. Straalde de 'pijn' van uw **LINKER knie naar boven of naar beneden** uit over uw **LINKER been** in de **AFGELOPEN WEEK**?  
(Vink (✓) hieronder JA of NEE aan)

JA ☐ *Zo "JA" marker alstublieft de "pijnlijke" gebieden van uw LINKER been op het hiernaast staande plaatje*

NEE ☐ *Als u "NEE" heeft aangevinkt, ga dan op de volgende bladzijde verder met Vraag 2.*



2. Kruis één afbeelding aan die het aankom van de 'pijn' aan uw **LINKER knie** in de **AFGELOPEN WEEK** het beste weergeeft: (Vink (✓) één hokje aan die het beste bij uw pijn past)

☐  
☐  
☐  
☐  
☐

Aanhoudende pijn met lichte schommelingen

Aanhoudende pijn met pijnspikes

Pijnspikes, daartussen pijnvrij

Pijnspikes, daartussen pijn

Niet van toepassing (geen pijn)

3. Kies alstublieft het antwoord dat het beste de aard van de 'pijn' aan uw **LINKER knie** in de **AFGELOPEN WEEK** beschrijft.  
Denk eraan dat we het woord 'pijn' gebruiken voor alle zwarende klachten die u zou kunnen beschrijven als pijn. **Laat u alstublieft geen vragen onbeantwoord.**  
(Vink (✓) één hokje aan die het beste bij uw klacht past)

|                                                                                                                                | Nooit                    | Vrijwel niet             | Licht                    | Matig                    | Sterk                    | Zeer Sterk               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a. Hebt u last van een <u>brandend</u> gevoel (bijvoorbeeld als van brandwonden) in of rondom uw <b>LINKER knie</b> ?          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b. Hebt u een kriebelend of prikkelend gevoel in het pijnlijke gebied van uw <b>LINKER knie</b> (zoals mieren, zwakke stroom)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

---

3. Aard van de 'pijn' aan uw **LINKER knie** in de **AFGELOPEN WEEK** (vervolg)

|                                                                                                                      | Nooit                    | Vrijwel niet             | Licht                    | Matig                    | Sterk                    | Zeer Sterk               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| c. Is een lichte aanraking (kleding, heddengoed) in dit gebied pijnlijk?                                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. Hebt u <u>schietende</u> pijnspikes in het pijnlijke gebied van uw <b>LINKER knie</b> , als elektrische schokken? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. Is <u>kou of warmte</u> (badwater) in dit gebied wel eens pijnlijk?                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f. Hebt u last van een doof gevoel in of rondom uw <b>LINKER knie</b> ?                                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g. Wekt een lichte druk, bijvoorbeeld met de vinger, in dit gebied pijn op?                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

4. In de volgende paar vragen kunt u ons vertellen over de mate van ongemak die u ervaart in of rondom uw **LINKER knie**

d. Welk cijfer geeft u op dit moment de pijn aan uw **LINKER knie** op een 0-10 schaal. 0 staat voor 'geen pijn' en 10 is 'de ergste pijn voorstelbaar' (Omcirkel slechts EEN nummer)

Geen 'pijn' Ergste 'pijn' voorstelbaar

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

e. Hoe intens was de **HEFTIGSTE** 'pijn' in de **AFGELOPEN WEEK** aan uw **LINKER knie** op een schaal van 0-10. 0 staat voor 'geen pijn' en 10 is 'de ergste pijn voorstelbaar' (Omcirkel slechts EEN nummer)

Geen 'pijn' Ergste 'pijn' voorstelbaar

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

f. Hoe intens was **GEMIDDELD** de 'pijn' in de **AFGELOPEN WEEK** aan uw **LINKER knie** op een schaal van 0-10. 0 staat voor 'geen pijn' en 10 is 'de ergste pijn voorstelbaar' (Omcirkel slechts EEN nummer)

Geen 'pijn' Ergste 'pijn' voorstelbaar

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

wezig zijn als het gaat om herhaalbaarheid aangezien het gemiddelde verschil in de test-hertest analyse 0.69 was met een betrouwbaarheidsinterval van 0.03-1.36 (en daarmee de nul-waarde niet omvat). Op basis van deze studie lijkt de Nederlandse mPDQ betrouwbaar als screenings instrument om neuropathische eigenschappen van pijn specifiek te meten bij patiënten met knie- of heupartrose. Hiermee kunnen patiënten met een meer neuropathisch-achtig pijnprofiel, indicatief voor sensitisatie geïdentificeerd worden.

Vervolgens werd zowel de structurele- als de constructiviteit van de Nederlandse mPDQ onderzocht. Hierbij werd gebruik gemaakt van bevestigende factoranalyse en hypothesetoetsing. Voor 168 patiënten werden vooraf gedefinieerde hypothesen geformuleerd over de correlatie tussen de mPDQ en verschillende andere vragenlijsten, de 'Self-reported Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs' (S-LANSS) vragenlijst, verschillen-

de subschalen van de 'Knee and Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score' (KOOS/HOOS), Visueel Analoge Schalen voor pijn (VAS schalen) en subschalen van de 'RAND-36 health survey' (RAND-36). In een subgroep van 46 patiënten werden aanvullend de drukpijndrempels bepaald, bij de heupartrosepatiënten op 5 cm distaal en 2 cm anterieur van de trochanter major aan de zijkant van de aangedane heup, bij de knieartrosepatiënten in het midden van de patella van de aangedane knie. Bij alle patiënten werd de pijndrempel ook verkregen op een afgelegen, niet-aangedane locatie, namelijk 5 cm proximaal van het distale radio-ulnaire gewricht contralateraal van de aangedane heup of knie. In de structurele validatie analyse werden twee hoofdcomponenten bevestigd. Het item over pijnpatroon (zie Figuur 2) laadde op geen van de onderdelen. Tachtig procent van de hypothesen over de correlatie tussen de aangepaste pijnDETECT-vragenlijst en de vragenlijsten werd gehaald, evenals 50% met betrekking tot metingen van drukpijndrempels. De bevin-

