

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/71121>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

27e jaargang, 2008

Nederlands Tijdschrift voor

# PIJN<sub>en</sub> bestrijding

Officiële uitgave van de Nederlandse Vereniging ter Bestudering van Pijn (NVBP) en de Samenwerkende Pijnkenniscentra.

nr  
36



# Inhoud

Colofon	4
Richtlijnen voor auteurs	4
<b>Theorie, meetinstrumenten en behandeling van pijngerelateerde angst in chronische lage rugpijnpatiënten</b> M. Leeuw	5
<b>Occupational whole body vibration and low back pain: strategies to reduce exposure</b> Ivo JH Tiemessen	11
<b>Risicofactoren voor herstel en behandeling op maat na een operatie voor een Lumbosacraal Radiculair Syndroom</b> J. den Boer, M. Munneke, R.A.B. Oostendorp, T. Beems, F.W.Kraaimaat, A.J. Grotenhuis, A.W.M. Evers	17
<b>Het gebruik van opioïden bij neuropathische pijn. De plaats van buprenorphine.</b> JH Vranken, MH van der Vegt, A Dahan, en MW Hollmann	22
<b>Pijn bij patiënten met kanker</b> Marieke HJ van den Beuken-van Everdingen, MD, Jacob Patijn, MD, PhD	27
<b>De REPOS; een pijnobservatieschaal voor mensen met een uitingsbeperking.</b> a.boerlage	32
Referaten	
- <b>Spinal brain-derived neurotrophic factor governs neuroplasticity and recovery from cold-hypersensitivity following dorsal rhizotomy.</b> Dr.E.A.Joosten	36
- <b>The Restore Rechargeable, Implantable Neurostimulator: Handling and Clinical Results of a Multicenter Study</b> M. Janssen	37
- <b>Chronic pain, impaired glucose tolerance and diabetes: A community-based study</b> W. Pluijms	38
- <b>Response to Pulsed and Continuous Radiofrequency Lesioning of the Dorsal Root ganglion and Segmental Nerves in Patients with Chronic Lumbar Radicular Pain</b> Dr. Koen van Boxem	40
- <b>Efficacy of Opioids for Chronic Pain: A Review of the Evidence.</b> P. Oedayrajsingh Varma	42
- <b>Low frequencies, but not high frequencies of bi-polar spinal cord stimulation reduce cutaneous and muscle hyperalgesia induced by nerve injury</b> Helwin Smits	44
- <b>Do psychosocial factors predict disability and health at a 3-year follow-up for patients with non-acute musculoskeletal pain?</b> Dr. M. Goossens	45
- <b>Behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie: Is twee meer dan 1 plus 1?</b> Dr. C. G. Faber, Dr. I.S.J. Merkies	46
- <b>The frequency, trajectories and predictors of adolescent recurrent pain: A population-based approach</b> Jeanine Verbunt	48
Congresagenda	50

Coverfoto:

Human neural progenitor derived astrocytes in culture dishes, stained for glial fibrillary acidic protein (GFAP)\*

Tobias Führmann and Gary Brook  
Department of Neuropathology  
Medical Faculty  
RWTH Aachen University  
Germany

# Colofon

Het Nederlands Tijdschrift voor Pijn en Pijnbestrijding is een officiële uitgave van de Nederlandse Vereniging ter Bestudering van Pijn (NVBP) en de Samenwerkende Kenniscentra voor Pijn. Het tijdschrift verschijnt vier maal per jaar (in de tweede helft van de maand) en wordt gratis toegezonden aan de leden van de NVBP en PKC's. Een abonnement is verkrijgbaar voor de kostprijs van € 45,00 per jaar voor particulieren en € 95,00 per jaar voor instellingen. Abonnementsgelden overmaken op bankrekeningnummer 45.12.83.570 te Malden, t.n.v. 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.

## Hoofredactie

Dr. J. Patijn, neuroloog/coördinator Pijnbestrijding  
Afd. Anesthesiologie en Pijnbestrijding, MUMC  
Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, e-mail: [ipat@sane.azm.nl](mailto:ipat@sane.azm.nl)  
Telefoon 043 – 3877455, fax 043 – 3875457

Dr. J. van Zundert, anesthesioloog  
Afd. Anesthesiologie, Ziekenhuis Oost-Limburg  
Campus André Dumont, Pijnkliniek  
Stalenstraat 2, 3600 Genk, België

Prof.dr. W.W.A. Zuurmond, anesthesioloog  
Afd. Anesthesiologie, AZVU  
Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam e-mail: [wwa.zuurmond@azvu.nl](mailto:wwa.zuurmond@azvu.nl)  
Telefoon 020 – 4444386, fax 020 – 4444385

## Redactie

### Anesthesiologie

Dr. R.T.M. van Dongen, J.W.M. Geurts, M. Sanders, Dr. M. van Wijhe  
[Fysiotherapie/Bewegingswetenschappen](#)

A.J.A. Köke, Dr. R.S.G.M. Perez

### Huisartsen

Dr. M.M. Brueren, C.G. van der Plas

### Neurologie

Dr. P.L.I. Dellelijn, Dr. C.A.M. Rozeman

### Psychologie

Prof. Dr. J.W.S. Vlaeyen, Dr. F.A.M. Winter

### Revalidatie

P.H.T.G. Heuts, Dr. B.A. de Jong, Mw. C.G.M. Warmerdam

### Verplegingswetenschappen

Mw. Prof. Dr. R. de Wit

## Secretariaat NTPP

Sandra Reijnders-Keijdener  
Afd. Anesthesiologie en Pijnbestrijding, MUMC  
Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht  
Telefoon 043 – 3877498, fax 043 – 3875457  
E-mail: [sandra.reijnders@mumc.nl](mailto:sandra.reijnders@mumc.nl)

## Advertenties

T.C. Besse, anesthesioloog  
UMCN, afd. Anesthesiologie  
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen  
Telefoon 024-3619032, Fax: 024 - 3666312

Prof.dr. M. van Kleef, anesthesioloog  
Afd. Anesthesiologie en Pijnbestrijding, MUMC  
Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht  
Telefoon 043 – 3877457, fax 043 – 3875457

Advertenties kunnen zonder opgaaf van reden worden geweigerd

## Grafische verzorging

Andi Druk  
Afrikalaan 40, 6199 AH Maastricht-Airport  
Telefoon: 043 - 36 67 160  
E-mail: [info@andidruk.nl](mailto:info@andidruk.nl)  
Website: [www.andidruk.nl](http://www.andidruk.nl)

## Secretariaat NVBP

Margreet Langendoen  
p/a Erasmus MC  
Afd. Medische Psychologie en Psychotherapie  
Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam  
Telefoon: 010 - 7043807.  
E-mail: [info@nvbp.nl](mailto:info@nvbp.nl)  
Website: [www.nvbp.nl](http://www.nvbp.nl)

# Richtlijnen voor auteurs

Berichten, mededelingen en artikelen dienen respectievelijk vóór 1 februari, mei, september en november in bezit te zijn van de hoofdredactie:

Dr. J. Patijn, Afd. Anesthesiologie en Pijnbestrijding, MUMC, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht;  
Prof.dr. W.W.A. Zuurmond, Afdeling Anesthesiologie, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

U kunt het artikel ook per e-mail versturen aan: [sandra.reijnders@mumc.nl](mailto:sandra.reijnders@mumc.nl)

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 adviseurs 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.

Gebruik papierformaat A4, bedrukt aan één kant, met enkele regelafstand en duidelijk leesbare standaardletter. Aan de linkerzijde dient een kantlijn van 4 cm aangehouden te worden.

De volgorde van de verschillende onderdelen is als volgt:

- Titelpagina met naam en titel(s) van de auteur(s).
- Vermeld van iedere auteur instituut, afdeling, titulatuur en discipline alsmede van de eerste auteur het correspondentieadres, telefoon- en faxnummer.
- Samenvatting van ten hoogste 200 woorden, alsmede een Engels abstract gevolgd door trefwoorden in de Engelse taal.
- Inleiding.
- Methodiek
- Resultaten.
- Discussie.
- Literatuur. Als in de tekst naar de literatuurlijst wordt verwezen moet dat door een nummer tussen haakjes in de tekst te plaatsen voor 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 standaardafkorting volgens de Index Medicus, jaartal, deelnummer, eerste en laatste bladzijde (bijv. Egbert DL, Battit GE, Welch CE, Bartlett MK. Reduction of postoperative pain by encouragement an instruction of patients. *New Engl J Med* 1964; 270:825-7).
- Dankbetuiging.
- Tabellen dienen in Wordformat aangeleverd te worden. Legenda van ingestuurde tabellen of figuren toevoegen. De nummering verloopt in volgorde van verwijzing in de tekst.
- Legenda van eventueel ingestuurde figuren.
- 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.

# Theorie, meetinstrumenten en behandeling van pijngerelateerde angst in chronische lage rugpijnpatiënten

M. Leeuw<sup>1</sup>

## Samenvatting

*Volgens het vrees-vermijdingsmodel kan chronische lage rugpijn ontwikkeld en in stand gehouden worden door de aanwezigheid van bewegingsangst, de angst dat activiteiten schadelijk zijn voor de rug en vermindering van activiteiten. Uit een literatuuroverzicht van recent onderzoek naar het vrees-vermijdingsmodel blijkt dat de veronderstellingen van dit model over het algemeen ondersteund worden.*

*Voor het meten van de verwachte schadelijkheid van activiteiten, een specifieke vorm van bewegingsangst, kan de Photograph Series of Daily Activities (PHODA) gebruikt worden. Een verkorte elektronische versie van dit meetinstrument (de PHODA-SeV) blijkt een betrouwbaar en valide meetinstrument voor gebruik bij chronische rugpijnpatiënten.*

*Een cognitief-gedragsmatige exposure in vivo behandeling richt zich op afname van bewegingsangst. Patiënten ervaren door uitvoering van steeds bedreigender activiteiten dat ze deze kunnen uitvoeren zonder schadelijke gevolgen voor hun rug en ondanks hun pijn. Hierdoor zal het vermijdingsgedrag worden doorbroken en de bewegingsangst en beperkingen verminderen. Uit onderzoek blijkt dat exposure in vivo een minstens zo effectieve behandeling is als graded activity in het verminderen van beperkingen, maar duidelijk effectiever in het verminderen van catastroferen en bewegingsangst. Exposure in vivo is derhalve een waardevolle aanvulling op het bestaande behandelaanbod.*

## Abstract

The fear-avoidance model proposes that chronic low back pain can be developed and maintained by the presence of fear of movement/(re)injury, the fear that activities can be harmful to the back, and avoidance of activities. From a recent review on the fear avoidance model, it can be concluded that the premises of this model are generally supported.

To measure the perceived harmfulness of activities, which is a specific component of fear of movement/(re)injury, the Photograph Series of Daily Activities (PHODA) can be used. A shortened electronic version of this tool (PHODA-SeV) has shown to be a reliable and valid measurement instrument for use in chronic low back pain patients.

A cognitive behavioural exposure in vivo treatment aims at systematically diminishing fear of movement/(re)injury. By the performance of increasingly threatening activities, patients can experience their ability to perform these activities without inducing injury to their back and despite their pain. By this, avoidance, fear of movement/(re)injury, and disability may be reduced. Studies demonstrated that exposure in vivo is as effective as graded activity in reducing functional disability, but that this treatment is far more effective in diminishing pain catastrophizing and fear of movement/(re)injury. Exposure in vivo is therefore a valuable addition to the existing treatment repertoire.

## Keywords

Exposure in vivo, graded activity, vrees-vermijdingsmodel, catastroferen, bewegingsangst, PHODA / Exposure in vivo, graded activity, fear-avoidance model, catastrophizing, fear of movement/(re)injury, PHODA

## Inleiding

Lage rugpijn (LRP) is een veel voorkomend gezondheidsprobleem.<sup>1,2</sup> Hoewel acute rugklachten bij de meeste mensen vanzelf binnen enkele weken verminderen of verdwijnen, blijven de klachten bij een kleine groep mensen voortduren. Wanneer de klachten langer dan drie maanden aanhouden, wordt er gesproken van chronische lage rugpijn (CLRP).<sup>3</sup> Vaak gaan de pijnklachten samen met aanzienlijke beperkingen in het dagelijks functioneren. De hoge socio-economische kosten die gepaard gaan met rugklachten worden voornamelijk veroorzaakt door deze relatief kleine groep mensen met CLRP, niet alleen door hun gebruik van de gezondheidszorg, maar voornamelijk door hun ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid.<sup>4,5</sup> Chronische rugklachten kunnen biomedisch zelden verklaard worden, omdat er in de meeste gevallen geen lichamelijke afwijkingen gevonden kunnen worden die de pijn en beperkingen afdoende verklaren (zogenaamde *aspecifieke* CLRP).<sup>6</sup> Tegenwoordig lijken deze klachten beter benaderd te worden vanuit een biopsychosociaal model, dat ervan uitgaat dat de pijn en beperkingen het gevolg zijn van een complexe wisselwerking tussen biomedische, psychologische en sociale factoren.<sup>7</sup>

## Het vrees-vermijdingsmodel

Een vooraanstaand biopsychosociaal model met betrekking tot CLRP is het vrees-vermijdingsmodel.<sup>8,9</sup> Volgens dit model wordt de ontwikkeling en in standhouding van CLRP in sommige patiënten verklaard door de aanwezigheid van pijngerelateerde angst (fig. 1).

Het model veronderstelt dat mensen op twee manieren kunnen reageren op een pijnervaring, namelijk door confrontatie of vermijding. Indien er geen sprake is van een biomedische afwijking is het aangaan van de confrontatie met dagelijkse lichamelijke activiteiten ondanks de pijn het meest adaptief. Hierdoor komt namelijk de angst voor beweging niet tot ontwikkeling en wordt er aangezet tot herstel.

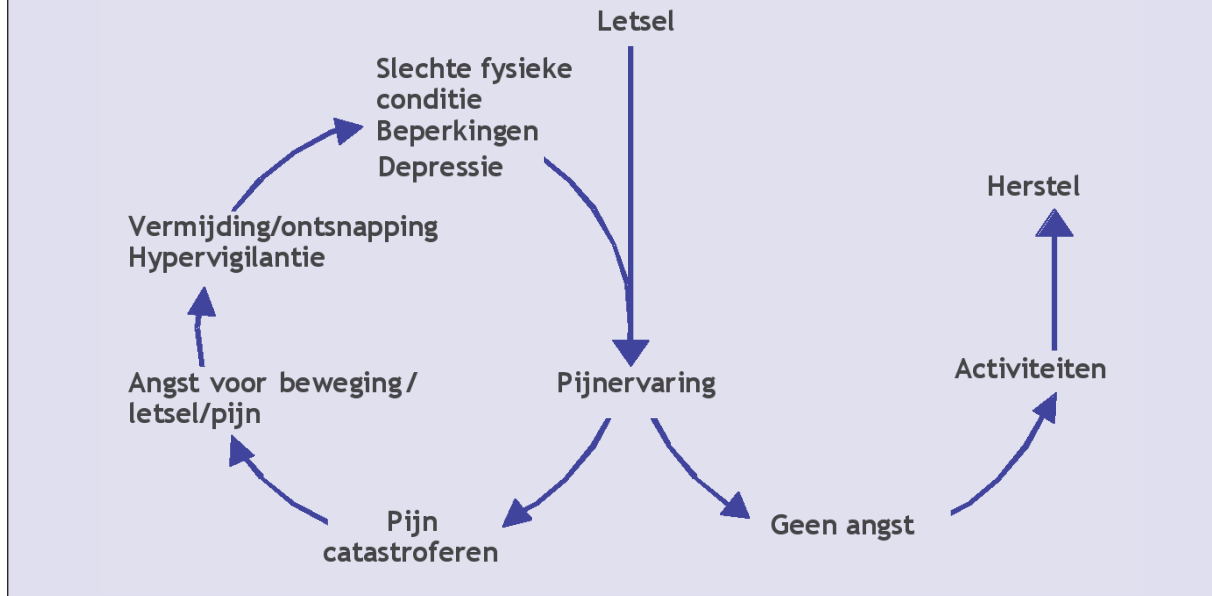
Vermijding van activiteiten kan tijdens de acute fase van pijn effectief zijn doordat het aanwezige letsel de mogelijkheid krijgt om te herstellen. Echter, wanneer de pijn aanhoudt terwijl de biomedische oorzaak al genezen is, kan langdurige vermijding contraproductief werken. Door catastrofaal denken over de (betekenis van) pijn kan er angst voor bepaalde bewegingen ontstaan, omdat deze geacht worden pijn toename of letsel te veroorzaken. Deze angst kan aanleiding geven tot een aantal defensieve reacties, zoals vermijding van of ontsnapping aan bedreigende activiteiten, overmatige aandacht voor bedreigen-

<sup>1</sup> Hoensbroeck Rehabilitation Centre, Hoensbroeck, The Netherlands



**Figuur 1**

Een cognitief gedragsmatige vrees-vermijdingsmodel (aangepast van: Vlaeyen JWS & Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: A state of the art. Pain 2000;85(3):317-332).



de signalen (hypervigilantie) of veiligheidsgedragingen tijdens de uitvoering van activiteiten. Hoewel deze defensieve reacties leiden tot een reductie in angst en/of pijn, kunnen deze op de lange termijn averechts gaan werken en de angst in stand houden. Op den duur ontstaat de angst niet alleen tijdens de pijnervaring zelf, maar reeds in anticipatie op pijn of het letsel. Langdurige vermijding van activiteiten kan leiden tot beperkingen, een verslechterde lichamelijke conditie en een sombere stemming, die samen met overmatige aandacht voor pijn leiden tot een versterkte pijnervaring.

#### Ondersteuning voor het vrees-vermijdingsmodel

In een recent literatuuroverzicht<sup>10</sup> worden de bevindingen uiteengezet van onderzoeken naar het vrees-vermijdingsmodel, die zijn verschenen sinds het voorgaande overzicht van Vlaeyen en Linton uit 2000.<sup>9</sup> Hieruit blijkt dat onderzoeken over het algemeen de veronderstelde relaties van dit model ondersteunen:

- 1 De persoonlijkheidsfactoren neuroticisme en negatieve affectiviteit zijn kwetsbaarheidfactoren die de kans vergroten dat iemand angstig reageert op een pijnervaring.
- 2 CLRP patiënten die catastroferen over hun pijn zijn meer geneigd om intensere pijn, meer beperkingen, en meer pijnrelateerde angst te ervaren.
- 3 Voornamelijk CLRP patiënten met verhoogde niveaus van pijnrelateerde angst en pijn catastroferen hebben moeite om hun aandacht van de pijn af te wenden.
- 4 Vergeleken met laagangstige patiënten vermijden hoogangstige CLRP patiënten activiteiten die als pijnlijk of bedreigend worden gezien, hetgeen zichtbaar is in een slechtere prestatie op fysieke taken en meer ervaren beperkingen.
- 5 Pijnintensiteit lijkt in een belangrijkere mate gerelateerd aan ervaren beperkingen bij (C)LRP dan voorheen werd aangenomen.
- 6 Er is geen eenduidig bewijs dat CLRP patiënten daad-

werkelijk lagere activiteitsniveaus (disuse) en een slechtere fysieke conditie (fysieke deconditionering) hebben dan gezonde mensen.

Daarnaast zijn in dit zelfde literatuuroverzicht studies naar de rol van bewegingsangst tijdens verschillende fasen van rugpijn uiteengezet. Hieruit blijkt dat bewegingsangst ook in pijnvrije mensen aanwezig kan zijn (in de vorm van bepaalde overtuigingen, zoals 'rugpijn betekent dat er iets mis is met de rug') en dat de aanwezigheid hiervan de kans vergroot op het optreden van een (nieuwe) acute rugpijnepisode. Daarnaast vergroot pijnrelateerde angst de kans op de ontwikkeling en instandhouding van chronische rugklachten.

Hoewel de relaties tussen de componenten van het vrees-vermijdingsmodel door verscheidene onderzoeken ondersteund wordt, roepen de ambigue resultaten ten aanzien van de veronderstelde disuse en fysieke deconditionering nog enige vraagtekens op. Daarnaast ontbreekt het nog aan onderzoeken die de validiteit van het model in het verklaren van CLRP klachten hebben onderzocht. Dit vraagt om verder onderzoek naar de validering van het vrees-vermijdingsmodel.

#### Meetinstrumenten voor bewegingsangst

Aangezien bewegingsangst een belangrijke factor lijkt te zijn in het ontstaan en de instandhouding van (chronische) lage rugklachten, is het nuttig om geschikte meetinstrumenten te hebben voor het bepalen van bewegingsangst tijdens de verschillende fasen van rugpijn. Op dit moment is er voor CLRP patiënten een diversiteit aan zelfrapportage vragenlijsten voorhanden<sup>11</sup>, zoals de Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ), de Fear of Pain Questionnaire III (FOP), de Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS) en de Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK). Een aangepaste versie van de TSK, waardoor mensen zonder rugklachten ook in staat zijn om deze in te vullen, blijkt daarnaast een geschikt meetinstrument voor bewegingsangst in pijnvrije mensen.<sup>12</sup>

Voor het meten van de verwachte schadelijkheid van activiteiten, dat is de mate waarin een patiënt verwacht dat bepaalde activiteiten schadelijk zullen zijn voor zijn/haar rug, bestaat de Photograph Series of Daily Activities (PHODA).<sup>13</sup> De PHODA meet hiermee een specifiek construct dan bijvoorbeeld de TSK, die zich meer richt op het bredere concept van bewegingsangst, bestaande uit de overtuiging dat medische gebreken ten grondslag liggen aan de pijn en het idee dat activiteiten deze medische problemen verder zullen verergeren.

Recent is voor toepassing in CLRP patiënten een verkorte elektronische versie van de PHODA (de PHODA-SeV) ontwikkeld en getest.<sup>14</sup> Hoewel de oorspronkelijke PHODA uit 100 items bestaat en de afname handmatig plaatsvindt, bestaat de PHODA-SeV uit slechts 40 foto's van dagelijkse activiteiten. De afname vindt plaats via een computerprogramma. Op het computerscherm worden deze foto's van dagelijkse activiteiten aan patiënten gepresenteerd. Deze dienen zich voor te stellen de betreffende activiteiten op dit moment uit te voeren en aan te geven in welke mate ze ervan overtuigd zijn dat deze activiteit schadelijk is voor de rug door deze langs een 'schade-thermometer' te plaatsen, die loopt van 0 (helemaal niet schadelijk) tot 100 (heel erg schadelijk). Een studie van Leeuw en anderen<sup>14</sup> heeft de psychometrische eigenschappen van de PHODA-SeV onderzocht. In dit onderzoek is de PHODA-SeV herhaaldelijk afgenomen bij CLRP patiënten die deel hebben genomen aan een gerandomiseerd klinisch onderzoek naar de effectiviteit van exposure in vivo versus graded activity. Uit de resultaten blijkt dat de PHODA-SeV één enkele factor meet die een zeer hoge interne consistentie heeft. Ook blijken de test-herstest betrouwbaarheid en de stabiliteit van de PHODA-SeV goed over een tijdsinterval van twee weken, waarbij discrepanties groter dan 20 punten tussen de twee metingen een werkelijke verandering suggereren. De constructvaliditeit van de PHODA-SeV wordt gesteund door significante relaties tussen dit instrument en andere zelfrapportage maten voor angst, catastrofen, pijn en beperkingen. De validiteit wordt verder ondersteund door de bevinding dat patiënten die exposure in vivo hebben gevolgd, gericht op de systematische reductie van de waargenomen schadelijkheid van activiteiten, significant lagere PHODA-SeV scores rapporteren na afloop van de behandeling dan de patiënten die graded activity hebben gekregen, welke zich niet richt op deze percepties. Concluderend presenteert deze studie aanwijzingen voor de betrouwbaarheid en validiteit van de PHODA-SeV als een meetinstrument voor de waargenomen schadelijkheid van activiteiten in CLRP patiënten. De PHODA-SeV is gratis te downloaden voor gebruik via [www.psychology.unimaas.nl/phoda-sev](http://www.psychology.unimaas.nl/phoda-sev).

### Behandeling van bewegingsangst

Catastrofen en bewegingsangst bepalen in belangrijke mate hoe mensen reageren op, en omgaan met, hun pijnklachten. In 1990 werd door Kori en anderen<sup>15</sup> een extreme mate van bewegingsangst zelfs als een bewegingsfobie (kinesiofobie) betiteld. Philips<sup>16</sup> was de eerste die de klinische implicaties van de overlap tussen chronische angst en bewegingsangst aankaartte. Net zoals exposure in vivo een effectieve behandeling is bij angststoornissen lijkt het aannemelijk dat dit ook een efficiënte behandelingsmethode kan zijn voor CLRP patiënten, bij wie bewegingsangst een belemmerende rol speelt. Op dit moment

is graded activity echter één van de meest aangeboden behandelmethoden voor CLRP, terwijl er bij deze behandeling geen expliciete aandacht wordt gegeven aan bewegingsangst.

#### Graded activity

De graded activity behandeling is gebaseerd op het model van operante conditionering, dat er van uitgaat dat gedrag zal toenemen wanneer er een positieve consequentie op volgt (bekrachtigd wordt) en af zal nemen wanneer er een negatieve consequentie op volgt. Bij chronische pijn kan het gebeuren dat disfunctioneel pijngedrag wordt bekrachtigd en dus zal toenemen, terwijl adaptief en gezond gedrag niet wordt bekrachtigd en zal afnemen.<sup>17-19</sup> Een voorbeeld van (negatieve) bekrachtiging van pijngedrag is een werknemer die vanwege het verzuim door rugklachten tegelijkertijd zijn onbevredigende arbeidsomstandigheden kan vermijden. Ook aandacht en steun vanuit de omgeving voor pijnklachten kunnen als positieve consequentie, en dus als bekrachtiging van het pijngedrag, worden beschouwd. Op dezelfde manier wordt vermijdingsgedrag aangeleerd, doordat op deze wijze de negatieve consequenties (namelijk de verwachte pijn of letsel) vermeden worden. Naarmate de pijnklachten langer duren, groeit de overtuiging in de omgeving (partners, familie, kennissen, maar ook therapeuten) dat het uitvoeren van bepaalde activiteiten schadelijk is en dus wordt afgeraden.<sup>20</sup> Doordat het pijngedrag positief wordt bekrachtigd zal het toenemen in frequentie. Gezond gedrag, namelijk actief blijven, wordt daarentegen niet bekrachtigd.

Graded activity stelt tot doel om het activiteitsniveau geleidelijk uit te breiden, en op die wijze de beperkingen te verminderen, door gebruik te maken van de principes van operante bekrachtiging en tijdcontingentie.<sup>17,18</sup> Allereerst wordt het basisniveau van functioneren van de patiënt bepaald door patiënten enkele weken activiteiten op pijncontingente wijze uit te laten voeren. Vervolgens leren patiënten hun activiteitsniveau geleidelijk uit te breiden op geleide van gemaakte afspraken in de tijd, en dus ongeacht hun pijn. Er wordt toegewerkt naar belangrijke functionele doelen volgens een van tevoren vastgesteld schema waarin quota van activiteit en rust zijn vastgelegd. Het behalen van activiteiten-quota wordt in eerste instantie consequent, en later in afnemende frequentie, positief bekrachtigd om gezond gedrag aan te moedigen. Door de activiteiten geleidelijk uit te breiden ondanks de pijn zal de lichamelijke conditie verbeteren en het beperkingenniveau afnemen.

Deze behandeling lijkt voor veel patiënten behoorlijk succesvol.<sup>21,22</sup> Echter, de indruk bestaat dat de aanwezigheid van bewegingsangst een belemmering kan vormen voor deze aanpak. De angst voor de schadelijke gevolgen van activiteiten kan dusdanig zijn dat deze patiënten niet te motiveren zijn voor een dergelijke aanpak, of dat ze hierdoor tijdens de behandeling alsnog vermijdingsgedrag blijven vertonen. Bij deze specifieke angstige groep lijkt een behandeling geïndiceerd die expliciet ingaat op catastrofale gedachten over pijn en bewegingsangst, namelijk exposure in vivo.

#### Exposure in vivo

Een exposure in vivo behandeling voor chronische lage rugpijnpatiënten richt zich systematisch op het identificeren en reduceren van bewegingsangst.<sup>23-26</sup> De rationale

van de behandeling gaat er, evenals de exposure behandeling bij andere angststoornissen, vanuit dat de angst zal verminderen wanneer de persoon geleidelijk wordt blootgesteld aan angstopwekkende activiteiten.

De behandeling start met een uitgebreide analyse van het pijnprobleem door middel van een interview. Op deze manier wordt inzicht verkregen in belangrijke catastroferende gedachten en gedragsmatige processen (bijv. vermijding) die van invloed zijn op de klachten. Ook worden duidelijke doelen van de behandeling afgesproken, die bestaan uit het weer leren uitvoeren van dagelijkse activiteiten.

Vervolgens wordt er een persoonlijke angsthiërarchie van dagelijkse activiteiten opgesteld met behulp van de PHODA. Hierdoor ontstaat een hiërarchie, bestaande uit activiteiten waarvan de patiënt in toenemende mate overtuigd is dat de uitvoering ervan leidt tot (hernieuwde) schade of letsel aan de rug.

Hierna volgt de educatiefase, waarin een uitgebreide uitleg van de rationale van de behandeling wordt gegeven. Het vrees-vermijdingsmodel wordt toegelicht door de gedachten en gedragingen van de specifieke patiënt erin te integreren. Het is belangrijk om de educatie te laten ondersteunen door een arts, die aan de hand van het diagnostisch materiaal van de betreffende patiënt, de patiënt kan uitleggen dat alle activiteiten veilig uitgevoerd kunnen worden. De educatie is niet zozeer bedoeld voor het bieden van geruststelling, maar om de patiënt te motiveren deel te nemen aan de daadwerkelijke uitvoering van de behandeling waarin angstopwekkende activiteiten uitgevoerd dienen te worden. Onderzoek heeft aangetoond dat educatie niet leidt tot een daadwerkelijke gedragsverandering, maar dat deze pas ingezet wordt als patiënten daadwerkelijk worden blootgesteld aan activiteiten die zij voorheen vermeden.<sup>27</sup>

Met deze blootstelling aan activiteiten die angst opwekken -omdat ze geassocieerd worden met het optreden van letsel of schade aan de rug- start de daadwerkelijke behandelfase. Dit vormt een reële uitdaging, omdat patiënten aangemoedigd dienen te worden voor een aanpak (activiteiten uitvoeren) die tegengesteld is aan hun eigen overtuigingen ('activiteiten zijn schadelijk voor mijn rug'). Een graduele opbouw in het aanbieden van angstopwekkende activiteiten is wenselijk, zodat de patiënten met relatief onbedreigende activiteiten kunnen ervaren dat ze de negatieve gevolgen van de betreffende activiteit overschatten. De eerder opgestelde angsthiërarchie is een essentieel hulpmiddel. Door de uitvoering van steeds bedreigender activiteiten wordt de vermijding van activiteiten doorbroken, zal de bewegingsangst afnemen en zullen de beperkingen verminderen.

Vaak worden aanvullend op de exposure in vivo oefeningen gedragsexperimenten ingezet. Door deze gedragsexperimenten worden de catastroferende verwachtingen ten aanzien van de consequenties van een activiteit (letsel) expliciet gemaakt en getoetst met de werkelijkheid. Door het expliciteren van de catastrofale gedachten, en door deze te toetsen middels de uitvoering van de activiteit, leren de patiënten hun onjuiste overtuigingen met betrekking tot de relatie tussen beweging en letsel te herzien.

Om de generalisatie van de gecorrigeerde cognities te bevorderen<sup>28</sup> is het erg belangrijk om de patiënt in zoveel mogelijk uiteenlopende situaties te laten experimenteren, voornamelijk in situaties die de thuissituatie en de dagelijkse activiteiten van de patiënt benaderen.

Daarnaast is het essentieel dat er tijdens de behandeling voldoende aandacht is voor veiligheidsgedragingen die patiënten subtiel kunnen toepassen tijdens de uitvoering van de activiteiten (bijvoorbeeld het ondersteunen van de rug met een hand, het dragen van een korset). Het laten voortbestaan van deze subtiel vermijdingsgedragingen zal de bewegingsangst in stand houden en deze dienen derhalve vermeden te worden.

### Effectiviteit exposure in vivo

Er is in Nederland en Zweden een aantal kleinschalige single case experimental design studies uitgevoerd met enkele deelnemers, waarin de effectiviteit van exposure in vivo is onderzocht door deze te vergelijken met graded activity of geen behandeling.<sup>27,29-33</sup> Hieruit bleek dat bij chronische rugpijnpatiënten met bewegingsangst exposure in vivo effectiever is dan geen behandeling of graded activity in het verminderen van angst, functionele beperkingen en in het verbeteren van het activiteitsniveau. Ook bleek de exposure in vivo behandeling in staat pijn te reduceren, ondanks dat dit geen doelstelling van de behandeling is. Er is enige voorzichtigheid geboden met de interpretatie van de resultaten van bovengenoemde studies, omdat er slechts kleine aantallen patiënten bij betrokken waren.

Tot op heden zijn er drie gerandomiseerde gecontroleerde studies uitgevoerd naar de effectiviteit van exposure in vivo. Ten opzichte van een wachtlijstconditie bleek exposure in vivo in hoog-angstige CLRP patiënten enigszins effectiever in het verminderen van beperkingen, angst en pijnintensiteit. In deze studie werd exposure in vivo echter in combinatie met 'usual treatment' gegeven.<sup>34</sup> De studie van Woods en Asmundson<sup>35</sup> onderzocht in 44 CLRP patiënten of exposure in vivo effectiever is dan graded activity of een wachtlijstconditie. In deze studie bleek exposure in vivo minstens zo effectief als graded activity in het verminderen dan beperkingen, hoewel exposure in vivo effectiever was in het verbeteren van pijngerelateerde angst. De aantallen proefpersonen in deze studie waren echter laag en de resultaten waren alleen bekend tot een maand na afloop van de behandeling. De studie van Leeuw en anderen<sup>36</sup> onderzocht met 85 CLRP patiënten of exposure in vivo effectiever is dan graded activity. De behandelingen vonden plaats in vier revalidatiecentra in Nederland en de patiënten werden gevolgd tot zes maanden na afloop van de behandeling. Hoewel exposure in vivo effectiever bleek dan graded activity in het reduceren van pijn catastrofen en de verwachte schadelijkheid van activiteiten, bleek exposure in vivo wederom minstens zo effectief als graded activity in het reduceren van functionele beperkingen en klachten. Tegen de verwachting in bleek exposure in vivo niet effectiever dan graded activity in de subgroep van hoogangstige patiënten.

### Exposure in vivo of graded activity?

Samenvattend tonen de studies tot op heden aan dat exposure in vivo een minstens even effectieve behandeling is als graded activity voor CLRP patiënten, ongeacht hun niveau van angst, wanneer de doelstelling van de behandeling het reduceren van beperkingen betreft. Echter, wanneer de doelstelling het verminderen van catastrofen en bewegingsangst is, is exposure in vivo duidelijk effectiever dan graded activity. Exposure in vivo is hiermee een waardevolle aanvulling op het bestaande behandelaanbod.





De mogelijke verklaring voor het feit dat exposure in vivo weliswaar effectiever is dan graded activity in het verminderen van catastroferen en angst, maar minstens even effectief in het verbeteren van functionele beperkingen, zou kunnen liggen in de mogelijkheid dat graded activity essentiële elementen van exposure in vivo bevat. Niet alleen worden de patiënten expliciet gerustgesteld dat alle activiteiten veilig en onschadelijk zijn, maar er vindt ook een geleidelijke reactivatie, en dus blootstelling, aan mogelijk gevreesde activiteiten plaats.<sup>36</sup> Inderdaad blijkt uit meerdere studies dat reactiverende behandelingen, hoewel niet gericht op het verminderen van bewegingsangst, leiden tot een afname van catastroferen en angst. De afname in beperkingen blijkt daarnaast gemedieerd te worden door de afname in catastroferen tijdens de behandeling.<sup>37-39</sup>

### Meer informatie en dankbetuiging

Meer informatie met betrekking tot bewegingsangst bij CLRP patiënten kan gevonden worden in het proefschrift van Maaïke Leeuw, getiteld 'SAFE but SORRY: theory, assessment, and treatment of pain-related fear in chronic low back pain patients' (te downloaden via [http://dissertaties.ub.unimaas.nl/detail.asp?doc\\_id=12922](http://dissertaties.ub.unimaas.nl/detail.asp?doc_id=12922)). De promotie is ondersteund door een subsidie (nr. 1436.0002) van Zorgonderzoek Nederland (ZonMw) en is onderdeel van het revalidatieonderzoeksprogramma Lobadis.