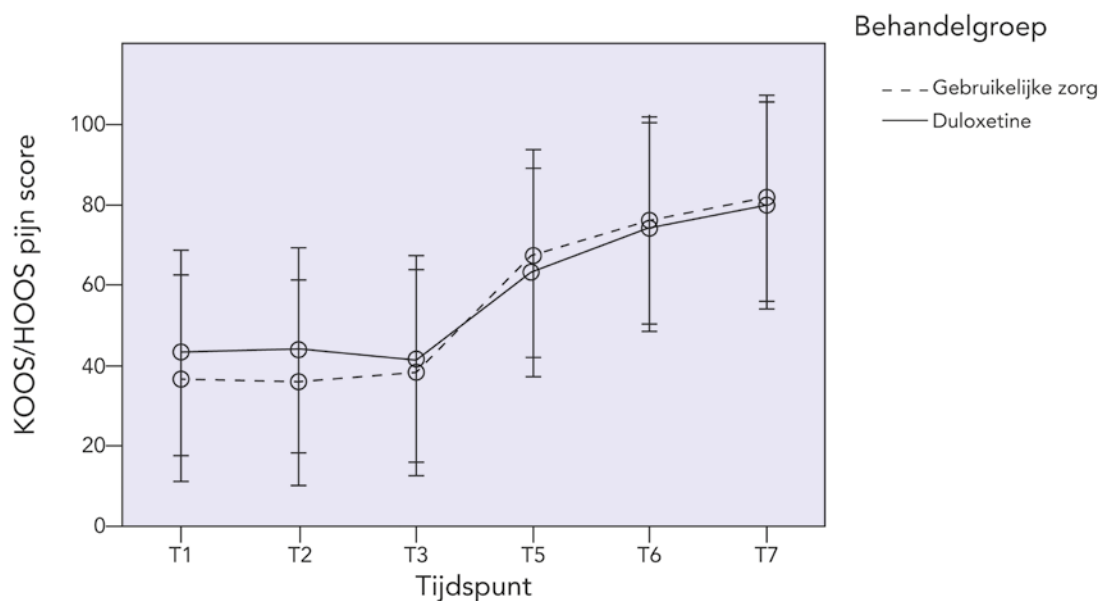
dingen in deel 1 ondersteunen hiermee de validiteit van de mPDQ vragenlijst om neuropathische pijnsymptomen weer te geven die worden ervaren door heup- en knieartrosepatiënten. Het item over pijnpatroon geeft mogelijk niet het construct weer, dit is mogelijk het gevolg van het gemengde pijnbeeld bij artrosepatiënten. Slechts 50% van de hypothesen over metingen van drukpijndrempels werd gehaald, waarschijnlijk als gevolg van heterogeniteit en beperkte omvang van deze subgroep.

## Bevindingen in Deel 2

Er werd een multicenter, pragmatische, prospectieve, gerandomiseerde klinische studie uitgevoerd bij patiënten met eindstadium primaire heup- of knieartrose met tekenen van sensitisatie die op de wachtlijst stonden voor een THA/TKA (de DOA-studie). De studie vond plaats in het Martinizekenhuis Groningen, Medisch Centrum Leeuwarden en het UMCG. Een preoperatieve behandeling van zeven weken met 60 mg duloxetine is vergeleken met de gebruikelijke zorg: evt. oefentherapie of fysiotherapie die

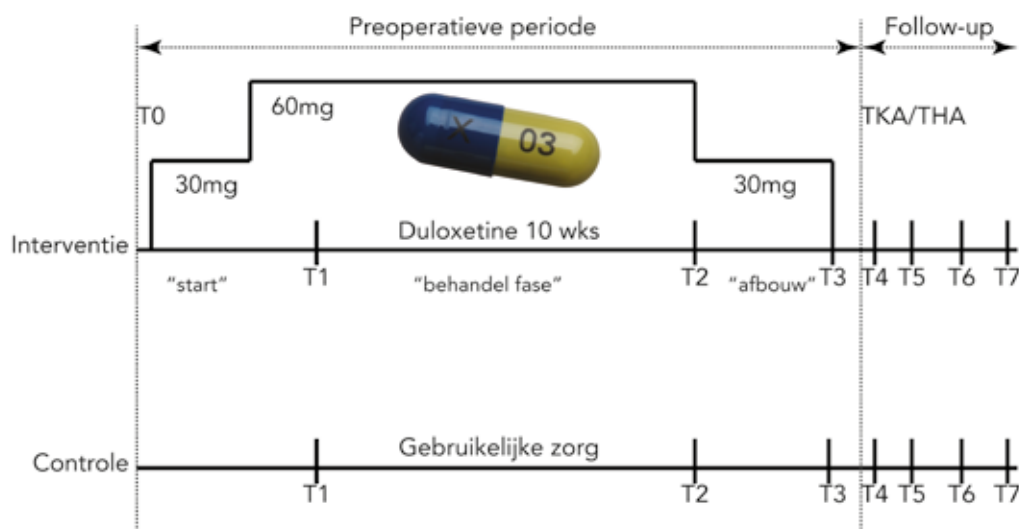
**Figuur 3.1**

Schematische weergave van de DOA-studie opzet.



**Figuur 3.2**

Verloop van de KOOS/HOOS pijn subschaal per behandelgroep gebaseerd op het mixed models model voor herhaalde metingen.



patiënten reeds volgden en alle pijnstillers die patiënt eventueel al slikte. Een uitzondering hierop waren neuro-modulerende pijnstillers lijkend op duloxetine, zoals gabapentine of pre-gabaline. De primaire uitkomstmaten waren de pijn-subschaal van de KOOS en de HOOS. Aanvullend werd een Visueel Analoge Schaal en neuropathische pijn gemeten met behulp van de mPDQ. Longitudinale gegevensverzameling omvatte tijdstippen op zes weken, zes maanden en een jaar na de operatie. Gegevensanalyse bestond uit een longitudinale data-analyse met behulp van mixed models. Het langetermijneffect van preoperatieve duloxetine-behandeling op postoperatieve chronische restpijn tot een jaar na operatie werd onderzocht. Honderdelf deelnemers werden geïnccludeerd en de gemiddelde verandering in KOOS/HOOS-pijn subschaal was 37 (SD 28,1) in de interventiegroep en 43 (SD 26,5) in de groep met gebruikelijke zorg (beide vragenlijsten hebben een schaal van 0-100). Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in verandering in score 6 maanden na THA/TKA tussen beide groepen ( $p = 0.280$ ). Uit de aanvullende longitudinale data-analyse met behulp van mixed models kwamen geen significante postoperatieve verschillen tot een jaar na THA/TKA. Binnen de interventiegroep stopten 12 patiënten met duloxetine vanwege bijwerkingen, wat neerkomt op 21% van de interventiegroep.