### Correspondentieadres

Maaïke Leeuw  
Hoensbroeck Rehabilitation Centre  
Hoensbroeck, The Netherlands, Email: M.Leeuw@SRL.nl

### Literatuur

1. Walker BF. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *Journal of Spinal Disorders* 2000;13:205-217.
2. Picavet HSJ, Schouten JSAG. Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalences, consequences and risk groups, the DMC(3)-study. *Pain* 2003;102:167-178.
3. Faas A, Chavannes AW, Koes BW, van den Hoogen IMM, Mens JMA, Smeele LJM, Romeijnnders ACM, van der Laan JR. NHG-standaard lage-rugpijn. *Huisarts & Wetenschap* 1996;39:18-31.
4. Nachemson AL, Waddell G, Norlund AL. Epidemiology of neck and low back pain. In: Nachemson AL and Johnson E (Eds.). *Neck and back pain; the scientific evidence of causes, diagnosis, and treatment*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. pp. 165-187.
5. Goossens MEJB. Economic aspects of chronic musculoskeletal pain. In: Linton SJ (Eds.). *Pain Research and Clinical Management Series, volume 12: new avenues for the prevention of chronic musculoskeletal pain*. Amsterdam: Elsevier, 2002.
6. Waddell G. Diagnostic triage. In: Waddell G (Eds.). *The Back Pain Revolution*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2004. pp. 9-26.
7. Waddell G. The biopsychosocial model. In: Waddell G (Eds.). *The Back Pain Revolution*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2004. pp. 265-282.
8. Vlaeyen JWS, Kole Snijders AMJ, Boeren RGB, van Eek H. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain* 1995;62:363-372.
9. Vlaeyen JWS, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain* 2000;85:317-332.
10. Leeuw M, Goossens MEJB, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JWS. The fear avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *Journal of Behavioral Medicine* 2007;30:77-94.
11. McNeil DW, Vowles KE. Assessment of fear and anxiety associated with pain: conceptualization, methods, and measures. In: Asmundson GJG, Vlaeyen JWS and Crombez G (Eds.). *Understanding and treating fear of pain*. New York: Oxford University Press, 2004. pp. 189-211.
12. Houben RMA, Leeuw M, Vlaeyen JWS, Goubert L, Picavet HSJ. Fear of movement/injury in the general population: Factor structure and psychometric properties of an adapted version of the Tampa Scale for Kinesiophobia. *Journal of Behavioural Medicine* 2005;28:415-424.
13. Kugler K, Wijn J, Geilen M, de Jong J, Vlaeyen JWS, *The Photograph series of Daily Activities (PHODA)*. CD-rom version 1.0., Institute for Rehabilitation Research and School for Physiotherapy Heerlen, The Netherlands, 1999.
14. Leeuw M, Goossens MEJB, van Breukelen GJP, Boersma K, Vlaeyen JWS. Measuring perceived harmfulness of physical activities in patients with chronic low back pain: the Photograph Series of Daily Activities - Short electronic Version. *The Journal of Pain* 2007; 8(11):840-849.
15. Kori SH, Miller RP, Todd DD. Kinesiophobia: A new view of chronic pain behavior. *Pain Management* 1990;Jan/Feb:35-43.
16. Philips HC. Avoidance behaviour and its role in sustaining chronic pain. *Behaviour Research and Therapy* 1987;25:273-279.
17. Fordyce WE. Learned pain: pain as behaviour. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR and Turk DC (Eds.). *Bonica's Management of Pain*. Lippincott: Williams & Wilkins, 2001.
18. Fordyce WE. Operant or contingency therapies. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR and Turk DC (Eds.). *Bonica's Management of Pain*. Lippincott: Williams & Wilkins, 2001.
19. Sanders SH. Operant conditioning with chronic pain: back to basics. In: Turk DC and Gatchel RJ (Eds.). *Psychological approaches to pain management*. New York: The Guilford Press, 2002.
20. Geilen MJ, Leeuw M, Hodiament-joosten MCJ. Graded activity volgens gedragsgeoriënteerde principes. In: Dijkstra PU, van Burken P, Marinus J, Nijs J and van Wilgen CP (Eds.). *Jaarboek Fysiotherapie Kinesitherapie*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2005.
21. Lindstrom, I., Ohlund, C., Eek, C., Wallin, L., Peterson, L.E., Fordyce, W.E., et al. (1992). The effect of graded activity on patients with subacute low back pain: a randomized prospective clinical study with an operant-conditioning behavioral approach. *Physical Therapy*, 72, 279-293.

22. Vlaeyen JWS, Haazen IW, Schuerman JA, Kole-Snijders AM, & van Eek H. Behavioural rehabilitation of chronic low back pain: comparison of an operant treatment, an operant-cognitive treatment and an operant-respondent treatment. *British Journal of Clinical Psychology* 1995;34:95-118.
23. Vlaeyen JWS, de Jong JR, Heuts PHTG. Graduele exposure in vivo. In: Vlaeyen JWS & Heuts PHTG (Eds.). *Gedragsgeoriënteerde behandelingsstrategieën bij rugpijn*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2000. pp. 104-116.
24. Vlaeyen JWS, de Jong JR, Sieben JM, Crombez G. Graded exposure in vivo for pain-related fear. In: Turk DC and Gatchel RJ (Eds.). *Psychological Approaches to Pain Management. A practitioner's handbook*. New York: The Guilford Press, 2002.
25. Vlaeyen JWS, de Jong J, Leeuw M, Crombez G. Fear reduction in chronic pain: graded exposure in vivo with behavioral experiments. In: Asmundson GJ, Vlaeyen JWS and Crombez G (Eds.). *Understanding and Treating Fear of Pain*. New York: Oxford University Press, 2004. pp. 313-343.
26. Leeuw M, Vlaeyen JWS, de Jong JR, Goossens MEJB, *Exposure in vivo bij chronische lage rugpijn, werkboek en therapeutenboek*, Boom Test Uitgevers, 2006.
27. de Jong JR, Vlaeyen JWS, Onghena P, Goossens MEJB, Geilen M, Mulder H. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain: education of exposure in vivo as mediator to fear reduction? *The Clinical Journal of Pain* 2005;21:9-17.
28. Goubert L, Francken G, Crombez G, Vansteenwegen D, Lysens R. Exposure to physical movement in chronic back pain patients: No evidence for generalization across different movements. *Behaviour Research and Therapy* 2002;40:415-429.
29. Vlaeyen JWS, de Jong J, Geilen M, Heuts PHTG, van Breukelen G. Graded exposure in vivo in the treatment of pain-related fear: a replicated single-case experimental design in four patients with chronic low back pain. *Behaviour Research and Therapy* 2001;39:151-166.
30. Vlaeyen JWS, De Jong JR, Onghena P, Kerckhoffs-Hanssen M, Kole-Snijders AM. Can pain-related fear be reduced? The application of cognitive-behavioural exposure in vivo. *Pain Research and Management* 2002;7:144-153.
31. Vlaeyen JWS, de Jong J, Geilen M, Heuts PHTG, van Breukelen G. The treatment of fear of movement/(re)injury in chronic low back pain: Further evidence on the effectiveness of exposure in vivo. *The Clinical Journal of Pain* 2002;18:251-261.
32. Linton SJ, Overmeer T, Janson M, Vlaeyen JWS, de Jong JR. Graded in-vivo exposure treatment for fear-avoidant pain patients with functional disability: A case study. *Cognitive Behaviour Therapy* 2002;31:49-58.
33. Boersma K, Linton SJ, Overmeer T, Jansson M, Vlaeyen JWS, de Jong J. Lowering fear-avoidance and enhancing function through exposure in vivo; A multiple baseline study across six patients with back pain. *Pain* 2004;108:8-16.
34. Linton SJ, Boersma K, Jansson M, Overmeer T, Lindblom K, Vlaeyen JW. A randomized controlled trial of exposure in vivo for patients with spinal pain reporting fear of work-related activities. *European Journal of Pain*: In druk.
35. Woods MP, Asmundson GJG. Evaluating the efficacy of graded in vivo exposure for the treatment of fear in patients with chronic back pain: A randomized controlled clinical trial. *Pain*: In druk.
36. Leeuw M, Goossens MEJB, van Breukelen GJP, de Jong JR, Heuts PHTG, Smeets RJEM, Köke AJA, Vlaeyen JWS. Exposure in vivo versus operant graded activity in chronic low back pain patients: Results of a randomized controlled trial. *Pain*: In druk.
37. Burns JW, Kubilus A, Bruehl S, Harden RN, Lofland K. Do changes in cognitive factors influence outcome following multidisciplinary treatment for chronic pain? A cross-lagged panel analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2003;71:81-91.
38. Spinhoven P, ter Kuile M, Kole-Snijders AMJ, Hutten Mansfeld M, den Ouden DJ, J.W.S. V. Catastrophizing and internal pain control as mediators of outcome in the multidisciplinary treatment of chronic low back pain. *European Journal of Pain* 2004;8:211-219.
39. Smeets RJEM, Vlaeyen JWS, Kester ADM, Knottnerus JA. Reduction of Pain Catastrophizing Mediates the Outcome of Both Physical and Cognitive-Behavioral Treatment in Chronic Low Back Pain. *The Journal of Pain* 2006;7:261-271.

# Occupational whole body vibration and low back pain: strategies to reduce exposure

Ivo JH Tiemessen

## Samenvatting

Het doel van dit onderzoek is te bestuderen of het verband tussen blootstelling aan lichaamstrillingen in het werk en rugpijn kan worden weergegeven in een dosisrespons relatie en of een speciaal ontwikkeld interventieprogramma leidt tot een verlaging van de blootstelling aan trillingen op de werkplek. Na correctie voor risicofactoren, is als gevolg van een toename in het lichaamstrillingen niveau een verhoogd risico op het krijgen van lage rugpijn gerelateerd aan rijden gevonden. Geen dosisrespons relatie is gevonden voor de chronische lage rugpijn. De implementatie van het interventie programma leidde niet tot een significante daling van de trillingsblootstelling vergeleken met de controlegroep. Echter op individueel niveau, bleek dat voor 23% van de bestuurders er een daling van de blootstelling had plaatsgevonden in de interventiegroep tot onder de actiewaarde. In de controlegroep was dit slechts voor 12%.

Geconcludeerd is dat werknemers die worden blootgesteld aan lichaamstrillingen in het werk een verhoogd risico hebben op het krijgen van lage rugpijn. Een verandering in houding en gedrag van werkgever en werknemer ten aanzien van deze blootstelling kan het risico op het krijgen van deze lage rugpijn doen dalen mits zowel de werkgever en de werknemer een grote betrokkenheid met de voorgestelde maatregelen vertonen.

## Summary

The objective of my thesis is to determine whether the link between exposure to whole-body vibration at work and low back pain can be represented in a dose-response relationship and whether a specially developed intervention program can reduce the exposure to vibration in the workplace. After correcting for risk factors, we found that an increase in the level of whole-body vibration led to an elevated risk of driving-related low back pain. No dose-response relationship was found for the outcome indicator chronic low back pain. The implementation of the intervention program in the intervention group exposed to high levels of vibration did not lead to a significant decrease in vibration exposure compared to the high-exposure 'care as usual' group. However, at individual level 23% of the drivers in the high-exposure intervention group showed a reduction in exposure to below the action value. By way of comparison, only 12% of the 'care as usual' group showed a reduction in exposure to below the action limit. The conclusion is that employees exposed to whole-body vibration at work have an elevated risk of developing low back pain. A change in attitude and behavior of the employer and the employee with regard to this exposure can reduce the risk of developing lower back pain, provided that both the employer and the employee remain committed to the proposed measures.

## Introductie

Negen procent van het ziekteverzuim in de Nederlandse beroepsbevolking kan worden toegeschreven aan lage rugpijn en ruim veertien procent van de beroepsbevolking die niet meer kan werken, kunnen dit niet door lage rugpijn.<sup>1</sup> Lage rugpijn is een multi- factorieel probleem.

Factoren die het ontstaan van lage rugpijn kunnen verklaren of kunnen bijdragen aan het ontstaan van lage rugpijn zijn werkgerelateerde factoren<sup>2,3</sup>, individuele risicofactoren<sup>4,5</sup> en psychosociale factoren.<sup>6,7</sup> De blootstelling aan lichaamstrillingen op de werkvloer is een werkgerelateerde factor die lage rugpijn kan ontwikkelen of verslechteren.

Lichaamstrillingen zijn mechanische op en neer gaande bewegingen die als geheel door het lichaam worden veroorzaakt. Zo'n acht procent van de Nederlandse beroepsbevolking wordt blootgesteld aan lichaamstrillingen tijdens het werk. Lichaamstrillingen komen vooral voor in de (land)bouw, industrie en transport en ontstaan tijdens de besturing van allerlei voertuigen, zoals vrachtauto's, grasmaaiers en grondverzetmachines. Het trillingsgebied van veel rijdende voertuigen komt overeen met het resonantiegebied van het lichaam van de mens: 4-5 Hertz.<sup>8</sup> De prevalentie van lage rugpijn bij bestuurders van voertuigen is 55-65%.<sup>9-11</sup> De prevalentie voor een niet rijdende werknemerspopulatie is 45%.<sup>12</sup>

Verscheidene onderzoeken tonen aan dat er een relatie is tussen blootstelling aan lichaamstrillingen en een verhoogd risico op de ontwikkeling van lage rugpijn.<sup>9, 13-15</sup> Hoewel het fysiologisch mechanisme van het causale verband tussen lichaamstrillingen en lage rugpijn nog steeds niet duidelijk is, is er wel een aantal hypotheses: 1) Blootstelling aan lichaamstrillingen verhoogt het "creep"effect van de wervels van de wervelkolom; 2) Blootstelling aan lichaamstrillingen leidt tot een disbalans van de wervelkolom waardoor deze gevaar loopt bij langdurig zitten, springen en tillen; 3) Blootstelling aan lichaamstrillingen leidt tot algehele vermoeidheid en beschadiging van de eindplaten, wat leidt tot degeneratie van de wervelkolom. Deze laatste hypothese lijkt de meest waarschijnlijke.<sup>16,17</sup>

Ter bescherming van werknemers die te maken hebben met deze lichaamstrillingen is op 25 juni 2002 een richtlijn met minimumvoorschriften voor gezondheid en veiligheid door het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie aangenomen.<sup>18</sup> Per 6 juli 2005 is deze richtlijn in Nederland opgenomen in het Arbo-besluit. De richtlijn geeft grenzen aan voor lichaamstrillingen op de werkplek. Er is een actiewaarde (0,5 m/s<sup>2</sup> gemiddeld over een 8-urige werkdag, A(8)) waarboven een werkgever maatregelen moet nemen. Daarnaast is een grenswaarde gedefinieerd (1,15 m/s<sup>2</sup> gemiddeld over een 8-urige werkdag) die niet mag worden overschreden.

Het doel van dit proefschrift is te bestuderen of het verband tussen blootstelling aan lichaamstrillingen in het werk en rugpijn kan worden weergegeven in een dosisrespons relatie en of een speciaal ontwikkeld interventieprogramma leidt tot een verlaging van de blootstelling aan trillingen op de werkplek (en op lange termijn dus resulteert in een daling van de lage rugpijn). Dit onderzoek is uitgevoerd binnen een internationaal opgezette studie, gesubsidieerd door de EU genaamd VIBRISKS.

## Methode

### Populatie

Aan dit onderzoek hebben 574 werknemers, verspreid over 13 verschillende bedrijven, deelgenomen. De trillingsblootstelling is zeer divers aangezien verschillende soorten voertuigen worden bestuurd: maaimachines, tractoren, grondverzetmachines, shovels, vrachtwagens, walsen, kiepers, kranen en boten.

### Lage rugpijn en overige pijn

In het kader van het VIBRISKS onderzoek is een vragenlijst over werk en gezondheid ontwikkeld. Deze vragenlijst is in de periode 2004-2007, 3 keer (eenmaal jaarlijks) aan werknemers, die worden blootgesteld aan lichaamstrillingen tijdens de dagelijkse werkzaamheden, voorgelegd. Deze vragenlijst ging over de blootstelling aan lichaamsstrillingen, de arbeidssituatie en eventuele voorkomende gezondheidspijn. Het invullen van de vragenlijst kon thuis gebeuren en duurde 30-45 minuten.

### Trillingsmeting

Bij een selectie van de grote groep werknemers is daarnaast een trillingsmeting tijdens de werkzaamheden in de praktijk uitgevoerd. Deze praktijkmeting bestond uit: een houding- en taakanalyse tijdens de uitvoering van het werk en de bepaling van het trillingsniveau waaraan de werknemer wordt blootgesteld. Met de houding- en taakanalyse is door middel van een observatiemethode, PalmTrac, per werknemer nagegaan wat tijdens de dagelijkse werkzaamheden de intensiteit en frequentie is van de verschillende houdingen en activiteiten zoals zitten, lopen, bukken, tillen en rijden. Deze zijn natuurlijk verschillend per voertuig. Deze observaties duurden ongeveer 4 uur per dag per voertuig. Voor het interventieprogramma hebben we gebruikt gemaakt van de gegevens afkomstig uit de houding- en taakanalyse, voor de bepaling van de dosisrespons relatie hebben we de data gebruikt uit de vragenlijsten die betrouwbaar bleken.<sup>19</sup> Het trillingsniveau is bepaald volgens de richtlijnen van de ISO norm 2631-1. Voor de meting van trillingen zijn 3 trillingsrichtingen te onderscheiden: namelijk vertikaal

(z), voor- en achterwaarts (x) en zijwaarts (y). Door plaatsing van een trilling opnemer op de zitting van het voertuig is het trillingsniveau van de bestuurder in kwestie gemeten gedurende een periode van minimaal 20 min. In deze 20 minuten werd een werkcyclus uitgevoerd die in veel gevallen representatief was voor een achturige werkdag. Bovendien zijn de observaties (de activiteiten en houdingen gedurende de werkdag) op de werkplek gekoppeld aan de trillingsmeting. Dit geeft inzicht in de risicofactoren tijdens het werk die als aanknopingspunten kunnen dienen voor interventie. Zo kan er voor iemand die gedraaid zit en tegelijkertijd wordt blootgesteld aan een hoog trillingsniveau een verhoogd risico gelden op het krijgen van lage rugpijn.

### Dosisrespons relatie

Een van de centrale vragen in mijn proefschrift was het beschrijven van een mogelijke dosisrespons relatie tussen lichaamstrillingen en lage rugpijn. Meer specifiek een dosisrespons relatie te vinden tussen de blootstelling aan lichaamstrillingen en (1) het krijgen van lage rugpijn gerelateerd aan rijden, (2) chronische lage rugpijn, (3) de intensiteit waarmee de lage rugpijn wordt ervaren en (4) de beperkingen door lage rugpijn in het dagelijkse leven. De trillingsblootstelling wordt bepaald door het product van het trillingsniveau en de totale tijd waaraan een werknemer wordt blootgesteld aan lichaamstrillingen, zie formule 1 en 2. Voor iedere afzonderlijke werknemer is de trillingsblootstelling bepaald. De blootstelling aan lichaamstrillingen (de dosis) is vastgesteld met behulp van vijf dagelijkse en acht cumulatieve (over de jaren) blootstellingmaten. Voor de bepaling van de dosisrespons relatie hebben we de blootstellingmaten opgedeeld in kwartielen. Het laagste kwartiel met de werknemers met de laagste trillingsblootstelling en het hoogste kwartiel met de werknemers met de hoogste trillingsblootstelling. Indien er een dosisrespons relatie bestaat zal proportioneel met de toename in kwartielen een toename in lage rugpijn (odds ratio) gerapporteerd worden. Deze trend wordt weergegeven met de Wald test en de Log Likelihood.

Tabel 1

Voorkomen van rugklachten, rugklachten met uitstraling in benen, het verzuim door rugklachten, schouder- en nekklachten (in procenten van het totaal) tijdens de laatste 7 dagen en de laatste 12 maanden in een aan lichaamstrillingen blootgestelde groep in vragenlijst 1, vragenlijst 2 en vragenlijst 3.

Totale populatie	Laatste 7 dagen			Laatste 12 maanden		
	Vragenlijst 1	Vragenlijst 2	Vragenlijst 3	Vragenlijst 1	Vragenlijst 2	Vragenlijst 3
Vragenlijst 1= 318 Vragenlijst 2= 265 Vragenlijst 3 = 199						
Rugklachten	<b>31.1%</b> (n=93)	<b>35.1%</b> (n=93)	<b>24.6%</b> (n=51)	<b>55.5%</b> (n=166)	<b>59.2%</b> (n=157)	<b>46.9%</b> (n=97)
Rugklachten met uitstraling in benen/ benen	<b>12.7%</b> (n=38)	<b>12.9%</b> (n=34)	<b>10.6%</b> (n=22)	<b>20.4%</b> (n=61)	<b>20.8%</b> (n=55)	<b>15.9%</b> (n=33)
Verzuim als gevolg van rugklachten	<b>3.9%</b> (n=12)	<b>2.7%</b> (n=7)	<b>2.9%</b> (n=6)	<b>13.0%</b> (n=39)	<b>9.0%</b> (n=24)	<b>7.7%</b> (n=16)
Nekklachten	<b>19.4%</b> (n=58)	<b>16.7%</b> (n=44)	<b>16.9%</b> (n=35)	<b>35.1%</b> (n=105)	<b>26.8%</b> (n=71)	<b>28.0%</b> (n=58)
Schouderklachten	<b>17.7%</b> (n=53)	<b>14.3%</b> (n=38)	<b>21.1%</b> (n=25)	<b>29.4%</b> (n=88)	<b>26.4%</b> (n=70)	<b>20.9%</b> (n=43)

Formule 1:

Waarin  $A_{wv}$  de vectorsom van de drie richtingen, de  $a_{wx}$  is de frequentie gewogen versnelling in x richting,  $a_{wy}$  is de frequentie gewogen versnelling in y richting en  $a_{wz}$  is de frequentie gewogen versnelling in z richting.

Formule 2:

Waarin  $A(8)$ , de trillingsblootstelling voor een 8-urige werkdag,  $T_0$  de achturige werkdag is,  $a_{wv}$  de vectorsom van de drie richtingen en  $T_i$  de tijd waarin de trillingen gemeten zijn.

### Interventieprogramma

Voor die werknemers waarbij de trillingsblootstelling boven de actiewaarde (0,5 m/s<sup>2</sup> gemiddeld over een 8-urige werkdag) uitkomt, hebben we een speciaal interventieprogramma opgesteld. Hoewel het meeste onderzoek zich richt op technische maatregelen om een daling te bewerkstelligen, zou het veranderen van gedrag ten aanzien van blootstelling aan lichaamstrillingen ook effectief kunnen zijn.<sup>20</sup> Het doel van het interventieprogramma is dan ook om een programma te ontwikkelen waarin als gevolg van een gedragsverandering bij bestuurders en hun werkgevers een verlaging van het trillingsniveau gerealiseerd wordt. Het interventieprogramma is gebaseerd op de belangrijkste determinanten van het trillingsniveau die zijn gevonden in de literatuur, zoals rijoppervlak, rijsnelheid, kwaliteit van de stoel, etc. Het ASE-model<sup>21</sup> is gebruikt om eventuele veranderingen in het gedrag te beschrijven en te analyseren. De achtergrond en het protocol van het ontwikkelde interventieprogramma is reeds gepubliceerd.<sup>22</sup> Het interventieprogramma bestond uit: (1) een individuele aanpak in samenspraak met een bedrijfs-

arts om het gedrag ten aanzien van blootstelling aan lichaamstrillingen te veranderen, (2) een informatie brochure, (3) een informatieve presentatie over het risico van blootstelling aan lichaamstrillingen en (4) een nieuwsbrief over eerder uitgevoerde metingen in de praktijk. Loting heeft bepaald bij welke bedrijven het interventieprogramma is uitgevoerd en bij welke bedrijven een minder intensief controleprogramma is uitgevoerd. De controlegroep ontving alleen de informatie brochure en de nieuwsbrief. Bij de start (T0) van de studie werd het interventieprogramma geïmplementeerd en de twee groepen werden zeven maanden gevolgd (T1). De belangrijkste uitkomst was de blootstelling aan lichaamstrillingen. Deze uitkomstmaat dient als een Proxy voor de uitkomstmaat lage rugpijn. Vanwege de korte looptijd van de studie is op lage rugpijn nog geen effect te verwachten. Overige uitkomstmaten die waren gedefinieerd zijn: het kennisniveau betreffende lichaamstrillingen, de houding ten aanzien van lichaamstrillingen, het intentionele gedrag en het uiteindelijk gedrag. Al deze uitkomstmaten zijn vastgesteld met behulp van vragenlijsten die de bestuurders en hun werkgevers thuis gestuurd kregen op zowel T0 als T1. Het voordeel van dit interventieprogramma is dat dit programma actief zowel de werkgevers als de werknemer aanzet om een gedragsverandering door te voeren ten aanzien van de blootstelling aan lichaamstrillingen.

### Resultaten

#### Lage rugpijn en overige pijn

In tabel 1 staat het voorkomen van lage rugpijn en overige pijn uitgezet. In vergelijking met een studie van Picavet en collega's rapporteert een niet rijdende groep werknemers 45% aan lage rugpijn, 20% aan nekpijn en 21% aan schouderpijn in de laatste 12 maanden. Blootstelling aan lichaamstrillingen lijkt lage rugpijn in het bijzonder en schouder- en nekpijn in de hand te werken.

#### Dosisrespons relatie

Na correctie voor andere risicofactoren (rookgedrag, eerdere lage rugpijn, tillen, buigen en de fysieke werk index (allen,  $p < 0.05$ ) vonden we als gevolg van een toename in

**Tabel 2**  
De verschillende dagelijkse en cumulatieve parameters van de trillingsblootstelling in een groep van professionele bestuurders (n=229) en lage rugpijn gerelateerd aan rijden in de laatste 12 maanden over een eenjarige follow-up periode. The Wald test en de likelihood ratio (LR) test zijn ook gerapporteerd.

Parameters van dagelijkse blootstelling maten	Quartielen van trillingsblootstelling				Wald test ( $\chi^2$ , 1df) <sup>3</sup>	LR test ( $\chi^2$ , 3df) <sup>3</sup>	
	Q1	Q2	Q3	Q4			
Dagelijkse rijtijd	mediaan	5.0	8.0	9.4	11.0	8.43	9.36
	OR (95% CI)	1.0	1.81 (0.97-3.36)	2.31 (1.29-4.12) <sup>a</sup>	2.38 (1.16-4.90) <sup>a</sup>	( $p < 0.01$ ) <sup>a</sup>	( $p = 0.0248$ ) <sup>a</sup>
<b>Parameters van cumulatieve blootstelling maten</b>							
Totaal aan jaar blootstelling	mediaan	3.2	10.1	21.6	34.8	4.49	5.73
	OR (95% CI)	1.0	1.35 (0.72-2.52)	2.06 (1.06-4.00) <sup>a</sup>	2.39 (1.05-5.44) <sup>a</sup>	( $p = 0.03$ ) <sup>a</sup>	( $p = 0.1254$ ) <sup>a</sup>
Totaal aantal uur blootstelling	mediaan	4.6	16.7	34.9	60.7	11.18	14.48
	OR (95% CI)	1.0	2.15 (1.12- 4.11) <sup>a</sup>	2.52 (1.23-5.14) <sup>a</sup>	4.79 (2.14-10.74) <sup>a</sup>	( $p < 0.01$ ) <sup>a</sup>	( $p = 0.0023$ ) <sup>a</sup>
Totale som rooth sum of quads	Mediaan	1.95	5.60	12.16	27.73	9.38	12.39
	OR (95% CI)	1.0	1.77 (0.95- 3.03)	1.59 (0.81-3.10)	3.50 (1.70-7.19) <sup>a</sup>	( $p < 0.01$ ) <sup>a</sup>	( $p = 0.0061$ ) <sup>a</sup>

(a=  $p < 0.05$ )  
Rooth sum of quads =  $\sum |a_{wq} t_i|$ ,  $a_{wq}$  = gewogen versnelling gebruik makend van r.m.q parameters en  $t_i$  = totaal aantal uur blootstelling



**Tabel 3****Mediaan blootstelling aan lichaamstrillingen tijdens de voormeting, de nameting en de gain score met range tijdens T0 en T1 voor de 2 groepen (alleen gepaarde metingen zijn meegenomen in de analyse)**

A(8) m/s <sup>2</sup>	Interventie groep	Controle groep
	Mediaan [range]	Mediaan [range]
Voormeting (m/s <sup>2</sup> )	0.66 [0.62- 0.95]	0.52 [0.52- 0.63]
Nameting (m/s <sup>2</sup> )	0.62 [0.50- 1.01]	0.58 [0.57- 0.59]
Gain score (m/s <sup>2</sup> )	-0.04 [-0.08- 0.16]	0.06 [-0.06- 0.0]

lichaamstrillingen niveau een verhoogd risico op het krijgen van lage rugpijn gerelateerd aan rijden. Dit ging op voor één momentane dosismaat, het aantal blootstellingen op een werkdag ( $p < 0.03$ ) en drie cumulatieve dosismaten, totaal aantal blootstellingen ( $p < 0.01$ ), en twee dosismaten die de totale dosis van de frequentie gewogen versnellingen over tijd representeren (respectievelijk,  $p < 0.05$  en  $p < 0.01$ , zie tabel 2). De overige blootstellingmaten waren niet significant (niet vermeld in tabel). Geen dosisrespons relatie is gevonden voor de uitkomstmaat chronische lage rugpijn. Doordat de mate waarin de ernst van lage rugpijn wordt ervaren en de beperking door lage rugpijn in het dagelijkse leven, door weinig bestuurders zijn gerapporteerd konden we geen dosisrespons relatie berekenen voor deze twee uitkomstmaten.

### Interventieprogramma

De implementatie van het interventie programma in de interventiegroep leidde niet tot een significante daling van de trillingsblootstelling vergeleken met de controlegroep, zie tabel 3. Echter op individueel niveau, bleek dat toch voor 23 procent van de bestuurders er een daling van de blootstelling had plaatsgevonden in de hoog blootgestelde interventiegroep tot onder de actiewaarde van  $0.5 \text{ m/s}^2$ . Ter vergelijking werd in de controlegroep een daling tot onder de actiegrens gevonden voor 12 procent van de bestuurders. Dit effect kan niet worden verklaard door een significante verandering in de uitkomstmaten kennis, houding, intentioneel gedrag of uiteindelijk gedrag. Zeer waarschijnlijk kan het worden toegeschreven aan de implementatie van preventieve maatregelen als nieuwe stoelen, voertuigen of verbeterde rijcondities. We hebben geen toename gevonden in kennis voor de werkegevers in het interventieprogramma of bij de werkgevers in het controlegroep. Wel is er een positieve trend gevonden bij de werkgevers van beide hoogblootgestelde groepen in het beleid betreffende lichaamstrillingen. Geconcludeerd is dat het implementeren van het interventieprogramma niet effectief is op groepsniveau, maar dat er wel een positief effect is gevonden op individueel niveau ten aanzien van een vermindering aan blootstelling aan lichaamstrillingen.

### Discussie

Na correctie voor de risicofactoren vonden we als gevolg van een toename in lichaamstrillingen niveau een verhoogd risico op het krijgen van lage rugpijn gerelateerd aan rijden. Geen dosisrespons relatie is gevonden voor de chronische lage rugpijn.<sup>23</sup> De implementatie van het interventie programma in de interventiegroep leidde niet tot een significante daling van de trillingsblootstelling vergeleken met de controlegroep. Echter op individueel niveau bleek dat toch voor 23% van de bestuurders er een daling van de blootstelling had plaatsgevonden in inter-

ventiegroep tot onder de actiewaarde. Ter vergelijking werd in de controlegroep een daling tot onder de actiegrens gevonden voor 12% van de bestuurders.

Een beperking in de gekozen onderzoeksmethoden is de onzekerheid in het vaststellen van de blootstelling per werknemer. We hebben zo'n zestig metingen in de praktijk uitgevoerd en voor de overige werknemers de intensiteit geëxtrapoleerd. Bovendien hebben we het aantal uur dat een werknemer wordt blootgesteld uitgevraagd met een vragenlijst. Eerder onderzoek heeft uitgewezen dat het voor een werknemer lastig is de daadwerkelijke blootstelling aan ergonomische risicofactoren in te schatten en vele rapporteren een overschatting.<sup>24,25</sup> Ook is gebleken dat een meting in de praktijk naar de intensiteit van het lichaamstrillingen niveau een relatieve onzekerheid met zich mee brengt van 14 tot 32%.<sup>26</sup> De tweede beperking in de gekozen onderzoeksmethoden is de dichotomisering van de uitkomstmaat lage rugpijn. Een bestuurder moet arbitrair kiezen of hij wel of geen lage rugpijn heeft gehad. Een studie van Ozguler<sup>27</sup> heeft uitgewezen dat de gekozen definitie een grote invloed heeft op de gerapporteerde prevalentie in dezelfde populatie; de prevalentie van lage rugpijn varieerde van 8-45%. Dit heeft met name op de beschrijving van een dosisrespons relatie invloed.

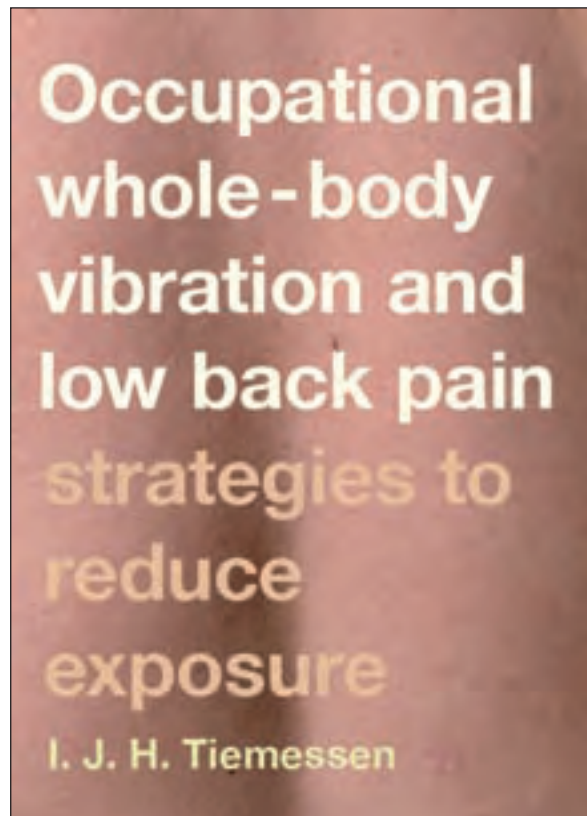
Lage rugpijn gerelateerd aan rijden vertoont een dosisrespons relatie. Gebleken is dat deze relatie niet verklaard wordt door de intensiteit van de blootstelling maar door de duur van de blootstelling. Langdurig zitten in dezelfde houding tijdens rijden lijkt dus buiten de blootstelling aan lichaamstrillingen ook van invloed op het krijgen van lage rugpijn bij bestuurders van voertuigen. Een geschikte interventie op het krijgen van lage rugpijn gerelateerd aan rijden is de werknemer bewust maken dat hij van houding moet veranderen op een werkdag door bijvoorbeeld het nemen van mini pauzes (daadwerkelijk uit het voertuig gaan) en het uitvoeren van speciale rugoefeningen.

In de literatuur is slechts een andere studie bekend die een interventieprogramma heeft geïmplementeerd en het effect ervan op de trillingblootstelling heeft bepaald.<sup>28</sup> Ook deze studie vond geen significante reductie in de trillingsblootstelling ( $p = 0.06$ ), maar wel een positieve trend. Zowel in deze studie als in de studie beschreven in dit artikel was het ontwikkelen van lage rugpijn geen uitkomstmaat in de interventiestudie. Dit met name als gevolg van de korte looptijd van het interventieprogramma. Uit de literatuur en uit de data van de VIBRISKS studie is gebleken dat met name de groep bestuurders die langdurig (per dag en over verscheidende jaren) worden blootgesteld aan lichaamstrillingen risico lopen. Echter, aangezien er een relatie bestaat tussen blootstelling en het ontwikkelen van met name rugpijn, zal een daling in de blootstelling leiden tot een daling van de lage rugpijn. Shinozaki et al<sup>29</sup> onderzocht twee verschillende benade-

ringen ten aanzien van lage rugpijn bij vorkheftruckers en vond een significant effect, minder lage rugpijn bij de actieve benadering. Een actieve benadering van werknemers die worden blootgesteld aan lichaamstrillingen is daarom hoopvol. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op de groep werknemers die participeerde in het interventieprogramma en vragen naar de ervaren rugpijn in de laatste 7 dagen, de rugpijn in de laatste 12 maanden en het aantal episodes. Bovendien is voor het ontwikkelen van een effectief interventieprogramma in de toekomst het van belang dat er inzicht komt in het pathofysiologische mechanisme tussen blootstelling aan lichaamstrillingen en lage rugpijn.

## Conclusie

Werknemers die worden blootgesteld aan lichaamstrillingen in het werk hebben een verhoogd risico hebben op het krijgen van lage rugpijn. Een verandering in houding en gedrag van werkgever en werknemer ten aanzien van deze blootstelling kan het risico op het krijgen van deze lage rugpijn doen dalen mits zowel de werkgever en de werknemer een grote betrokkenheid met de voorgestelde maatregelen vertonen.