### Bevindingen van Deel 3

De responsiviteit en interpreteerbaarheid van de primaire uitkomstmaat van de DOA studie werd nader onderzocht. Zowel criterium-validiteit (vergelijking met een gouden standaard), als construct-validiteit (hypotheses testen met behulp van correlaties met andere vragenlijsten) zijn onderzocht. Er werd voor deze analyses gebruik gemaakt van de data van alle DOA-studie patiënten waarvan de vragenlijsten tot 1 jaar na operatie beschikbaar waren, dit waren 93 patiënten. De gemiddelde verandering in KOOS of HOOS pijnschaal was 4,3 en 4,6 punten na behandeling met duloxetine voor patiënten met respectievelijk knie- en heupartrose en 31,7 en 48,8 punten na TKA/THA respectievelijk (dit is op een schaal van 0-100). In de aanvullende ROC-analyse was de Area Under the Curve 0,72 (95% BI 0,527-0,921) en 0,79 (95% BI 0,588-0,983) voor patiënten met respectievelijk knie- en heupartrose. Van de vooraf gedefinieerde hypothesen werd 69% bevestigd voor beide schalen, hetgeen de responsiviteit van de KOOS en HOOS pijnschalen onderschrijft bij patiënten met knie- of heupartrose en patiënten na TKA/THA. Voor het bepalen van de Minimally Important Change (MIC) werd een ankermethode gebruikt op basis van de subcategorie van patiënten die 'veel verbetering' meldden op de 'Patiënt Global Improvement-Index' (PGI-I). We vergeleken de uitkomsten na conservatieve behandeling (negen weken na baseline) en zes maanden na arthroplastiek om eventuele responsverschuivingen te onderzoeken.

Wat betreft de interpreteerbaarheid lag de MIC tussen 12,2 en 37,9 voor de KOOS pijnschaal en tussen 11,8 en 48,6 voor de HOOS pijnschaal, afhankelijk van of de verandering werd beoordeeld na behandeling met duloxetine, of zes maanden na TKA/THA. Met andere woorden, er was een aanzienlijk verschil tussen de verandering die patiënten rapporteren als 'minimaal klinisch relevant' na conservatieve behandeling en na een grote operatie als een arthroplastiek. Dit kan worden verklaard door een response shift: het lijkt erop dat er een soort 'rekalibra-

tie' plaatsvindt van de interne perceptie van de mate van pijnstilling die patiënten ervaren voor en na TKA/THA. Het fenomeen van response shift bij patiënten met artrose van de knie is eerder in de literatuur beschreven, maar zonder rekening te houden met de grootte van de MIC.<sup>62,63</sup> Toen patiënten zes maanden na TKA werd gevraagd te beoordelen hoe hun pijn en invaliditeit vóór de operatie waren, hadden ze de neiging zichzelf slechter te beoordelen in vergelijking met hoe ze hun klachten preoperatief beoordeelden.<sup>62</sup> Dit was vooral het geval voor de beoordeling van pijn. Met andere woorden, het is uit de literatuur bekend dat de manier waarop patiënten zich hun eerdere pijnervaring herinneren toen ze leden aan artrose, beïnvloed lijkt te worden door de verandering van de interne standaard voor het meten van pijnverlichting. De huidige studie voegt hieraan toe dat ook de grootte van de MIC lijkt te veranderen als gevolg van dit fenomeen. Dit is belangrijk om rekening mee te houden bij het interpreteren van MIC-scores op de KOOS/HOOS-subschalen voor pijn na conservatieve versus operatieve behandeling. Er moeten verschillende MIC-scores in KOOS/HOOS-pijnschalen worden gebruikt, afhankelijk van de behandeling die voorhanden is, en toekomstig onderzoek zou meer referentiegegevens moeten geven met betrekking tot MIC-scores na verschillende behandelingen.

### Betekenis voor de klinische praktijk

De bevindingen in **deel 1** van dit proefschrift kunnen worden geplaatst binnen de bredere aanbevelingen van Luch et al. over het herkennen van sensitisatie bij patiënten met knieartrose in de klinische praktijk.<sup>64</sup> Wanneer een patiënt een hoge score op de mPDQ meldt, in combinatie met een relatief hoge pijnintensiteit die niet in verhouding staat tot de structurele schade, wijst dit op de aanwezigheid van sensitisatie. Zeker als er ook sprake is van vergrote pijngebieden en een onvoorspelbaar pijnpatroon. Bovendien, als een dergelijke patiënt een inconsistente of onsuccesvolle reactie heeft getoond op nociceptief gerichte pijnbehandeling, zou de verdenking verder moeten toenemen. Bij deze patiënten zou het verstandig zijn om een grondig lichamelijk onderzoek uit te voeren, desnoods met gebruik van QST, om de mate van sensitisatie verder te beoordelen.

Voor de klinische praktijk ontmoedigen de resultaten van **deel 2** van dit proefschrift het gebruik van duloxetine bij artrosepatiënten voorafgaand aan de operatie als het doel is om de ontwikkeling van chronische restpijn na arthroplastiek te voorkomen. Dit geldt voor de behandelingsdosering, timing en duur zoals gebruikt in de DOA-studie. Afhankelijk van andere behandelregimes met duloxetine, is het mogelijk dat er plaats is voor het gebruik van duloxetine bij de behandeling van chronische restpijn na TKA/THA. Tevens zouden andere behandelmodaliteiten zoals multidisciplinaire, gedrags-georiënteerde behandeling volgens het biopsychosociale model kunnen worden overwogen, zoals deze binnen de pijnrevalidatie bij de behandeling van sensitisatie wordt toegepast.<sup>4</sup>

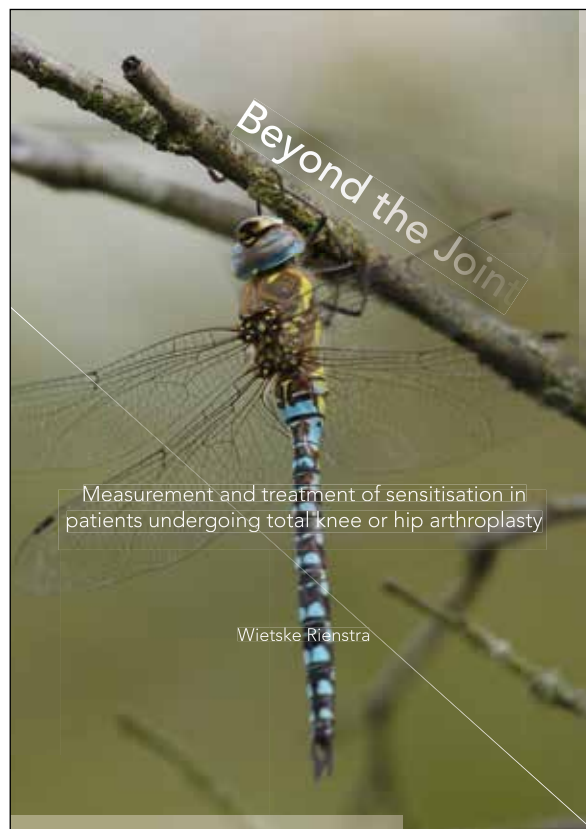
Gezien de response shift die werd gevonden in **deel 3** van dit proefschrift moet er in de klinische praktijk rekening mee worden gehouden dat de MIC-scores van door de patiënt gerapporteerde uitkomsten aanzienlijk kunnen verschillen door rekalfibratie van de interne pijnstandaard na een grote operatie als een arthroplastiek.