## Correspondentieadres

Dr IJH Tiemessen  
TNO Defensie en Veiligheid  
Afdeling: Human Performance  
Kampweg 5  
3769 DE Soesterberg  
Nederland  
Email: [ivo.tiemessen@tno.nl](mailto:ivo.tiemessen@tno.nl)  
Tel: +31 346356468  
Fax: +31 346353977

## Literatuur

1. [\[www.rivm.nl\]](http://www.rivm.nl), publications, numbers and costs with regard to neck and low back complaints in the Netherlands (2004).
2. Wilder DG. The biomechanics of vibration and LBP. *American Journal of Industrial Medicine* 1993;23:577-588.
3. Palmer KT, Griffin MJ, Syddall HE, Pannett B, Cooper C, Coggon D. The relative importance of whole-body vibration and occupational lifting as risk factors for LBP. *Occupational and Environmental Medicine* 2003;60:715-721.
4. Dunn KM, Croft PR. Epidemiology and natural history of LBP. *European Medicophysica* 2004;40(1):9-13.
5. Mirtz TA, Greene L. Is obesity a risk factor for LBP? An example of using the evidence to answer a clinical question. *Chiropractic & Osteopathy* 2005;13(2).
6. National Institute for Occupational Safety and Health. Musculoskeletal disorders and workplace factors – a critical review of epidemiologic evidence for work-related musculoskeletal disorders of the neck, upper extremity, and low back. DHHS (NIOSH) Publication 1997 No. 97-141, Cincinnati, OH.
7. Burdorf A, Sorock G. Positive and negative evidence of risk factors for back disorders. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health* 1997;23(4):243-256.
8. Paddan GS, Griffin MJ. Effect of seating on exposures to whole-body vibration in vehicles. *Journal of Sound and Vibration* 2002;253(1):215-241.
9. Bovenzi M, Hulshof CTJ. An updated review of epidemiological studies on the relationship between exposure to whole-body vibration and LBP (1986-1997). *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1999;72(6):351-365.
10. Bovenzi M, Pinto I, Stacchini N. LBP in port machinery operators. *Journal of Sound and Vibration* 2002;253:3-20.
11. Okunribido OO, Magnusson M, Pope MH. LBP in drivers: the Relative role of Whole-body vibration, posture and manual materials handling. *Journal of Sound and Vibration* 2006;298(3):540-555.
12. Picavet HS, Schouten JS, Smit, HA. Prevalence and consequences of low back problems in the Netherlands, working vs non-working population, the MORGEN-study. Monitoring Project on Risk Factors for Chronic Disease. *Public Health* 1999;133(2):73-77.
13. Hoogendoorn WE, van Poppel MN, Bongers PM, Koes BW, Bouter LM. Physical load during work and leisure time as risk factors for back pain. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health* 1999;25(5):387-403.
14. Lings S, de Leboeuf-YC. Whole-body vibration and LBP: a systematic, critical review of the epidemiological literature 1992-1999. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2000;73(5):290-297.
15. Waddell G, Burton AK. Occupational health guidelines for the management of LBP at work: evidence review. *Occupational Medicine (London)* 2000;51(2):124-135.
16. Sandover, J. The fatigue approach to vibration and health: is it a practical and viable way of predicting the effects on people? *Journal of Sound and Vibration* 1998;215(4): 699-721.
17. Seidel H, Griffin, MJ. Modelling the response of the spinal system to whole-body vibration and repeated shock. *Clinical Biomechanics* 2001;16(1):S3-S7.
18. Burdorf A, Hulshof CTJ. Effects of exposure to whole-body vibration on LBP and its long-term consequences for sickness absence and associated work disability. *Journal of Sound and Vibration* 2006;298:480-91.
19. European Committee for Normalisation 1996 CEN Report 12349. Mechanical vibration. Guide to the health effects of vibration on the human body. Brussels: CEN.
20. Tiemessen IJH, Hulshof CTJ, Frings-Dresen MHW. An overview of strategies to reduce whole-body vibration exposure on drivers: A systematic review. *International Journal of Industrial Ergonomics* 2007;37:245-256.
21. Vries de H, Mudde AN, Dijkstra A, Willemsen MC. Differential beliefs, Perceived Social Influences and Self-Efficacy Expectations among Smokers in Various Motivational Phases. *Preventive Medicine* 1998;27:681-689.
22. Tiemessen IJH, Hulshof CTJ, Frings-Dresen MHW. The development of an intervention programme to reduce whole-body vibration exposure at work induced by a change in behaviour: a study protocol. *BMC Public Health* 2007;7:329-336.

23. Tiemessen IJH, Hulshof CTJ, Frings-Dresen MHW. *Low back pain in drivers exposed to whole body vibration: analysis of a dose-response pattern. Occupational and Environmental Medicine* 2008 Oct;65(10):667-75.
24. Tiemessen IJH, Hulshof CTJ, Frings-Dresen MHW. *Two way assessment of other physical work demands while measuring the whole body vibration magnitude. Journal of Sound and Vibration* 2008;310:1080-1092.
25. Palmer KT, Griffin MJ, Bendall H, Panett B, Coggon D. *Prevalence and pattern of occupational exposure to whole body vibration in Great Britain: findings from a national survey. Occupational and Environmental Medicine* 2000;57:229-36
26. Pinto I, Stacchini N. *Uncertainty in the evaluation of occupational exposure to whole body vibration. Journal of Sound and Vibration* 2006;298: 556-562.
27. Ozguler A, Leclerc A, Landre MF, Pietri-Taleb F, Niedhameer I. *Individual and occupational determinants of LBP according to various definitions of LBP. Journal of Epidemiology and Community Health* 2000;54:215-220.
28. Hulshof CTJ, Verbeek JHAM, Braam ITJ, Bovenzi M, van Dijk FJH. *Evaluation of an occupational health intervention program on whole-body vibration in forklift truck drivers: a controlled trial. Occup Environ Med.* 2006;63:461-468.
29. Shinozaki T, Yano E, Murata K. *Intervention for prevention of low back pain in Japanese forklift workers. Am J Indus Med.* 2001;40:141-144.

# Risicofactoren voor herstel en behandeling op maat na een operatie voor een Lumbosacraal Radiculair Syndroom

J. den Boer<sup>a\*</sup>, M. Munneke, R.A.B. Oostendorp<sup>b</sup>, T. Beems<sup>c</sup>, F.W.Kraaimaat, A.J. Grotenhuis, A.W.M. Evers<sup>d</sup>

## Samenvatting

Jaarlijks worden in Nederland circa 12.000 patiënten geopereerd voor een lumbosacraal radiculair syndroom (LRS) en circa 50% van de patiënten heeft nog pijn, beperkingen in dagelijkse activiteiten en/of verlies van werkcapaciteit een half jaar na de operatie. Uit onderzoek naar de effectiviteit van intensieve postoperatieve interventies bleek dat patiënten hierdoor wel sneller herstelden, maar niet dat patiënten beter hersteld waren op langere termijn na de operatie. Een beperking van deze onderzoeken was dat steeds een standaard interventie werd onderzocht, en dat deze interventie niet was gebaseerd op per individu vooraf geïdentificeerde risicofactoren voor een ongunstig herstel. Uit onderzoek bij patiënten met andere typen rugklachten of andere aandoeningen van het houdings- en bewegingsapparaat is aangetoond dat een op risicofactoren gericht behandelprogramma effectiever is dan een gestandaardiseerd behandelprogramma.

Het doel van het promotieonderzoek van Jasper den Boer was het identificeren van risicofactoren voor een ongunstig herstel na een operatie voor een LRS. De resultaten toonden aan dat 'meer angst voor bewegen en nieuw letsel', 'een passieve manier van omgaan met pijn' en 'negatieve verwachtingen van het herstel' en meer pijn 3 dagen postoperatief risicofactoren zijn voor méér beperkingen in dagelijkse activiteiten, méér pijn en méér verlies van werkcapaciteit 6 maanden postoperatief. Een hogere fysieke werkbelasting is een aanvullende risicofactor voor een verminderde werkcapaciteit. Het onderzoek geeft aanleiding om de effectiviteit van op risicofactoren gebaseerd behandelprogramma te onderzoeken op effectiviteit.

## Inleiding

Het Lumbosacraal Radiculair Syndroom (LRS) behoort tot de weinige ruggerelateerde aandoeningen waarbij de klachten kunnen worden verklaard op basis van relatief duidelijk aantoonbare pathologie, namelijk de druk van een uitpuilende tussenwervelschijf op een lumbale zenuwwortel (Nachemson, 1992; Boos et al., 1999). De symptomen bestaan hoofdzakelijk uit uitstralende pijn in het verzorgingsgebied van de beknelde spinale zenuw. Bij ongeveer 30% van de patiënten gaat deze pijn gepaard met krachtsverlies en stoornissen in het gevoel (Eysel et al., 1992). Het jaarlijks voorkomen van LRS in de westerse wereld is 0.5% en LRS komt het meest frequent voor tussen het 30<sup>e</sup> en 50<sup>e</sup> levensjaar. Veelal verdwijnen de klachten vanzelf of door middel van conservatieve behandeling maar bij 20 tot 30% van de patiënten duren de klachten tot langer dan één jaar (Vroomen et al., 2000; Peul et al., 2007).

De Nederlandse multidisciplinaire richtlijn voor de behandeling van een LRS geeft de aanbeveling om de uitpuilende tussenwervel operatief te verwijderen wanneer de klachten 6 weken na het ontstaan niet zijn verminderd (CBO, 1999). Afhankelijk van de gekozen uitkomstmaat heeft 20-50% van de patiënten na de operatie nog pijn, beperkingen in dagelijkse activiteiten en verlies van werk-

capaciteit op langere termijn (den Boer et al., 2006a). Aangezien het grootste deel van de directe en indirecte kosten van het LRS voor rekening komt van deze relatief kleine groep patiënten, is een belangrijk doel van de postoperatieve interventie het verminderen, of beter nog het voorkómen van chronische klachten.

Onderzoek naar de effectiviteit van interventies na een operatie voor een LRS hebben zich voornamelijk gericht op het geven van intensieve oefentherapie. Deze onderzoeken hebben aangetoond dat patiënten wel sneller herstellen na intensieve oefentherapie, maar dat er op langere termijn geen verschillen zijn in de effectiviteit van intensieve oefentherapie in vergelijking met standaard fysiotherapie (Ostello et al., 2003a). Een beperking van dit onderzoek was dat steeds een standaard interventie werd onderzocht, en dat deze niet was gebaseerd op vooraf geïdentificeerde risicofactoren voor een ongunstig herstel. Onderzoek bij andere typen rugklachten of andere aandoeningen van het bewegingsapparaat zoals reumatoïde artritis, hebben aangetoond dat op risicofactoren gerichte behandelprogramma's effectiever zijn dan standaard behandelingen (George et al., 2003, Evers et al., 2003., Shaw et al., 2006).

Het belangrijkste doel van het onderzoek dat is uitgevoerd in het kader van het promotietraject Jasper den Boer was het in een relatief vroegtijdig stadium identificeren van risicofactoren voor een ongunstig herstel wat betreft pijn, beperkingen in dagelijkse activiteiten en werkcapaciteit, gemeten 6 weken en 6 maanden na een operatie voor een LRS. Het onderzoek was primair gericht om cognitief gedragsmatige en werkgerelateerde risicofactoren te identificeren, waarvan wordt verondersteld dat deze factoren te beïnvloeden zijn door postoperatieve behandeling.

## Onderzoeksopzet

De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten met een LRS welke werd veroorzaakt door een discus prolaps of sequester met een duidelijk aantoonbare beknelling van de zenuw L4, L5 of S1, bevestigd tijdens de operatie. Alle patiënten die werden geopereerd in een van de vier deelnemende ziekenhuizen (UMC Radboud Nijmegen, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen, Rijnstate Arnhem, Viecurie Venlo) in een periode van 2 jaar is gevraagd om mee te werken aan het onderzoek. Een complete dataset van 277 patiënten werd verzameld. Aan de hand van vragenlijsten en lichamelijk onderzoek werd op de dag vóór de operatie een breed scala aan klinische (beperkingen in dagelijkse activiteiten, pijn, duur van de voorgeschiedenis, medicijngebruik, neurologische uitvalsverschijnselen), demografische (leeftijd, geslacht en opleidingsniveau), cognitief gedragsmatige (angst voor

<sup>a</sup> Afdeling Revalidatie, <sup>b</sup> Scientific Institute for Quality of Healthcare, <sup>c</sup> Afdeling Neurochirurgie, <sup>d</sup> Afdeling Medische Psychologie, <sup>e</sup> Afdeling Neurologie UMC St Radboud, Nijmegen

bewegen en nieuw letsel, passieve pijn coping, negatieve verwachtingen van het herstel na de operatie) en de werkgerelateerde factoren (fysieke werkbelasting, werktevredenheid en duur van de arbeidsongeschiktheid) gemeten.

## Resultaten

### Operatieresultaat

De resultaten toonden aan dat 6 weken en 6 maanden na de operatie de mate van beperkingen in dagelijkse activiteiten en de pijn significant waren verminderd, met de grootste afname in de eerste 6 weken na de operatie (den Boer et al., 2006b). Na deze periode nam de mate van beperkingen in dagelijkse activiteiten significant verder af, terwijl de mate van pijn nagenoeg gelijk bleef. 77.5% van de subgroep van 182 patiënten met betaald werk vóór de operatie had 6 maanden na de operatie het werk weer volledig hervat. Een veel toegepaste strategie is dat het effect van een interventie wordt beoordeeld op een minimaal klinisch relevante verbetering van 30% ten opzichte van de situatie vóór de operatie. Wanneer we dit criterium hanteren in onze patiëntenpopulatie had 77%, 79% en 82% van de patiënten klinisch relevante verbetering ten opzichte van respectievelijk pijn, beperkingen in dagelijkse activiteiten en verlies van werkcapaciteit 6 maanden na de operatie. Ondanks deze klinische relevante verbeteringen hadden veel patiënten nog beperkingen in dagelijkse activiteiten, pijn en verlies van werkcapaciteit na de operatie. Analyses gericht op behoud van pijn (score > 2 op de Visual Analogue Scale,  $r = 0-10$ ), behoud van beperkingen in ADL (score > 4 op de Roland Disability Questionnaire,  $r = 0-24$ ) of verlies van werkcapaciteit (<100%) toonden aan dat 51% van de patiënten deze beperkingen 6 maanden na de operatie ondervond.

### Risicofactoren voor een ongunstig postoperatief klachtenbeloop

Door middel van lineaire regressie analyse werd de voorspellende waarde van de risicofactoren voor een ongunstig herstel onderzocht voor de mate van pijn, beperkingen in ADL 6 weken en 6 maanden postoperatief. De resultaten toonden aan dat de mate van pijn 3 dagen na de operatie het beste de mate van pijn en de beperkingen in activiteiten 6 weken en 6 maanden postoperatief voorspelde. De resultaten betreffende de cognitief gedragsmatige variabelen toonden aan dat negatieve verwachtingen over het herstel zowel de mate van pijn en beperkingen in dagelijkse activiteiten 6 weken en 6 maanden postoperatief voorspelden. Meer 'angst voor bewegen en voor nieuw letsel' voorspelde zowel de mate van pijn 6 weken en 6 maanden postoperatief als de mate van beperkingen in ADL 6 maanden postoperatief. Een passieve manier van omgaan met pijn voorspelde de mate van beperkingen 6 maanden postoperatief (den Boer et al., 2006b). Aanvullend werd de voorspellende waarde van zowel de pijn 3 dagen postoperatief, de cognitief gedragsmatige factoren als diverse werkgerelateerde factoren (fysieke werkbelasting, werktevredenheid, duur van de arbeidsongeschiktheid) onderzocht bij de 182 patiënten met betaald werk voordat de huidige klachten waren ontstaan, voor de mate van werkcapaciteit 6 maanden postoperatief. Resultaten van multiple logistische regressie analyses toonden aan dat de voorspellende factoren voor werkhervatting 6 maanden na de operatie grotendeels overeenkwamen met die voor de mate van beperkingen in dagelijkse activiteiten en pijn 6 maanden na de operatie.

Zo bleek ook dat de cognitief gedragsmatige factoren, zoals meer angst voor bewegen en voor nieuw letsel en een passieve manier van omgaan met pijn, verlies van werkcapaciteit 6 maanden na de operatie voor een LRS voorspelden. Een belangrijke aanvullende werkgerelateerde factor welke de verlies van werkcapaciteit voorspelde was een hogere lichamelijke werkbelasting (den Boer et al., 2006c).

### Klinische relevantie

De gebruikelijke zorg voor patiënten na een operatie voor een LRS bestaat doorgaans uit fysiotherapeutische behandeling. Over het algemeen worden alleen in een later stadium, wanneer patiënten al chronische klachten hebben ontwikkeld, andere medische disciplines zoals een anesthesist, revalidatiearts of psycholoog betrokken bij de postoperatieve behandeling. Het huidige onderzoek heeft aangetoond dat patiënten met een verhoogd risico op een ongunstig herstel vroegtijdig kunnen worden opgespoord door middel van een beperkte set van klinische, cognitief gedragsmatige en werkgerelateerde factoren. Er zijn aanwijzingen dat een op maat gemaakt behandelprogramma, dat zich in een eerder stadium richt op deze risicofactoren voor ongunstig herstel, de kans op het ontwikkelen van chronische klachten verkleint. Een aantal mogelijke behandelstrategieën die zijn gebaseerd op deze risicofactoren wordt besproken.

### Pijngerelateerde behandelopties

Pijn 3 dagen na de operatie was de sterkste voorspeller voor de mate van pijn en voor beperkingen in dagelijkse activiteiten 6 weken en 6 maanden na de operatie. Er zijn aanwijzingen dat persisterende nociceptie gepaard gaat met veranderingen in de centrale verwerking van pijn (Woolf & Chong, 1993; Wilder-Smith et al., 2001; Giesecke et al., 2004; Suzuki & Dickenson, 2005). Deze veranderingen worden ook wel 'centrale sensitisatie' genoemd. Mogelijk speelt dit mechanisme ook een rol bij persisterende pijn na een operatie voor een LRS. Gebaseerd op deze theorie hebben meerdere onderzoeken de effectiviteit van kort voor de operatie gegeven pijnstillende medicatie onderzocht. Hierbij is aangetoond dat het geven van preoperatieve pijnstilling door middel van bupivacaïne en tramadol een grotere afname geeft van pijn kort na de operatie in vergelijking met het onthouden van medicatie (Seskar et al., 2004; Jirattanaphochai et al., 2007). De invloed van analgetische medicatie op de mate van pijn op langere termijn na de operatie is nog niet onderzocht. Een hierop aansluitende en voor de hand liggende onderzoeksvraag, die nog niet is onderzocht, is of het geven van sterkere pijnmedicatie gedurende het postoperatieve verloop na een operatie voor een LRS effectief is. De Cochrane Review van Eisenberg et al. (2006) geeft aan dat opioïden effectief zijn bij het verminderen van pijn, dus het valt te verwachten dat dit ook na een operatie voor een LRS het geval zal zijn. Deze Review geeft ook aan dat er risico's zijn op bijwerkingen, zoals intolerantie en verslaving, en dat deze neveneffecten zeker meegenomen moeten worden in onderzoek naar de effectiviteit van postoperatieve pijnmedicatie na een operatie voor een LRS.

### Cognitief gedragsmatige interventies

Aangezien de cognitief gedragsmatige factoren 'meer angst voor bewegen' en 'een passieve manier van omgaan



met pijn' (rusten, piekeren en terugtrekken van dagelijkse activiteiten) belangrijke risicofactoren zijn voor de mate van beperkingen in dagelijkse activiteiten en verlies van werkcapaciteit, is het te verwachten dat een postoperatieve nabehandeling, die zich richt op deze factoren, het herstel na een operatie gunstig kan beïnvloeden. Hierbij nemen we aan dat patiënten met deze risicofactoren slecht herstellen omdat ze vermijdingsgedrag vertonen, en dat cognitief gedragsmatige therapie leidt tot minder beperkingen in dagelijkse activiteiten en minder verlies van werkcapaciteit op langere termijn na een operatie voor een LRS. Cognitief gedragsmatige therapie richt zich op het verminderen van dit vermijdingsgedrag door gestructureerde interventies zoals 'Graded Activity' of 'Graded Exposure'. Tot op heden is slechts één onderzoek uitgevoerd die de effectiviteit van de cognitief gedragsmatige interventie 'Graded Activity' heeft onderzocht bij patiënten na een operatie voor een LRS (Ostello et al., 2003b). De conclusie van dit onderzoek was dat 'Graded Activity' niet effectiever was dan reguliere activerende oefenprogramma's. Een beperking van dit onderzoek was dat alle patiënten een cognitief gedragsmatig behandelprogramma kregen voorgeschreven, en niet alleen de patiënten met een verhoogde mate van angst voor bewegen en met catastroferende gedachten. Verder is dit programma uitgevoerd door fysiotherapeuten, terwijl het zeer goed voorstelbaar is dat, bij de aanwezigheid van persisterende cognitief gedragsmatige factoren, de fysiotherapeut over te weinig competenties beschikt om deze adequaat te behandelen.

Een factor gerelateerd aan vermijdingsgedrag is dat patiënten anticiperend op pijn, een beschermend houding- en bewegingspatroon aanleren. Deze beschermende houdings- en bewegingspatronen beogen de wervelkolom te 'immobiliseren' door een cocontractie van de globale rugmusculatuur die gepaard gaat met een vertraagde en/of verminderde activiteit van de segmentale rugmusculatuur zoals de M. multifidus en de M. transversus abdominis (O'Sullivan et al., 1997; Mosely et al., 2003). Vóór de operatie is dit beschermende patroon vaak functioneel om zoveel mogelijk te kunnen blijven participeren in dagelijkse activiteiten. Recent onderzoek toonde aan dat een postoperatief aanhoudend verstoord houding- en bewegingspatroon is gerelateerd aan méér pijn en méér beperkingen in dagelijkse activiteiten (Manion et al., 2006), en dat een fysiotherapeutische behandeling, die zich specifiek richtte op het afleren van deze aanvankelijk beschermende houdingen en bewegingen, leidde tot een grotere afname van de postoperatieve klachten dan de standaard fysiotherapie (Millisdotter et al., 2006).

### Werkgerelateerde interventies

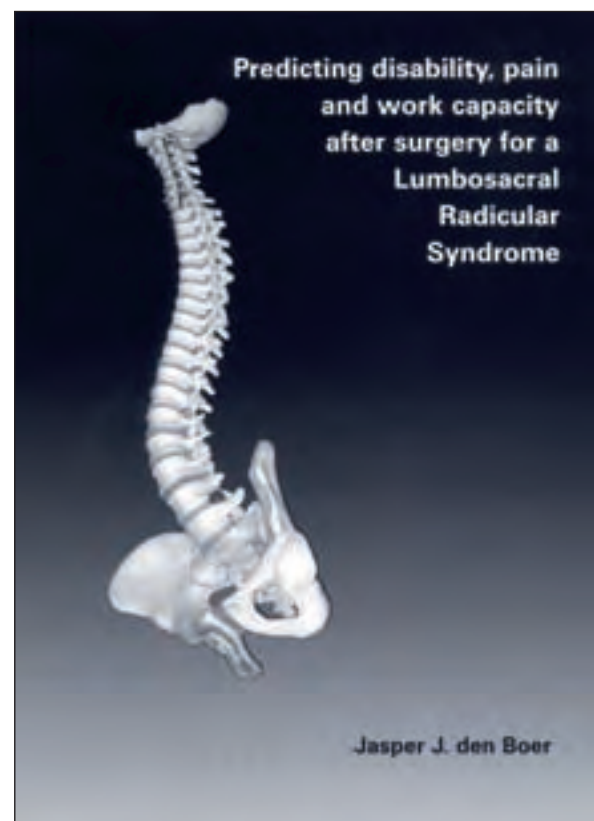
De voorspellende waarde van fysieke werkbelasting voor een ongunstig herstel geeft verder aanleiding om de postoperatieve interventie ook specifiek te richten op ergonomische aanpassingen op de werkvloer, het aanleren van adequate tiltechnieken en het opstellen van richtlijnen voor variatie in werkhouding en voor het tillen van zware lasten (Crook et al., 2000).

### Conclusies

1. Ondanks dat circa 80% van de patiënten klinisch relevant verbetert (afname van klachten van > 30%) na een operatie voor een LRS heeft circa 50% van de patiënten nog pijn, beperkingen in dagelijkse activi-

teiten en verlies van werkcapaciteit 6 maanden na de operatie.

2. Risicofactoren voor beperkingen in dagelijkse activiteiten, pijn en verlies van werkcapaciteit na een operatie voor LRS zijn meer pijn drie dagen postoperatief, meer angst voor bewegen en nieuw letsel, een passieve manier van omgaan met pijn, negatieve verwachtingen van het herstel na de operatie en een hogere fysieke werkbelasting.
3. Vroegtijdige screening op deze risicofactoren is een eerste stap naar het ontwikkelen, het toepassen en het op effectiviteit onderzoeken van op maat gemaakte behandelprogramma's, die de kans kunnen verkleinen op het ontwikkelen van chronische klachten bij patiënten na een operatie voor een LRS.
4. Bij de aanwezigheid van multiple risicofactoren (bijv. cognitief gedragsmatige en/of werkgerelateerd) lijkt het aangewezen om in een vroeg stadium aanvullende diagnostiek en behandel mogelijkheden te inventariseren door bijvoorbeeld een psycholoog, anesthesist, ergonomo of bedrijfsarts.



### Correspondentieadres

j.denboer@pmd.umcu.nl

### Literatuur

- Boos N, Semmer N, Elfering A, Schade V, Gal I, Zanetti M, Kissling R, Buchegger N, Hodler J, Main CJ. Natural history of individuals with asymptomatic disc abnormalities in magnetic resonance imaging. *Spine* 2000; 25: 1484-92.
- CBO. Management of the Lumbosacral Radicular Syndrome (sciatica). 1999; The Hague.
- Crook J, Milner R, Schultz IZ, Stringer B. Determinants of occupational disability following a low back injury: a critical review of the literature. *J Occup Rehabil* 2000; 12: 277-295.

- den Boer JJ, Oostendorp RAB, Beems T, Munneke M, Evers AWM. A systematic review of bio-psychosocial risk factors for an unfavorable outcome after lumbar disc surgery. *Eur Spine J* 2006a; 15: 527-36.
- den Boer JJ, Oostendorp RAB, Beems T, Munneke M, Evers AWM. Continued disability and pain after lumbar disc surgery: The role of cognitive-behavioral factors. *Pain* 2006b; 123: 45-52.
- den Boer JJ, Oostendorp RAB, Beems T, Munneke M, Evers AWM. Reduced work capacity after lumbar disc surgery: the role of cognitive-behavioral and work related risk factors. *Pain* 2006c; 126 :72-78.
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD006146. DOI: 10.1002/14651858.CD006146.
- Evers AW, Kraaijaat FW, van Riel PL, de Jong AJL. Tailored cognitive-behavioural therapy in early rheumatoid arthritis for patients at risk: a randomized controlled trial. *Pain* 2002; 100: 141-153.
- Eysel P, Rompe JD, Hopf C. Prognostic criteria of discogenic paresis. *Eur Spine J* 1994;3: 214-8.
- George SZ, Fritz JM, Bialosky JE, Donald DA. The effect of a fear-avoidance based physical therapy interventions for patients with acute low back pain: Results of a randomized clinical trial. *Spine* 2003; 28: 2551-60.
- Giesecke T, Gracely RH, Grant MAB, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. (2004) Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 50 :613-23.
- Jirattanaphochai K, Jung S, Thienthong S, Krisanaprakornkit W, Sumananont C. (2007) Peridural methylprednisolone and wound infiltration with bupivacaine for postoperative pain control after posterior lumbar spine surgery: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Spine* 32 :609-16.
- Millisdsotter M, Stromqvist B. Early neuromuscular customized training after surgery for lumbar disc herniation: a prospective controlled study. *Eur Spine J*. 2006;16:19-26.
- Mannion AF, Dvorak J, Müntener M, Grob D. A prospective study of the interrelationship between subjective and objective measures of disability before and 2 months after lumbar decompression surgery for disc herniation. *Eur Spine J* 2005; 14 :454-465.
- Moseley GL, Hodges PW. Reduced variability of postural strategy prevents normalization of motor changes induced by back pain: a risk factor for chronic trouble? *Behav Neurosci* 2006; 120: 474-6.
- Nachemson AL. Newest knowledge on low back pain. A critical look. *Clinic Orthop* 1992; 279:8-20.
- Ostello RWJG, Vet de HCW, Waddel G, Kerckhoffs MR, Leffers P, Tulder van M. Rehabilitation following first time lumbar disc surgery: A systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration. *Spine* 2003a; 28: 209-18.
- Ostello RWJG, Vet de HCW, Waddel G, Vlaeyen JWS, Kerckhoffs MR, Berfelo WM, Wolters PMJC, Brandt van den PA. Behavioral graded activity following first-time lumbar disc surgery. *Spine* 2003b; 28: 1757-1765.
- O'Sullivan PB. Diagnosis and classification of chronic low back pain disorders: Maladaptive movement and motor control impairments as underlying mechanisms. *Man Ther* 2005; 10: 242-55.
- Peul WC, Houwelingen van HC, Hout van den WB, Brand R, Eekhof JAH, Tans TIT, Thomeer RTWM, Koes BW. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl Med* 2007; 365: 2245-56.
- Sekar C, Rajasekaran S, Kannan R, Reddy S, Shetty TA, Pithwa YK. (2004) Preemptive analgesia for postoperative pain relief in lumbosacral spine surgeries: a randomized controlled trial. *Spine J*. 4 :261-264.
- Shaw WS, Linton SJ, Pransky G. Reducing sickness absence from work due to low back pain: How well do intervention strategies match modifiable risk factors? *J Occup Rehabil* 2006;16: 591-605.
- Suzuki R, Dickenson A. (2005) Spinal and supraspinal contributions to central sensitization in peripheral neuropathy. *Neurosignals*. 4 :175-181.
- Vroomen PCAJ, Krom MCTFM de, Knottnerus JA. Conservative treatment of sciatica: a systematic review. *J Spinal Dis* 2000; 13: 463-9.
- Wilder-Smith OHG, Edomer T, Arendt-Nielsen L. Preoperative back pain associated with diverse manifestations of central neuroplasticity. *Pain* 2002; 97: 189-194.
- Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia: Treating postoperative pain by preventing central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-379.

# Het gebruik van opioïden bij neuropathische pijn. De plaats van buprenorphine.

JH Vranken<sup>1,2</sup>, MH van der Vegt<sup>1,2</sup>, A Dahan<sup>3</sup>, en MW Hollmann<sup>2</sup>

## Samenvatting

Naar schatting lijdt 1% van de Nederlandse bevolking aan neuropathische pijn. Opioïden (morphine, oxycodone, buprenorphine, fentanyl en methadon) hebben, op grond van de beschikbare literatuur, een plaats bij de behandeling van neuropathische pijn. Hoewel opioïden onderling verschillen wat betreft de intrinsieke binding aan opioïdreceptoren en de interactie met neurotransmitter systemen, kan op basis van de beschikbare studies geen voorkeur worden uitgesproken tussen deze analgetica als eerste keuze voor de behandeling neuropathische pijn. Buprenorphine neemt een bijzondere plaats in voor wat betreft de binding aan de  $\mu$ -opioïdreceptor, en de interacties met de  $\kappa$ -,  $\delta$ - en de nociceptin/orphanin opioïdreceptoren. In klinische relevante doseringen gedraagt buprenorphine zich qua pijnstilling als een volledige  $\mu$ -opioïdreceptoragonist gekoppeld aan een plafond effect voor ademdepressie (in tegenstelling tot fentanyl). De binding van buprenorphine aan de  $\mu$ -opioïdreceptor wordt gekenmerkt door hoge affiniteit voor de receptor en een lage receptorbezetting om analgetisch te werken. Hierdoor heeft dit opioïd een lange werkingsduur, is de kans op tolerantie lager en treden ontwenningssverschijnselen zelden op. Bovendien is de kans op verslaving tijdens behandeling met buprenorphine hierdoor lager. Tevens kan dit opioïd veilig toegediend worden zonder dosisaanpassingen in patiënten met verminderde nier- en leverfunctie en treden geen veranderingen op in immuunfunctie. Daarbij heeft buprenorphine een gunstig bijwerkingsprofiel met een lage kans op obstipatie. Met de introductie van buprenorphine transdermaal is er hernieuwde interesse in dit opioïd als analgeticum in nociceptieve en neuropathische pijnsyndromen. Verschillende diermodellen tonen de effectiviteit van buprenorphine in de behandeling van centrale en perifere neuropathische pijn. Daarnaast heeft buprenorphine een uitgesproken antihyperalgetische effect (zoals ook beschreven voor S(+)-ketamine) in tegenstelling tot morphine en fentanyl. Klinische studies suggereren dat buprenorphine effectief is in de behandeling van neuropathische pijn. Op dit moment is er echter nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs om de juiste plaats te bepalen van buprenorphine als behandeling van neuropathische pijn. Meer data uit de dagelijkse klinische praktijk in combinatie met vergelijkend onderzoek (head-to-head comparisons) in verschillende (perifere en centrale) neuropathische pijnsyndromen zijn noodzakelijk voordat buprenorphine als 1ste keuze opioïd in aanmerking zou kunnen komen in de behandeling van deze patiëntengroep.

## Abstract

Neuropathic pain is relatively common, occurring in about 1% of the population. The pharmacological management of neuropathic pain relies on several classes of drugs, including opioïds. Although opioïds differ from each other with regard to pharmacological properties (binding kinetics at the opioïd receptors), there is no evidence that one opioïd is better than another in the treatment of neuropathic pain. Buprenorphine, a high affinity partial  $\mu$ -opioïd agonist, is in clinical use for treatment of acute and chronic pain. Its analgesic effect is comparable

with other opioïds and shows no relevant analgesic ceiling effect throughout the therapeutic dose range. Unlike full  $\mu$ -opioïd agonists, at higher doses, buprenorphine's physiological and subjective effects, including respiratory depression, and euphoria reach a plateau. This ceiling may limit the abuse potential and may result in a wider safety margin. Additionally, dose adaptations are not necessary in patients with renal and/or hepatic impairment. Preclinical and clinical trials demonstrate the effectiveness of buprenorphine in the treatment of neuropathic pain. In a human model, administration of buprenorphine led to an alleviation of hyperalgesia (comparable with S(+)-ketamine). These studies provide promising evidence for the use of buprenorphine in neuropathic pain conditions. Clinical data however are sparse and trials with head-to-head comparisons between buprenorphine and other opioïds are necessary to strengthen the scientific evidence and identify the role of buprenorphine in the management of neuropathic pain.

## Inleiding

In Nederland heeft 18% van de bevolking matige tot ernstige chronische pijnklachten. Die klachten leiden tot een belangrijke vermindering van de kwaliteit van leven. Ongeveer 5% van de patiënten met chronische pijn heeft neuropathische pijnklachten.<sup>1,2</sup> Van de patiënten die naar een pijnpolikliniek worden verwezen lijdt 30-50% aan neuropathische pijn.<sup>3,4</sup> Tenslotte wordt geschat dat ongeveer 1% van de inwoners van Nederland lijdt aan neuropathische pijn. Neuropathische pijn kan dan ook als een belangrijk gezondheidsprobleem gezien worden.

De International Association for the Study of Pain (IASP) definieert neuropathische pijn als 'pijn veroorzaakt door een primaire beschadiging of functiestoornis van het zenuwstelsel'.<sup>4</sup> De symptomen en verschijnselen ontstaan doordat de normale zenuwfunctie verandert. Zij kunnen zowel positief zijn (pijn, paresthesieën, dysesthesie, hyperalgesie, allodynie) als negatief (hypo-esthesie, hypoalgesie, spierzwakte, verandering van reflexen). Kenmerkend voor neuropathische pijn is het optreden van spontane (stimulusafhankelijke) brandende pijn, die vaak continu aanwezig is maar soms overgaat in een elektrische, schietende pijn.<sup>5-7</sup>

Verschillende pathofysiologische processen liggen aan de basis van het ontstaan en verloop van neuropathische pijn. Perifere pathofysiologische mechanismen zoals nociceptor sensitiviteit (toegenomen productie in substance-P), veranderingen in ion-kanalen expressie (Na<sup>+</sup>-kanalen, Ca<sup>2+</sup>-kanalen), perifere ingroei van collaterale neuronen, verandering van A $\beta$ -vezels en ingroei van het

Dr. Jan H Vranken, Pijncentrum<sup>1</sup> en afdeling anesthesiologie<sup>2</sup>, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Drs. Marinus H van der Vegt, Pijncentrum<sup>1</sup> en afdeling anesthesiologie<sup>2</sup>, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Prof. Dr. Markus W Hollman, afdeling anesthesiologie<sup>2</sup>, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Prof. Dr. Albert Dahan,<sup>3</sup> Afdeling anesthesiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

sympathisch zenuwstelsel zijn betrokken bij neuropathische pijn. Centrale mechanismen in neuropathische pijn zijn onder andere een verhoogde activiteit van de N-Methyl-D-Aspartate-receptor (NMDA), *wind-up* (toenevend aantal neuronen die pijn genereren), verhoogde productie van cytokines door gliale structuren (zoals astrocyten en oligodendrocyten), en verlies van interneuronen, verantwoordelijk voor een inhibitie (verlaging van *Gamma-Amino-Butyric Acid* -receptoren), demping van het pijnsignaal.<sup>8</sup>

Deze perifere en centrale pathofysiologische veranderingen leiden tot perifere en centrale sensitisatie, hetgeen kenmerkend is voor een neuropathisch pijnsyndroom.