### Wat is al bekend?

- De etiologie van pijn bij artrose is een complex en multifactorieel proces is waarbij zowel intra- als extra-articulaire factoren betrokken zijn die in een biopsychosociale context kunnen worden beschouwd.
- Talloze studies geven aan dat nociplastische mechanismen een belangrijke rol spelen in de etiologie van artrosepijn. Sensitisatie is sterk geassocieerd met de ernst van de pijn bij artrose van de knie, invaliditeit en verminderde kwaliteit van leven.
- Rond de 19% van de patiënten met heupartrose en 19-37% van de patiënten met artrose van de knie ervaren neuropathische symptomen die wijzen op sensitisatie.
- Sensitisatie is een van de belangrijkste risicofactoren voor een slechte uitkomst na totale gewrichtsprothese, vooral het risico op chronische restpijn. Tot 23% van de patiënten na totale heup vervanging en tot 34% na totale knie vervanging ervaart chronische restpijn.
- Momenteel ontbreekt een gouden standaard voor het meten van sensitisatie.
- De PainDETECT Questionnaire (PDQ) is de enige vragenlijst die is aangepast om gewrichts-specifieke neuropathische symptomen te beoordelen, als uiting van sensitisatie. Deze is echter alleen gevalideerd voor knie artrose patiënten. Er is geen geldig hulpmiddel beschikbaar voor heupartrosepatiënten.
- Duloxetine is effectiever gebleken in het verminderen van chronische pijn bij knieartrose in vergelijking met een placebo.

### Wat voegt dit proefschrift toe?

- Wanneer een patiënt met knie- of heupartrose een mPDQ-score heeft die wijst op een aanzienlijke hoeveelheid neuropathische symptomen dan speelt sensitisatie mogelijk een dominante rol in de pijnervaring van deze patiënten, vooral bij knieartrosepatiënten.
- Bij de toepassing van de mPDQ bij knie- of heupartrosepatiënten voor het screenen op neuropathische symptomen als een indicator voor sensitisatie moet in de klinische praktijk rekening worden gehouden met de matige specificiteit van de mPDQ.
- Voor de klinische praktijk ontmoedigen de resultaten van dit proefschrift het gebruik van duloxetine bij artrosepatiënten voorafgaand aan de operatie als het doel is om de ontwikkeling van chronische restpijn na artroplastiek te voorkomen. Dit geldt voor de behandelingsdosering, timing en duur zoals gebruikt in de DOA-studie. Afhankelijk van andere behandelregimes met duloxetine, is het mogelijk dat er plaats is voor het gebruik van duloxetine bij de behandeling van chronische restpijn na TKA/THA.
- Zowel in longitudinale studies als in de klinische praktijk moet bij patiënten met knie- en heupartrose rekening gehouden worden met response shift, inclusief het besef dat de MIC-scores van door de patiënt gerapporteerde uitkomsten aanzienlijk kunnen verschillen, afhankelijk van het type behandeling (conservatieve versus operatieve behandeling).



### Correspondentieadres

Dr. W. Rienstra  
Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Revalidatiegeneeskunde  
Postbus 30000  
9700 GZ Groningen  
E-mail: w.rienstra@umcg.nl

Dit proefschrift is te downloaden via:  
<http://hdl.handle.net/11370/c0c35386-10a2-4f85-8d98-4945da34e42a>

### References

1. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;
2. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2019.
3. Neogi T. Structural correlates of pain in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;
4. Neogi T, Frey-Law L, Scholz J, Niu J, Arendt-Nielsen L, Woolf C, et al. Sensitivity and sensitisation in relation to pain severity in knee osteoarthritis: Trait or state? *Ann Rheum Dis*. 2015;
5. Thakur M, Dickenson AH, Baron R. Osteoarthritis pain: Nociceptive or neuropathic? *Nature Reviews Rheumatology*. 2014.
6. Dimitroulas T, Duarte R V., Behura A, Kitas GD, Raphael JH. Neuropathic pain in osteoarthritis: A review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014.
7. Arendt-Nielsen L. Pain sensitisation in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;
8. Neogi T, Felson D, Niu J, Nevitt M, Lewis CE, Aliabadi P, et al. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: Results from two cohort studies. *BMJ*. 2009;
9. Finan PH, Buenaver LF, Bounds SC, Hussain S, Park RJ, Haque UJ, et al. Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: Findings from quantitative sensory testing of central sensitization. *Arthritis Rheum*. 2013;
10. Hochman JR, French MR, Bermingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res*. 2010;