Er zijn diverse analgetica met verschillende farmacokinetische en farmacodynamische profielen die neuropathische pijn kunnen verlichten. Tot deze analgetica die bewezen effectief (in termen van pijnstilling) kunnen zijn bij patiënten met neuropathische pijn, behoren antidepressiva, antiepileptica, lokaal anesthetica, ketamine en opioïden.

### Opioïden in neuropathische pijn

Hoewel opioïden voor de behandeling van acute pijn en kanker gerelateerde pijn, een belangrijke rol spelen, is het gebruik van opioïden voor de behandeling van neuropathische pijn een punt van discussie. Opioïden zouden weinig tot geen pijnstilling opleveren in deze patiëntengroep.<sup>9</sup> Bovendien zou het pijnstillend effect pas optreden bij een hogere dagelijkse consumptie van opioïden in vergelijking met de dosis nodig voor de behandeling van nociceptieve pijn met daarbij het optreden van tolerantie (stijgend opioïdgebruik leidend tot dosisescalaties).<sup>10</sup> Verschillende theorieën zouden deze verminderde effectiviteit van opioïden bij neuropathische pijn kunnen verklaren. In neuropathische pijn zou er een verminderd transport zijn van opioïd receptoren vanuit de cellichamen in de sensibele dorsale ganglia.<sup>11</sup> Daarnaast zou een "down regulation" van  $\mu$ -opioïdreceptoren (*internalization*) op het celoppervlak optreden met als gevolg een verminderde effectiviteit voor een zelfde dosering van opioïden.<sup>12</sup> Tenslotte zou de gestegen concentraties van cholecystokinine in de achterhoorn van het ruggenmerg in neuropathische pijn het inhiberende (pijnstillend) effect van opioïden onderdrukken.<sup>13</sup>

De effectiviteit van opioïden in de behandeling van neuropathische pijn werd echter aangetoond in een aantal recent gepubliceerde dubbelblind gerandomiseerde onderzoeken. In deze studies (duur 8 tot 70 dagen therapie) verminderde de pijnintensiteit tijdens opioïdgebruik met 20-30%, hetgeen vergelijkbaar is met de effectiviteit van antidepressiva en anti-epileptica in de behandeling van neuropathische pijn.<sup>14</sup> In neuropathische pijnsyndromen, verminderen opioïden de intensiteit van dynamische allodynie en wellicht ook van koude allodynie, de twee meest voorkomende pijnlijke symptomen in neuropathische pijn.<sup>15</sup> Verschillende opioïden waaronder tramadol, morfine, oxycodone, buprenorphine, fentanyl en methadon werken analgetisch in perifere neuropathische pijnsyndromen. Hoewel deze opioïden verschillen van elkaar in intrinsieke activiteit voor de  $\mu$ -opioïdreceptor, in affiniteit voor de  $\mu$ -,  $\kappa$ -, en  $\delta$ -opioïdreceptoren en in interactie met de andere neurotransmitter systemen (zoals serotonine, norepinephrine, NMDA) kan op basis van de beschikbare studies geen voorkeur worden uitgesproken

tussen deze analgetica als eerste keuze voor de behandeling neuropathische pijn. Methadon zou door zijn interactie met de  $\mu$ -opioïdreceptor in combinatie met NMDA receptorblokkade een veelbelovend opioïd zijn voor de behandeling van neuropathische pijn. Een rechtstreeks vergelijkend onderzoek, echter, kon de meerwaarde van methadon in vergelijking met morfine voor neuropathische pijn niet aantonen.<sup>16</sup>

### Buprenorphine: farmacologische eigenschappen

Het farmacologisch effect van een opioïd wordt bepaald door de interactie van het opioïd met de verschillende perifere en centrale opioïdreceptoren. Buprenorphine is een semisynthetisch opioïd afgeleid van thebaine met een analgetische potentie die 25-30x hoger is dan morfine. Dit opioïd bindt aan de  $\mu$ -opioïdreceptor, verantwoordelijk voor het pijnstillend effect. Interactie met deze receptor is ook verantwoordelijk voor supraspinale analgesie, respiratoire depressie, miosis, verminderde gastro-intestinale motiliteit en euforie.<sup>17</sup> Dierexperimenteel onderzoek toont echter aan dat, in tegenstelling tot andere opioïden zoals fentanyl, oxycodone of morfine, buprenorphine zich gedraagt als een partiële agonist voor deze receptor.<sup>18</sup> Dit betekent echter niet dat er geen lineair verband is tussen de dosis en het pijnstillend effect, of dat na toediening van dit opioïd niet het maximale pijnstillend effect bereikt kan worden (plafond effect). In recent humaan onderzoek waarbij buprenorphine werd toegediend in klinisch relevante doseringen kon dit plafond effect voor analgesie niet aangetoond worden.<sup>19</sup> In deze doseringen gedraagt buprenorphine zich qua pijnstilling als een volledige  $\mu$ -opioïdreceptor agonist (vergelijkbaar met morfine, fentanyl en oxycodone). Wel treedt in deze doseringen een plafond effect op voor ademdepressie. Dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld fentanyl waar er een lineair verband is tussen dosis en mate van ademdepressie.<sup>20</sup>

De binding van buprenorphine aan de  $\mu$ -opioïdreceptor wordt verder gekenmerkt door een hoge affiniteit en een trage dissociatie van deze receptor. Daarnaast zou een lage receptorbezetting (5-10 % bezetting) al voldoende zijn zodat buprenorphine analgetisch werkt.<sup>17</sup> Hierdoor heeft dit opioïd een lange werkingsduur en treden ontweningsverschijnselen zelden op. Het partieel agonisme van buprenorphine voor de  $\mu$ -opioïdreceptor is een verklaring voor de kleinere kans op tolerantie in vergelijking met morfine of fentanyl.<sup>21,22</sup> Daarbij zou langdurige behandeling van buprenorphine niet leiden tot een vermindering (zoals fentanyl en morfine, respectievelijk 9% en 35%) maar eerder tot een stijging (stijging met 10%) van het aantal  $\mu$ -opioïdreceptoren op het neuronale celoppervlak wat de kans op tolerantie zou verkleinen.<sup>23</sup>

Tenslotte zijn nadelige effecten zoals euforie en het verbeteren van de stemming (beschreven bij behandeling met opioïden) bij buprenorphine door zijn partieel agonisme minder uitgesproken waardoor het risico op addictie verkleint.<sup>24</sup> Op basis van deze eigenschappen wordt buprenorphine gebruikt als substitutietherapie bij patiënten met heroïneverslavingsproblematiek.

Naast de interactie met de  $\mu$ -opioïdreceptor heeft buprenorphine eigenschappen van een  $\kappa$ -opioïdreceptor antagonist en  $\delta$ -opioïdreceptor antagonist. De binding aan de



$\kappa$ -opioïdreceptor wordt gekenmerkt door een lage intrinsieke activiteit maar met hoge affiniteit waardoor buprenorphine verhindert dat een agonist zich kan binden aan deze receptor. Dit antagonistische effect van buprenorphine op de  $\kappa$  receptor wordt geassocieerd met verminderde spinale analgesie, en het optreden van dysforie.<sup>24</sup> Daarnaast kan buprenorphine door het blokkeren van de  $\kappa$ -opioïd receptor een antidepressieve werking hebben.<sup>25</sup> Bovendien kan buprenorphine, net als serotonine reuptake inhibitoren binden aan de  $\kappa$ 3-opioïdsubtype wat kan leiden tot een  $\kappa$ 3-opioïdsubtype-gemedieerde analgesie in neuropathische pijn.<sup>26,27</sup>

De gevolgen van de interactie met de  $\delta$ -opioïdreceptor zijn onvoldoende bekend. Wel is er sprake van een mogelijke opioïd geïnduceerde myocardprotectie via de  $\delta$ -opioïdreceptor.<sup>28</sup>

Tenslotte is er een interactie met de nociceptin/ orphanin receptor, ook wel *opioïd-receptor-like receptor 1* (ORL-1) genoemd. Het klinisch belang van de interactie van buprenorphine met deze receptor is op dit moment onduidelijk maar zou kunnen leiden tot een sterk anti-nociceptief effect voornamelijk na intrathecale toediening van dit opioïd.<sup>29</sup> Dit analgetisch effect zou losstaan van de anti-nociceptie gemedieerd via de  $\mu$ - of  $\kappa$ -opioïdreceptoren. Deze eigenschappen zouden mede de analgetische werkzaamheid van buprenorphine bij neuropathische pijn kunnen verklaren.

## De rol van buprenorphine in de behandeling van neuropathische pijn

### Preklinisch onderzoek

De effectiviteit van buprenorphine in de behandeling van neuropathische pijn werd aangetoond in verschillende diermodellen. In ratten met neuropathische pijn door ruggenmergbeschadiging of perifere zenuwbeschadiging bleek buprenorphine analgetisch te werken.<sup>30</sup> In een ratmodel waar neuropathische pijn met allodynie en hyperalgesie werd veroorzaakt door Bordetella Pertussis toxine (model gebruikt om de pathofysiologie van neuropathische pijn en de effectiviteit van verschillende opioïden met elkaar te vergelijken in de behandeling van neuropathische pijn) bleek buprenorphine, in tegenstelling tot morfine, wel analgetisch te werken.<sup>31</sup> In andere neuropathische diermodellen waaronder het chronische restrictiemodel van de ischiadicuszenuw, het streptozotocine model en het vincristine model bleek buprenorphine de symptomen van neuropathische pijn zoals tactiele en koude allodynie en mechanische hyperalgesie significant te beïnvloeden resulterend in een duidelijk antinociceptief effect.<sup>32</sup> In een studie met 15 vrijwilligers, werd door intradermale elektrische stimulatie continue pijn en secundaire mechanische hyperalgesie geïnduceerd.<sup>33,34</sup> Dit humaan model wordt gebruikt om analgetische en antihyperalgetische effecten van verschillende analgetica te kwantificeren. In dit model bleek voor buprenorphine (intraveneus toegediend) het antihyperalgetische effect in vergelijking met het analgetisch effect veel meer uitgesproken te zijn (66% versus 26%: ratio van 2,6). Dit in tegenstelling tot volledige  $\mu$ -opioïdreceptor agonisten fentanyl en alfentanil (beide intraveneus) waar de ratio antihyperalgetische effecten over analgetische effecten respectievelijk 0,6 en 0,3 bedroegen. Dit suggereert dat fentanyl en alfentanil, in dit model hyperalgesie induce-

ren. Toediening van een volledige  $\mu$ -opioïdreceptor agonist zou leiden tot een stijging van dynorphine, een endogene  $\kappa$ -opioïdreceptor agonist, mogelijk verantwoordelijk voor hyperalgesie en verhoogde gevoeligheid voor nociceptieve prikkels. Buprenorphine zou dan via zijn antagonistische werking op de  $\kappa$ -opioïdreceptor, deze pathofysiologische processen onderdrukken en daardoor effectief zijn in de behandeling van neuropathische pijn.<sup>35</sup>

### Buprenorphine: klinische resultaten

Buprenorphine behoort volgens de Wereldgezondheidsorganisatie tot de klasse van de sterke opioïde geneesmiddelen. Dit opioïd wordt ingezet voor de behandeling van matige tot ernstige pijn. De werkzaamheid is bewezen bij verschillende nociceptieve (postoperatief), viscerale (pancreatitis, nefrolithiasis, endometriose) en neuropathische pijnsyndromen (postoperatief, fantoompijn, kankerpijn, paraplegie, polyneuropathie, postherpetische neuralgie).<sup>23,24</sup> Verschillende studies bewijzen de effectiviteit van buprenorphine als analgeticum zowel na sublinguale, intramusculaire, intraveneuze (PCA in postoperatieve pijn), intra-articulaire, epidurale en intrathecale toediening. Onlangs werd de effectiviteit van buprenorphine ook na transdermale toediening aangetoond.<sup>23,36</sup>

### Buprenorphine in neuropathische pijn

In een observationeel onderzoek werden 100 patiënten met chronische pijn (waaronder 53 patiënten met neuropathische pijn) behandeld met opioïden (ofwel buprenorphine ofwel morfine ofwel dihydrocodeïne). Van deze groep werden 57 patiënten behandeld met buprenorphine sublinguaal toegediend. In dit onderzoek van 100 patiënten hadden 51 patiënten een > 50% en 28 patiënten een >25% vermindering in pijnintensiteit (op basis van een visuele analoge schaal) na langdurige behandeling (van 6 maanden tot enkele jaren). Echter, het aantal patiënten met alleen neuropathische pijn (17%) in deze studie was te klein om harde conclusies af te leiden over de precieze rol van buprenorphine in neuropathische pijn.<sup>37</sup> In een andere studie (neuropathische pijn na thoracotomie, n=21) bleek buprenorphine intraveneus toegediend, symptomen zoals allodynie en hyperesthesie gunstig te beïnvloeden.<sup>38</sup> In een *case series* resulteerde intrathecale administratie van buprenorphine bij patiënten met fantoompijn in significante analgesie met volledig verdwijnen van de fantoomsensaties.<sup>39</sup>

De effectiviteit van buprenorphine transdermaal via matrixpleister werd aangetoond in twee dubbelblind gerandomiseerde onderzoeken in patiënten (n=294) met benigne en maligne pijnsyndromen. Daarbij was er ook een significante pijnvermindering bij patiënten met neuropathische pijn (n=52).<sup>40,41</sup> In twee case series werd de effectiviteit van buprenorphine in de behandeling van neuropathische pijn bevestigd.<sup>42,43</sup> Tenslotte werd, in een retrospectieve multicentrische studie met 237 patiënten met neuropathische (benigne) pijn, een significant analgetisch effect van buprenorphine transdermaal toegediend, aangetoond.<sup>44</sup>

### Veiligheid en bijwerkingen van buprenorphine

Omdat buprenorphine in de lever wordt gemetaboliseerd, kan leverinsufficiëntie de intensiteit en de werkingsduur van buprenorphine beïnvloeden. Echter, bij lichte tot matige leverfunctiestoornissen was het farmacokinetische profiel onveranderd in vergelijking met



gezonde vrijwilligers. Toch wordt aangeraden de dosis buprenorphine te verlagen en het doseringsinterval te verlengen.<sup>24</sup> In patiënten met renaal falen treden er geen veranderingen op in farmacokinetische eigenschappen van buprenorphine.<sup>45</sup> De stijging van norbuprenorphine leidt niet tot klinisch significante gevolgen. In tegenstelling tot morfine (vorming van morfine-3-glucuronide en morfine-6-glucuronide), oxycodone (stapeling van noroxycodone en oxymorphone), fentanyl (gestegen eliminatie halfwaardetijd), pethidine (vorming van norpethidine), kan buprenorphine veilig toegediend worden zonder dosisaanpassingen in patiënten met verminderde nierfunctie.

Ademdepressie is een van de belangrijkste en gevaarlijkste bijwerking van opioïden. Bij stijgende doseringen van buprenorphine neemt het ademdeprimerend effect vanaf een bepaalde dosering echter niet meer toe, in tegenstelling tot andere sterke opioïden. Nochtans zijn bij gebruik van buprenorphine casussen van fatale ademdepressie (in heroïneverslaafden onder polyfarmacie) beschreven. Hoewel de exacte verklaring voor deze asfyxieverwikkelingen niet gevonden is, zou de combinatie buprenorphine met benzodiazepines aan de basis hiervan liggen.<sup>46</sup>

Het is bekend dat opioïden een invloed hebben op het immuunsysteem. Immunosuppressie tijdens chirurgie zou kunnen leiden tot een verhoogde kans op infectie en bij tumorchirurgie op verhoogde kans op metastasering. Interferentie met T- en B celproliferatie van het immuunsysteem, veranderingen van de *Natural Killer* lymfocytactiviteiten en stimulatie van de hypothalamus-hypofyse axis en een verhoogde activiteit van het sympathisch zenuwstelsel zouden optreden bij bepaalde opioïden zoals morfine en fentanyl. Buprenorphine, oxycodone, en tramadol hebben geen invloed op immuniteitsparameters.<sup>47,48</sup>

De bijwerkingen van buprenorphine zijn vergelijkbaar met andere opioïden. De meest voorkomende bijwerkingen zoals nausea, braken, duizeligheid en hoofdpijn zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Obstipatie (interactie met lokale  $\mu$ -opioïdreceptoren in het gastrointestinaal stelsel) is een veel voorkomende bijwerking waaraan geen gewenning optreedt. De incidentie was 3,8%, in vergelijking met 22% tot 27,32% voor transdermaal fentanyl en 44,5% tot 67% voor morfine oraal.<sup>49,50</sup>

## Bespreking en conclusies

Chronische neuropathische pijnsyndromen komen frequent voor in de normale klinische praktijk. Verschillende mechanismen zijn verantwoordelijk voor het ontstaan en het in stand houden van neuropathische pijn. Ondanks toenemende kennis over deze verschillende pathofysiologische processen, blijft de behandeling (verlichting) van neuropathische pijn een klinische uitdaging.

Opioïden hebben, op grond van de beschikbare literatuur, een plaats bij de behandeling van neuropathische pijn. Het gebruik van opioïden leidt tot een significante afname van neuropathische pijn. Hoewel opioïden onderling verschillen wat betreft de intrinsieke binding aan opioïdreceptoren en de interactie met neurotransmitter systemen, bestaat er geen wetenschappelijk bewijs dat een bepaald opioïd effectiever is in het verminderen van neuropathische pijn dan de anderen. Echter, opioïdtherapie wordt gekenmerkt door het frequente optreden van bijwerkingen: 80% van de patiënten hebben minimaal een bijwerking (voornamelijk misselijk, obstipatie en slaperigheid). Daarnaast zijn de mogelijkheden van toleran-

tie, onttrekkingreacties en de ontwikkeling van afhankelijkheid beschreven bij chronisch opioïdinname.<sup>50,51</sup> Tenslotte zijn opioïden verschillend qua mogelijk optreden van ademdepressie, veiligheid bij nier- en/of leverfalen, en beïnvloeding van het immuunsysteem. Als de mate van pijnstilling niet verschilt tussen de opioïden, zijn deze factoren medebepalend voor het kiezen van een 1<sup>ste</sup> keuze opioïd voor de behandeling van neuropathische pijn.