11. Dye SF, Vaupel GL, Dye CC. Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intraarticular anesthesia. *Am J Sports Med.* 1998;
12. Grässel S. The role of peripheral nerve fibers and their neurotransmitters in cartilage and bone physiology and pathophysiology. *Arthritis Research and Therapy.* 2014.
13. Hunter DJ, Zhang W, Conaghan PG, Hirko K, Menashe L, Li L, et al. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA. *Osteoarthritis Cartil.* 2011;
14. Yusuf E, Kortekaas MC, Watt I, Huizinga TWJ, Kloppenburg M. Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? a systematic Review. *Ann Rheum Dis.* 2011;
15. Hunter DJ, Guermazi A, Roemer F, Zhang Y, Neogi T. Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil.* 2013;
16. Zhang Y, Nevitt M, Niu J, Lewis C, Torner J, Guermazi A, et al. Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions, and synovitis on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2011;
17. Walsh DA, McWilliams DF, Turley MJ, Dixon MR, Fransès RE, Mapp PI, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatology.* 2010;
18. Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, Carr AJ, Chizh B, Chessell I, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Care Res.* 2009;
19. Imamura M, Imamura ST, Kaziya HHS, Targino RA, Wu TH, De Souza LPM, et al. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: A controlled analysis. *Arthritis Care Res.* 2008;
20. Fingleton C, Smart K, Moloney N, Fullen BM, Doody C. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2015.
21. Lluch E, Torres R, Nijs J, Van Oosterwijck J. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: A systematic literature review. *European Journal of Pain (United Kingdom).* 2014.
22. Murphy SL, Phillips K, Williams DA, Clauw DJ. The role of the central nervous system in osteoarthritis pain and implications for rehabilitation. *Current Rheumatology Reports.* 2012.
23. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011.
24. Mease PJ, Hanna S, Frakes EP, Altman RD. Pain mechanisms in osteoarthritis: Understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *Journal of Rheumatology.* 2011.
25. Creamer P, Hunt M, Dieppe P. Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: Effect of intraarticular anesthetic. *J Rheumatol.* 1996;
26. Bajaj P, Bajaj P, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: An experimental controlled study. *Pain.* 2001;
27. Lee YC, Lu B, Bathon JM, Haythornthwaite JA, Smith MT, Page GG, et al. Pain sensitivity and pain reactivity in osteoarthritis. *Arthritis Care Res.* 2011;
28. Wessel J. The reliability and validity of pain threshold measurements in osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol.* 1995;
29. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2010;
30. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis Cartil.* 2011;
31. Valdes AM, Suokas AK, Doherty SA, Jenkins M, Doherty M. History of knee surgery is associated with higher prevalence of neuropathic pain-like symptoms in patients with severe osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;
32. Valdes AM, Doherty SA, Zhang W, Muir KR, Maciewicz RA, Doherty M. Inverse relationship between preoperative radiographic severity and postoperative pain in patients with osteoarthritis who have undergone total joint arthroplasty. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;
33. Ohtori S, Orita S, Yamashita M, Ishikawa T, Ito T, Shigemura T, et al. Existence of a neuropathic pain component in patients with osteoarthritis of the knee. *Yonsei Med J.* 2012;
34. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, Gagliese L, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil.* 2013;
35. Nilsson AK, Aurell Y, Sjösten AK, Lohmander LS, Roos HP. Radiographic stage of osteoarthritis or sex of the patient does not predict one year outcome after total hip arthroplasty. *Ann Rheum Dis.* 2001;
36. Chu Miow Lin D, Reichmann WM, Gossec L, Losina E, Conaghan PG, Maillefert JF. Validity and responsiveness of radiographic joint space width metric measurement in hip osteoarthritis: A systematic review. *Osteoarthritis Cartil.* 2011;
37. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain.* 2007.
38. Mulvey MR, Bennett MI, Liwowsky I, Freynhagen R. The role of screening tools in diagnosing neuropathic pain. *Pain management.* 2014.
39. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Lee AJ. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain.* 2006;
40. Harris KK, Dawson J, Jones LD, Beard DJ, Price AJ. Extending the use of PROMs in the NHS-using the Oxford Knee Score in patients undergoing non-operative management for knee osteoarthritis: A validation study. *BMJ Open.* 2013;
41. De Vet HCW, Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL. Measurement in medicine: A practical guide. *Measurement in Medicine: A Practical Guide.* 2011.
42. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2010;
43. Wang G, Bi L, Li X, Li Z, Zhao D, Chen J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartil.* 2017;
44. Wang ZY, Shi SY, Li SJ, Chen F, Chen H, Lin HZ, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine on Osteoarthritis Knee Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Med (United States).* 2015;
45. Citrome L, Weiss-Citrome A. A systematic review of duloxetine for osteoarthritic pain: What is the number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed? *Postgrad Med.* 2012;
46. Koh II, Kim MS, Sohn S, Song KY, Choi NY, In Y. Duloxetine Reduces Pain and Improves Quality of Recovery Following Total Knee Arthroplasty in Centrally Sensitized Patients: A Prospective, Randomized Controlled Study. *J Bone Jt Surg - Am Vol.* 2019;101(1).
47. Hochberg MC, Wöhrich M, Gaynor P, Hanna S, Risser R. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2012;
48. Osani MC, Bannuru RR. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Korean Journal of Internal Medicine.* 2019.
49. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet.* 2007.
50. Räsänen P, Paavolainen P, Sintonen H, Koivisto AM, Blom M, Ryyänänen OP, et al. Effectiveness of hip or knee replacement surgery in terms of quality-adjusted life years and costs. *Acta Orthop.* 2007;
51. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of Prospective studies in unselected patients. *BMJ Open.* 2012.
52. Lundblad H, Kreicbergs A, Jansson KÅ. Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis. *J Bone Jt Surg - Ser B.* 2008;
53. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain.* 2011;
54. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. The association between pre-operative pain sensitisation and chronic pain after knee replacement: An exploratory study. *Osteoarthritis Cartil.* 2013;
55. Scott CEH, Howie CR, MacDonald D, Biant LC. Predicting dissatisfaction following total knee replacement: A prospective study of 1217 patients. *J Bone Jt Surg - Ser B.* 2010;
56. Anakwe RE, Jenkins PJ, Moran M. Predicting Dissatisfaction After Total Hip Arthroplasty: A Study of 850 Patients. *J Arthroplasty.* 2011;
57. Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, Mahomed NN, Charron KDJ. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: Who is satisfied and who is not? In: *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2010.

58. Baker PN, van der Meulen JH, Lewsey J, Gregg PJ. The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the national joint registry for England and Wales. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 2007;
59. Wylde V, Sayers A, Lenguerrand E, Gooberman-Hill R, Pyke M, Beswick AD, et al. Preoperative widespread pain sensitization and chronic pain after hip and knee replacement: A cohort analysis. *Pain*. 2015;
60. Syx D, Tran PB, Miller RE, Malfait AM. Peripheral Mechanisms Contributing to Osteoarthritis Pain. Vol. 20, *Current Rheumatology Reports*. 2018.
61. Skou ST, Graven-Nielsen T, Rasmussen S, Simonsen OH, Laursen MB, Arendt-Nielsen L. Facilitation of pain sensitization in knee osteoarthritis and persistent post-operative pain: A cross-sectional study. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2014;
62. Razmjou H, Yee A, Ford M, Finkelstein JA. Response shift in outcome assessment in patients undergoing total knee arthroplasty. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2006;
63. Razmjou H, Schwartz CE, Yee A, Finkelstein JA. Traditional assessment of health outcome following total knee arthroplasty was confounded by response shift phenomenon. *J Clin Epidemiol*. 2009;
64. Luch E, Nijs J, Courtney CA, Rebbeck T, Wylde V, Baert I, et al. Clinical descriptors for the recognition of central sensitization pain in patients with knee osteoarthritis. *Disabil Rehabil*. 2018;40(23).



## Uitnodiging online congres

De Pijn Alliantie in Nederland (PA!N) is in 2017 opgericht en bestaat uit vertegenwoordigers van medische, paramedische en verpleegkundige beroepsgroepen én patiënten. PA!N heeft als doel de zorg voor patiënten met pijn te verbeteren. Interdisciplinaire pijnbehandeling in alle levensfasen. Wie doet wat op welk moment?

### Programma

Het online congres, dat wordt georganiseerd via het platform Let's Get Digital, bestaat uit plenaire en parallel sessies. Experts vanuit binnen- en buitenland zullen een handzaam overzicht geven van de huidige stand van zaken ten aanzien van pijn en behandeling bij kinderen, volwassenen en ouderen.

### Doelgroepen

Anesthesiologen-pijnbehandelaars, revalidatieartsen, kinderartsen, gerieters, neurologen, neurochirurgen, oncologen, huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde, verslavingsartsen, psychologen, AIOS vanuit genoemde doelgroepen, anesthesiemedewerkers, verpleegkundigen, physician assistants, oefentherapeuten, fysiotherapeuten, ergotherapeuten, psychiaters, orthopeden en overige belangstellende zorgprofessionals.

### Accreditatie

Het programma is geaccrediteerd door het ABAN, ADAP (ergo- en oefentherapeuten), V&VN, NAPA, NVAM, VSR, KNGF (kwaliteitsdeel), register Eerstelijnspsychologie NIP en register FGzPt.

### Abstracts

Het toezenden van een abstract ten behoeve van een poster is mogelijk tot 1 september 2021. Meer informatie vindt u op de **website van het Wenckebach Instituut voor Onderwijs en Opleiden**.

### Organisatie

PA!N en het Wenckebach Instituut voor Onderwijs en Opleiden van het UMCG. Het congres wordt mede mogelijk gemaakt door financiële bijdragen van Schwa-medico Nederland BV, CoMedical BV, Equip en Boston Scientific Nederland BV.

### Congrescommissie

Rita Schiphorst Preuper, revalidatiearts, UMCG  
Brigitte Brouwer, neuroloog, Maastricht UMC+  
Kim Wabeke, pijnverpleegkundige, Alrijne Zorggroep, Leiden  
Ilona Thomassen, voorzitter Samenwerkingsverband Pijnpatiënten naar één stem, Nijmegen

### Meer weten? Inschrijven?

Meer informatie en een inschrijfformulier vindt u op de **website van het Wenckebach Instituut voor Onderwijs en Opleiden**.

**Dit wilt u niet missen!**  
**Wij zien uw registratie graag tegemoet.**

**PA!N**  
Pijn Alliantie in Nederland

Wenckebach Instituut



UMCG

## Effectiveness of Epiduroscopy for Patients with Failed Back Surgery Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis

Geudeke MW, Krediet AC, Bilecen S, Huygen FJPM, Rijdsdijk M. *Pain Pract.* 2021 Apr; 21(4):468-81.

### Abstract original

**Introduction:** Low-back or leg pain in patients suffering from failed back surgery syndrome (FBSS) is often severe, having a major impact on functionality and quality of life. Despite conservative and surgical treatments, pain can be persistent. An alternative treatment option is epiduroscopy, a minimally invasive procedure based on mechanical adhesiolysis of epidural fibrosis. As epidural fibrosis is speculated to be a major contributor in the pathophysiologic process of FBSS, this review evaluates the effectiveness of epiduroscopy in FBSS patients.

**Methods and materials:** A systematic literature search was performed in PubMed, Embase, and Cochrane databases. Critical appraisal was performed using validated tools. Meta-analysis was performed using generic inverse variance analysis.

**Results:** From the 286 identified articles, nine studies were included. The visual analogue scale (VAS) average was 7.6 at baseline, 4.5 at 6, and 4.3 at 12 months. The Oswestry Disability Index (ODI) average was 61.7% at baseline, 42.8% at 6, and 46.9% at 12 months. An average of 49% of patients experienced significant pain relief at 6 and 37% at 12 months. Meta-analysis showed a pooled VAS mean difference of 3.4 (2.6 to 4.1; 95% confidence interval [CI]) and 2.8 (1.6 to 4.0; 95% CI) and pooled ODI mean difference of 19.4% (12.5 to 26.4%; 95% CI) and 19.8% (13.8 to 25.9%; 95% CI) at 6 and 12 months, respectively.

**Conclusion:** Current literature demonstrates a clinically relevant reduction in pain and disability scores at 6 to 12 months after mechanical adhesiolysis in FBSS patients. The quality of evidence is moderate, and the level of recommendation is weak. Practitioners should consider the benefits of epiduroscopy after weighing the risks for individual patients with FBSS.

### Referaat

Vooral in de oudere bevolkingsgroep is er o.a. in Noorwegen, Duitsland, en de Verenigde Staten de laatste 15 jaar een gerapporteerde toename van spinale chirurgie. Dit kan gaan van een beperkte discectomie tot uitgebreide fusiechirurgie, met een diversiteit aan mogelijk osteosynthesemateriaal. Ondanks deze mechanisch-technisch vaak perfect uitgevoerde chirurgie, ervaart naar schatting 10 tot 40% van de geopereerde patiënten hierna toch nog een vorm van rugpijn met of zonder beenpijn, die chronisch kan worden. Deze symptomen worden -zeer tot ongenoegen van de betrokken chirurgen- "failed back surgery syndrome" (FBSS) genoemd. FBSS is een complex fenomeen dat resulteert uit een cascade van medische en chirurgische beslissingen, met een negatieve connotatie.<sup>1</sup> De behandeloptie voor FBSS waarvoor de sterkste evidentie bestaat op de lange termijn, is epidurale ruggenmergstimulatie, gemeenzaam neurostimulatie genoemd. Neurostimulatie wordt vaak gereserveerd als laatste toevlucht, na het falen van medicamenteuze therapie en revalidatie. Eén van de hypothesen over de oorzaak van FBSS is dat de problemen pathofysiologisch veroorzaakt worden door postoperatieve littekenadhesies met de dura en tractie op zenuwwortels. Losmaken van deze adhesies zou dan therapeutisch kunnen zijn. Het gerefereerde artikel is een review die de effectiviteit onderzoekt van mechanische adhesiolyse door epiduroscopie met een flexibele fiberoscoop, met als uitkomstvariabelen pijnreductie en verbetering van functionele beperkingen.

De auteurs pasten een beproefde methodologie toe voor het uitvoeren van een systematisch review. Originale publicaties tot en met 20/11/2019 werden onder de loep genomen, met als inclusiecriteria: volwassen patiënten met lagerug- en/of beenpijn volgend op rugchirurgie die een epiduroscopie ondergingen, met een minimum follow-up van 6 maanden. De studiepopulatie voor epiduroscopie moest uit minstens 80% FBSS-patiënten bestaan. De toe-

gangsweg voor de techniek moest sacraal zijn, en naast de mechanische adhesiolyse kon ook een injectietechniek gebruikt zijn met gerichte toediening van medicatie. Van de 59 artikels die gevonden werden voor nadere bestudering van de volledige tekst, werden negen artikels geïncordeerd voor uiteindelijke analyse, waarvan zeven voor een meta-analyse.

Onmiddellijk valt op dat de bestudeerde populatie zeer heterogeen is, en dat begint al met het soort chirurgie dat voorafging. Ook wordt er in de analyse van de uitkomstvariabelen geen onderscheid gemaakt in zuivere rugpijn of beenpijn, of een combinatie van de twee symptomen. De techniek kon verder louter mechanisch zijn door de injectie van fysiologische zoutoplossing, of aangevuld worden door toediening van farmacodynamisch actieve medicatie. Het is ook niet duidelijk hoe extensief de adhesiolyse plaatsvond of hoe succesvol hij was. De auteurs zijn zich wel degelijk bewust van deze methodologische pijnpunten.

Het resultaat van de analyse toonde aan dat de gemiddelde VAS-score van 7,6 daalde naar 4,7 op zes maanden en naar 4,9 op twaalf maanden. De Oswestry Disability Index in de gepoolde data van de meta-analyse, daalde met 19,4% op zes maanden en 19,8% op 12 maanden na de adhesiolyse. De kwaliteit van de studies werd beoordeeld en de evidentie werd gescoord als "matig" met een corresponderend aanbevelingsniveau voor deze behandeling als "zwak". De conclusie over de wetenschappelijke evidentie voor de behandeling is dan ook dezelfde als die van eerder gepubliceerde systematische reviews over het onderwerp. De auteurs brengen het onvoldoende goed ingeschatte risico op ernstige complicaties terecht in rekening bij het bepalen van de graad van aanbeveling van epiduroscopie. De technische problemen en complicaties van epiduroscopie -veelal enkel casuïstiek- zijn onderbelicht in deze review met focus op effectiviteit. De auteurs vragen zich af waarom de behandeling niet

voor alle patiënten goed uitpakt. Zes maanden na de epiduroscopie rapporteren 30% tot 78% pijnvermindering (een enorme variatie) die vermindert tot 22% tot 48% na 12 maanden. Het is een selecte groep van patiënten die verantwoordelijk is voor de gemiddelde reductie in de VAS-score. Verdere studies zijn volgens de auteurs nodig om de factoren te bepalen van een mogelijk succesvolle uitkomst. Misschien moet de anatomische ligging van de adhesies correleren met de localisatie van de pijn. Misschien, stellen ze, moet ook rekening gehouden worden met het fenotype van de pijn, waarbij *quantitative sensory testing* (QST) kan helpen om patiënten te differentiëren. Epiduroscopie kreeg goedkeuring van de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten in 1996 voor de visualisatie van de epidurale ruimte. De techniek is dus niet nieuw. Daarnaast werd in 1989 door Racz en Holubec de percutane adhesiolyse door middel van een catheter beschreven. Deze techniek wordt nog steeds niet veralgemeend toegepast. Men kan zich afvragen of er met deze technieken niet teveel gefocust wordt op een mechanische oorzaak (bindweefsel) van blijvende pijn na rugchirurgie. In dezelfde lijn kennen ook veronderstelde biomechanische oorzaken van chronische pijn na rugchirurgie (abnormale sagittale balans, sacro-iliacale gewrichtsdisfunctie, etc.) nog steeds veel aanhangers. Enkele bedenkingen kunnen aanvullend geformuleerd worden in verband met het fenomeen FBSS in het algemeen. Psychosociale factoren die chronificatie in de hand kunnen werken, centrale sensitisatie,<sup>2</sup> hyperalgesie<sup>3</sup> en hypersensitiviteit,<sup>4</sup> worden momenteel nauwelijks of niet gedetecteerd wanneer uitgebreide rugchirurgie in overweging genomen wordt of achteraf niet succesvol blijkt te zijn. Detectie van risicofactoren voor een slechte uitkomst, en preventieve strategieën, met o.a. een beter perioperatief pijnbeleid, moeten geïncorporeerd worden in een zorgpad. Het afwegen van alternatieve behandelopties, bijvoorbeeld in *spine units*, waarbij een biopsychosociaal concept gehanteerd wordt, kan de incidentie van FBSS doen afnemen. Er is nog aanzienlijk prospectief onderzoek nodig in multicentrische studies om dit concept verder te valideren. Eén van de onderzoeksvragen kan zijn of een (partieel) QST-onderzoek niet standaard moet ingevoerd worden bij de evaluatie van een patiënt waarbij men uitgebreide rugchirurgie overweegt. Dit onderzoek zou dan deel kunnen uitmaken van een multidimensionele risico-stratificatie.

Dr. J. De Witte

Medisch Coördinator Multidisciplinair Pijncentrum  
OLV-Ziekenhuis  
Moorselbaan 164  
9300 Aalst  
België

Dr. A. Verhamme

Medisch Coördinator Multidisciplinair Pijncentrum  
Jan Ypermanziekenhuis  
Briekestraat 12  
8900 Ieper  
België

## Referenties

1. Al Kaisy A, Pang D, Desai MJ, Pries P, North R, Taylor RS, Mc Cracken L, Rigoard P. Failed back surgery syndrome: who has failed? *Neurochirurgie*. 2015; 61 Suppl 1:S6-S14.
2. Drummond PD, Morellini N, Visser E, Finch PM. Parallels between lumbosacral radiculopathy and complex regional pain syndrome: 1-adrenoceptor upregulation, reduced dermal nerve fibre density, and hemisensory disturbances in postsurgical sciatica. *Pain*. 2019; 160(8):1891-900.
3. Madden VJ, Harvie DS, Parker R, Jensen KB, Vlaeyen JW, Moseley GL, Stanton TR. Can Pain or Hyperalgesia Be a Classically Conditioned Response in Humans? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Med*. 2016; 17(6):1094-111.
4. Müller M, Bütikofer L, Andersen OK, Heini P, Arendt-Nielsen L, Jüni P, Curatolo M. Cold pain hypersensitivity predicts trajectories of pain and disability after low back surgery: a prospective cohort study. *Pain*. 2021; 162(1):184-94.



## Commentaar op het referaat "Effectiveness of Epiduroscopy for Patients with Failed Back Surgery Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis"

Overtuigd dat epiduraal littekenweefsel wel degelijk een oorzaak kan zijn van een FBSS, was het verrichten van epidurale adhesiolyses een blijvende uitdaging geworden. In de dagelijkse praktijk is het van belang, zoals aangeraden wordt in het referaat, voorafgaand multidisciplinair andere oorzaken, mogelijk verantwoordelijk voor een FBSS, te onderzoeken en te behandelen.

Een aanhoudende postoperatieve selectieve radiculair pijn werd in ons centrum als indicatie gezien.

De behandelresultaten waren verbazingwekkend goed, met uitzondering van enkele patiënten.

Ook de auteurs van de review vragen zich af waarom deze behandeling niet voor alle patiënten effectief is, maar deze vraag blijft onbeantwoord.

In 2005 waren we gestart met het verrichten van een epiduroscopie bij deze therapieresistente patiënten in een poging de reden van dit falen te kunnen verklaren.

Wat opviel was dat de pijnlijke zenuwwortel, ondanks het reeds redelijk vrij liggen van de zenuw, een nog steeds sterk inflammatoir aspect vertoonde. Aspiratie van weefselvocht gaf een mengsel rijk aan ontstekingsmediatoren.

De voordien verrichte adhesiolyses, waarbij hyalase, depomedrol, clonidine en NaCl 0.9% gebruikt werden, hadden blijkbaar goed werk geleverd. Het epidurale littekenweefsel naar en rond de behandelde zenuwwortel was aanzienlijk minder dicht en stug zodat de scoop onder het stuwende van het spoelvocht zich meestal vlot een weg baande door deze vooraf behandelde regio.

Ondanks dat we enkel de zenuwwortel hadden opgezocht en bijkomend hadden geïnfiltrerd, ebte de ondervonden pijn enkele dagen nadien soms wonderbaarlijk weg, waaruit besloten werd dat het overvloedig spoelen met een beter vrijmaken van de zenuwwortel en het uitwassen van de ontstekingsmediatoren, verantwoordelijk waren voor het resultaat.

De epiduroscopie procedure was erg duur, waardoor we deze helaas niet konden herhalen. Het was zeer moeilijk patiënten te overtuigen een 2<sup>e</sup> epiduroscopie te ondergaan wanneer de pijn aanzienlijk was verminderd, zelfs soms was verdwenen.

Het verrichten van beide procedures resulteerde in volgende bevindingen:

\* Met onze fijne radio opake catheter (Arrow 18G met geleider) konden we ons makkelijker door het onbehandelde epidurale littekenweefsel manoeuvreren met een veel geringer risico op weefselbeschadiging dan dat dit mogelijk was met de epiduroscop. Ook de kans op en de gevolgen van een mogelijke durale punctie waren aanzienlijk kleiner.

\* Het was soms heel moeilijk onder epiduroscopie de weefselstructuren te herkennen, gezien de scopie gebeurde bij therapie resistente FBSS patiënten, wat de kans op zenuwbeschadiging verhoogde (de kwaliteit van de epiduroscopen toen is niet te vergelijken met de huidige scopen en de ervaring ook in andere centra, was toen nog eerder gering)

\* De epiduroscopie had het voordeel dat we onze catheter "onder direct zicht van de scoop" konden sturen, doch dit vonden we een zeer beperkt, duur en risicovol voordeel. Onder radioscopische geleiding en na interpretatie van het verkregen patroon na contrastinjectie was het even vlot mogelijk de catheter op de gewenste locus te krijgen.

Gezien het aannemen dat het overvloedig spoelen het grote voordeel en succes was van de epiduroscopie, hebben we dit ook toegepast bij onze "klassieke" epidurografieën. We plaatsten soms 2 catheters, 1 voor injectie van fysiologische zoutoplossing, 1 voor het draineren ervan zodat er geen overdruk zou ontstaan. De resultaten verbeterden: lagere vas-scores en een betere pijnstilling werden verkregen met minder behandelingen.

De hoge kosten van de epiduroscopie, het soms moeilijk bereikbaar zijn van de pijnlijke locus met de scoop en het toch grotere risico voor zenuwbeschadiging, deed ons oordelen dat het verrichten van een epiduroscopie geen voordeel bood ten opzichte van een klassieke epidurografie met adhesiolyse door injectie van clonidine/corticoiden/hyalase combinatie mits een uitgebreid periradiculair spoelen met fysiologische zoutoplossing, wat de resulterende pijnstilling verbeterde.

Op basis van deze bovenvermelde ervaring zijn we dan ook gestopt met het uitvoeren van epiduroscopies. Onze praktijk ervaring kon de kostprijs van een epiduroscopie zeker niet verantwoorden.

Epidurale adhesiolyses hebben naar onze mening zeker een plaats in de behandelingsstrategie van een FBSS. Het was opvallend dat het aantal patiënten nadien nog in aanmerking komend voor een neurostimulatie, aanzienlijk kleiner was geworden.

FBSS is een zeer complexe aandoening waarbij een multidisciplinaire aanpak een 'must' is. Epidurale adhesiolyse behoort zeker tot een van de behandelingsstrategieën. Of een epiduroscopie hierbij een meerwaarde biedt, kan ik op basis van de ervaringen uit de praktijk, helaas niet bevestigen.

Dr. F. Opsomer  
Multidisciplinair Pijncentrum ZNA Middelheim-Hoge Beuken  
Antwerpen  
België

# CoMEDICAL

## Radiofrequency Pain Management



**RF Cannula**



**Multi RF Lesion**

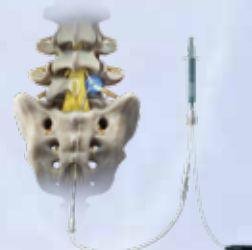
### Reusables & Disposables



**Injection Electrodes**



**X-Ray & Echogenic**



**Imedicom Epidural Catheters**



**Injection Needles**



**Injection Electrode**



**Disposable Electrode**



### Monographs

Procedure guides



### Oakworks Medical

Imaging Tables



### Books

RF Techniques

**[www.comedical.eu](http://www.comedical.eu)**

CoMedical B.V., Gieterijstraat 46 – 47 , 2984 AB Ridderkerk , The Netherlands

Tel: +31 180 420 708 , Fax: +31 180 463 846 , Mobile: +31 613 886 424

E-mail: [info@comedical.nl](mailto:info@comedical.nl) , E-mail: [enrico@comedical.eu](mailto:enrico@comedical.eu)