Met de introductie van buprenorphine transdermaal, is er hernieuwde interesse in dit opioïd als analgeticum in nociceptieve en neuropathische pijnsyndromen. Farmacologische eigenschappen en resultaten van preklinische (antihyperalgetisch effect versus analgetisch effect) en klinische studies suggereren dat buprenorphine effectief is in de behandeling van neuropathische pijn. Het optreden van een antihyperalgetisch effect na behandeling met buprenorphine heeft een invloed op alle pijnsyndromen met centrale sensitatie waaronder ook neuropathische pijn. Dit is dan ook de reden waarom buprenorphine een veelbelovend analgeticum is in de behandeling van neuropathische pijn. Daarnaast heeft buprenorphine een gunstig bijwerkings- (met een lage kans op obstipatie) en veiligheidsprofiel. Op dit moment is er echter nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs om de juiste plaats te bepalen van buprenorphine als behandeling van neuropathische pijn. Meer data uit de dagelijkse klinische praktijk in combinatie met vergelijkend onderzoek (*head-to-head comparisons*) in verschillende (perifere en centrale) neuropathische pijnsyndromen zijn noodzakelijk voordat buprenorphine als 1<sup>ste</sup> keuze opioïd in aanmerking zou kunnen komen in de behandeling van deze patiënten.

## Correspondentieadres

Dr. Jan H. Vranken  
Pijncentrum, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam  
Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
Tel. 020 5662292  
Fax. 020 6979441  
Email: j.h.vranken@amc.uva.nl

## Literatuur

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
2. Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. *Br Med Bull* 1991;47:644-66.
3. Delleijn PLI, Weber WEJ. Pijnsyndromen: neuropathische pijn. In: Van Kleef M, Weber WEJ, Winter F, Zuurmond WWA. *Handboek Pijnbestrijding*. Leusden: de Tijdstroom, 2000. p. 81-93.
4. Merskey H, Bogduk N. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. In: Merskey H, Bogduk N, editors. *Classification of chronic pain*. Seattle (WA): IASP Press, 1994.
5. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:1-11.
6. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:S4-S11.
7. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004;110:461-9.
8. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Progress in Neurobiology* 1999;57:1-164.

9. Arner S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1988;33:11-23.
10. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990;43:273-286.
11. Besse D, Lombard MC, Perrot S, Besson JM. Regulation of opioid binding sites in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord following loose ligation of the sciatic nerve section and lumbar dorsal rhizotomy. *Neuroscience* 1992;50:921-933.
12. Dickenson AH, Suzuki R. Opioids in neuropathic pain: clues from animal studies. *Eur J Pain* 2005;9:113-116.
13. Nichols ML, Bian D, Ossipov MH, Lai J, Porreca F. Regulation of antiallodynic efficacy by CCK in a model of neuropathic pain in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:1339-1345.
14. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. *JAMA* 2005;293:3043-3052.
15. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2006;10:667-676.
16. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a First-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004;22:185-192.
17. Heit HA, Gourlay DL. Buprenorphine: New tricks with an old molecule for pain management. *Clin J Pain* 2008;24:93-97.
18. McCormack K, Prather P, Chapleo C. Some new insights into the effects of opioids in tonic and phasic nociceptive tests. *Pain* 1998;78:79-98.
19. Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of neuropathic pain. *Expert Rev Neurother* 2005;5:315-323.
20. Dahan A, Yassen A, Bijl H, et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth* 2005;94:825-834.
21. Sittl R, Likar R, Nautrup BP. Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer: results of a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2005;27:225-237.
22. Walker EA, Young AM. Differential tolerance to antinociceptive effects of mu-opioids during repeated treatment with etonitazene, morphine, and buprenorphine in rats. *Psychopharmacology* 2001;154:131-142.
23. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2008;doi:10.1016/j.ejpain.2008.04.011.
24. Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:297-326.
25. Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO. Buprenorphine treatment of refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:49-57.
26. Pick CG, Peter Y, Schreiber S, et al. Pharmacological characterization of buprenorphine: a mixed agonist-antagonist with Kappa3 analgesia. *Brain Res* 1997;744:41-46.
27. Schreiber S, Backer MM, Yanai J, et al. The antinociceptive effect of fluvoxamine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6:281-284.
28. Benedict PE, Benedict MB, Su TP, et al. Opiate drugs and delta-receptor-mediated myocardial protection. *Circulation* 1999;100 (19 Suppl):11357-11360.
29. Bloms-Funke P, Gillen C, Schuettler AJ, Wnendt J. Agonistic effects of the opioid buprenorphine on the nociceptin/OFG receptor. *Peptides* 2000;21:1141-1146.
30. Kouya PF, Hao JX, Xu XJ. Buprenorphine alleviates neuropathic pain-like behaviors in rats after spinal cord and peripheral nerve injury. *Eur J Pharmacol* 2002;450:49-53.
31. Wheeler-Aceto H, Cowan A. Buprenorphine and morphine cause antinociception by different transduction mechanisms. *Eur J Pharmacol* 1991;195:411-413.
32. Christoph T, Kogel B, Schiene K et al. Broad analgesic profile of Buprenorphine in rodent models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol* 2005;507:87-98.
33. Koppert W, Ihmsen H, Korber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, Schuttler J. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005;118:15-22.
34. Koppert W, Dern SK, Sittl R, Albrecht S, Schuttler J, Schmelz M. A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin: the effects of intravenous alfentanil, S(C)-ketamine, and lidocaine. *Anesthesiology* 2001;95:395-402.
35. Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE, Ibrahim M, Dogrul A, Zhong C, Zhang E, Malan Jr TP, Ossipov MH, Lai J, Porreca F. Dynorphin Promotes Abnormal Pain and Spinal Opioid Antinociceptive Tolerance. *J Neurosci* 2000;20:7074-7079.
36. Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice—a post-marketing surveillance study in 13,179 patients. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1147-1156.
37. Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:69-77.
38. Fabrizio Benedetta F, Vighettia S, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Bergamasco B, Maggi G. Dose-response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic postoperative pain. *Pain* 1998;74:205-211.
39. Omote K, Ohmori H, Kawamata M, et al. Intrathecal buprenorphine in the treatment of phantom limb pain. *Anesth Analg* 1995;0:1030-1032.
40. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders. *Clin Ther* 2003;25:150-168.
41. Sorge J, Sittl R. transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:1808-1820.
42. Louis F. Transdermal buprenorphine in pain management – experiences from clinical practice: five case studies. *J Clin pract* 2006;60:1330-1334.
43. Likar R, Sittl R. Transdermal buprenorphine for treating nociceptive and neuropathic pain: four case studies. *Anesth Analg* 2005;100:781-785.
44. Rodriguez-Lopez M. Transdermal buprenorphine in the treatment of neuropathic pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2004;11:S11-S21.
45. Mercadante S, Arcuri E. Opioids and Renal Function. *J Pain* 2004;5:2-19.
46. Megarbane B, Hreiche R, Pirnay S, Marie N, Baud FJ. Does high dose buprenorphine cause respiratory depression?: possible mechanisms and therapeutic consequences. *Toxicol Rev* 2006;25:79-85.
47. Budd K. Acute pain, the immune system and opioid immunosuppression. *Acute Pain* 2004;6:123-35.
48. Martucci C, Panerai AE, Sacerdote P. Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain* 2004;110:385-392.
49. Likar R, Kayser H, Sittl R. Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: a multi-center, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther* 2006;28:943-952.
50. Haazen L, Noorduin H, Megens A, Meert T. The constipation-inducing potential of morphine and transdermal fentanyl. *Eur J Pain* 1999;3 (Suppl A): 9-15.
51. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reiser L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Eng J Med* 2003;348:1223-32.
52. Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-term opioids therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:214-228.

# Pijn bij patiënten met kanker

Marieke HJ van den Beuken-van Everdingen, MD<sup>1</sup>, Jacob Patijn, MD, PhD<sup>1</sup>

## Abstract

In cancer patients, pain is one of the most feared and burdensome symptoms. A review with the pooled data from 52 articles showed that pain is still highly prevalent in cancer patients: 64% of patients with metastatic or advanced stage disease, 59% of patients on anti-cancer treatment, and 33% of patients after curative treatment. More than one-third of patients with pain in the articles reviewed graded their pain as moderate or severe. These high prevalence figures contrast sharply with the rapidly increasing interest in pain and pain relief over the past decade. Apparently, greater insight into the pathophysiological mechanisms of pain, and the wider availability of anti-nociceptive therapies, such as opioids, co-analgesics, and NMDA-receptor-antagonists, have not influenced the prevalence rates of pain in cancer patients. Moreover, the WHO introduced a pain ladder in 1986, which has been accepted worldwide. Combined with appropriate dosage guidelines, this pain ladder should be able to provide the proper tools for adequate pain relief in 70-90% of patients. The gap between what is possible in pain control and what is actually achieved, is caused by many different care-provider-related, patient-related and society- and tradition-related factors. Fear of medication in general and opioids in particular, patients wanting to be 'good', lack of knowledge, lack of interest, and requests from care providers, are well-known barriers against adequate pain control.

## Introductie

Pijn is één van de meest gevreesde symptomen bij patiënten met kanker. Juist deze patiënten worden met vele fysieke en psychologische problemen geconfronteerd, zowel tijdens de actieve behandelingsfase, als na genezing en in de palliatieve fase. Daarnaast wijzen alle tekenen erop dat het probleem groeit. Wereldwijd werden in 2002 11 miljoen nieuwe gevallen van kanker en 7 miljoen kankerdoden geregistreerd, de prevalentie van kanker was 25 miljoen.<sup>1</sup> Naar verwachting zal de incidentie van kanker wereldwijd groeien naar 15 miljoen nieuwe gevallen in 2020.<sup>2</sup> In Nederland werden in 2005 74.500 nieuwe gevallen van kanker en 38.500 kankerdoden geregistreerd.<sup>3</sup> De verwachting is dat de 20-jaars prevalentie zal stijgen van 366.000 in 2000 naar 692.000 in 2015: een verdubbeling van de prevalentie in 15 jaar!<sup>3</sup>

In dit artikel zal verder worden ingegaan op de prevalentie van pijn bij patiënten met kanker en de oorzaken van onderbehandeling van pijn in deze groep. Tevens zullen de hoofdpunten van de VIKC/CBO-richtlijn "Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker" nader worden toegelicht.

## Prevalentie

Recent werd een systematische review gepubliceerd van 52 studies naar de prevalentie van pijn bij patiënten met kanker.<sup>4</sup> De gepoolde resultaten werden berekend voor 4 subgroepen:

1. Studies die patiënten includeerden ná curatieve behandeling: pijnprevalentie 33%, 2. Studies die patiënten includeerden tijdens antitumor behandeling: pijnprevalentie 59%, 3. Studies die patiënten includeerden met vergevorderde ziekte: pijnprevalentie 64% en 4. Studies die alle kanker patiënten includeerden, onafhankelijk van het ziekte stadium: pijnprevalentie 53% (tabel 1).

Opvallend in deze review was dat geen van de onderzochte co-varianten: type kanker, gemiddelde leeftijd van de studie populatie, type prevalentie, gebruik van al dan niet gevalideerde vragenlijsten of interviews, maar vooral ook jaar van publicatie niet significant geassocieerd waren met de prevalentie van pijn bij patiënten met kanker. Er lijkt de afgelopen 40 jaar geen vooruitgang te zijn geboekt in de behandeling van pijn bij kanker.

## Nederlands prevalentie onderzoek

Ook vanuit Nederland zijn verschillende studies gepubliceerd naar de prevalentie van pijn bij patiënten met kanker. In 1988 rapporteerde Dorrepaal 45% pijn bij 240 in het ziekenhuis opgenomen kankerpatiënten.<sup>5</sup> Schuit vond een percentage van 60% pijn bij patiënten met gemetastaseerde ziekte bij polikliniek bezoek. Van 155 patiënten, geïnterviewd op de dagbehandeling van het Antonie van Leeuwenhoek ziekenhuis gaf 24% van de patiënten aan pijn te hebben.<sup>7</sup> Pijn werd aangegeven door 88% van 181 patiënten opgenomen patiënten, verwezen naar een palliatie-team.<sup>8</sup> Enting vond 27% pijn bij 915 kankerpatiënten op de polikliniek.<sup>9</sup> En tenslotte gaf 20% van genezen kankerpatiënten, 24% van patiënten tijdens antitumor therapie en 43% van patiënten in de palliatieve fase aan matige tot ernstige pijn te hebben in een studie met 1429 patiënten in midden- en zuid Limburg.<sup>10</sup>

Ook in Nederland lijkt, ondanks de aanwezigheid van adequate middelen om pijn bij kanker te bestrijden, geen vooruitgang geboekt op dit gebied.

## Onderbehandeling

De Pain Management Index (PMI)<sup>11</sup> wordt wereldwijd gebruikt om te bepalen of een ingestelde pijnbehandeling bij kankerpatiënten adequaat is. De PMI is gebaseerd op het niveau van de "ergste pijn" van een patiënt, gecategoriseerd als 0 (geen pijn), 1 (VAS 1-3) milde pijn, 2 (VAS 4-7) matige pijn en 3 (VAS 8-10) ernstige pijn. Het pijnniveau wordt afgetrokken van het meest potente anal-

<sup>1</sup>Maastricht Medisch Universitair Centrum, Pijn Kennis Centrum, postbus 5800, 6202 AZ Maastricht

**Tabel 1: resultaten van de meta-analyse van studies naar de prevalentie van pijn bij patiënten met kanker<sup>41</sup>**

ziekestadium	% pijn (CI) <sup>1</sup>	% matig – ernstige pijn	aantal studies	aantal patiënten
alle stadia	54 (47-60)	34	16	7495
genezen	32 (22-43)	11	7	984
tijdens behandeling	58 (46-70)	37	7	2175
vergevorderd	60 (55-65)	37	22	9426

<sup>1</sup>CI = betrouwbaarheidsinterval

geticum van deze patiënt, gescoord als 0 (geen analgeticum), 1 (niet-opioïden), 2 (zwakke opioïden) en 3 (sterke opioïden). Scores kunnen variëren van -3 (patiënt gebruikt geen analgetica, maar heeft wel ernstige pijn) tot +3 (patiënt gebruikt sterke opioïden en heeft geen pijn). Deze scores worden dan gedichotomiseerd: een negatieve score wijst op inadequate pijnbestrijding, een positieve score op een acceptabel beleid.

Vele studies laten een inadequaat pijnbeleid (bepaald met de PMI) bij 30-82% van patiënten met kanker.<sup>9, 10, 12, 13</sup> Een grote kans op onderbehandeling hebben patiënten tijdens curatieve antitumor therapie<sup>10, 14</sup> en patiënten met een lagere opleiding.<sup>10</sup> Over de invloed van leeftijd en geslacht worden geen eenduidige resultaten gevonden.

### Redenen voor onderbehandeling

Wanneer gebruikt met de juiste doseringsschema's, zou het volgen van de WHO pijnladder adequate pijnverlichting kunnen geven bij 70-90% van de patiënten.<sup>15-20</sup> Het verschil tussen wat bereikt wordt en wat mogelijk is met betrekking tot pijnverlichting bij patiënten met kanker heeft vele oorzaken, zowel patiënt gerelateerd, hulpverlener gerelateerd als organisatie gebonden.<sup>21</sup> Angst voor medicatie in het algemeen en opioïden in het bijzonder, een "goede" patiënt willen zijn, gebrek aan kennis en/of belangstelling (vragen naar) voor pijn en pijn behandeling van hulpverleners zijn bekende barrières voor adequate pijnstilling.<sup>11, 22-30</sup>

#### Hulpverleners

Belangrijke barrières gecreëerd door artsen en verpleegkundigen zijn:

1. Gebrek aan gestandaardiseerde anamnese procedures voor pijn (57-76%)<sup>31, 32</sup>
2. Misvattingen over pijnmedicatie en bijwerkingen (23-61%)<sup>33-37</sup>
3. Onvoldoende kennis over en training in pijn en pijnbehandeling<sup>24, 31, 33-35, 37-40</sup>

Ad 1. Studies tonen aan dat verpleegkundigen met minder dan de helft van hun patiënten spreken over pijn.<sup>41</sup> Conflicterende resultaten werden gevonden over overeenstemming tussen patiënten, verpleegkundigen en artsen over de ernst van de pijn. Enkele studies lieten een onderschatting van de ernst door artsen zien,<sup>42-45</sup> anderen een goede overeenkomst tussen patiënten, artsen en verpleegkundigen.<sup>46</sup> Echter, artsen onderschatten de negatieve invloed van pijn op het dagelijkse leven.<sup>39,47</sup>

Ad 2. Bij bijna de helft van de artsen bestaan misvattingen over het ontstaan van tolerantie voor opioïden,<sup>33, 34</sup> 20 – 25% van artsen en verpleegkundigen uitten zorgen over verslaving<sup>35, 37</sup> en 20 – 30% van verpleegkundigen en artsen geloven dat matig tot ernstige pijn onvermijdbaar is bij terminaal zieke patiënten.<sup>31, 35</sup> Bovendien wachtte 31% van de artsen met optimale pijncontrole tot de prognose van de patiënt minder was dan 6 maanden<sup>24</sup> en rapporteerde 41% van de verpleegkundigen dat gebruik van pijnmedicatie gelimiteerd wordt door de prognose van een patiënt.<sup>48</sup> Tenslotte krijgen gehospitaliseerde patiënten slechts in 75% van de gevallen hun doorbraakmedicatie.<sup>49</sup>

Ad 3. Verschillende studies hebben de kennis over en het gebruik van pijnmedicatie bij artsen geëvalueerd. Ondanks het feit dat een grote meerderheid van artsen

verklaarden bekend te zijn met de WHO pijnladder en dat 44% aangaf ook volgens de WHO richtlijnen te werken, bleek dat slechts 7% van de huisartsen en 13% van de specialisten de principes van de WHO pijnladder ook werkelijk toe te passen bij een hypothetische casus.<sup>40</sup> Andere studies lieten zien dat bij 54% van de kankerpatiënten, pijnspecialisten het oneens waren met de gekozen analgetische therapie,<sup>5</sup> dat 23% van de patiënten alleen doorbraakmedicatie was voorgeschreven<sup>50</sup> en dat 13 – 20% van de patiënten onvoldoende was voorgelicht over het wat en hoe van hun medicatie.<sup>50</sup>

Een recente review betreffende artsgerelateerde barrières met betrekking tot pijnbehandeling concludeerde: zorgen over de bijwerkingen van opioïden, het voorschrijven van insufficiënte doses opioïden en het zeer slecht anticiperen op bijwerkingen van opioïden zijn de belangrijkste artsgerelateerde barrières in de behandeling van pijn bij patiënten met kanker.<sup>51</sup>

#### Interventies

In 2007 werd een review gepubliceerd van studies naar interventies binnen ziekenhuizen bedoeld om de behandeling van pijn bij patiënten met kanker te verbeteren.<sup>52</sup> Er werden in deze review drie studies geïncludeerd naar het effect van pijnonderwijs aan verpleegkundigen.<sup>53-55</sup> De conclusie was dat het wel effect had op de kennis van deze verpleegkundigen, maar dat dit niet resulteerde in lagere pijnscores van hun patiënten.<sup>52</sup> Er werd slechts één studie gevonden die een vergelijking maakte tussen "normale" zorg en pijnbehandeling door gespecialiseerde pijnspecialisten: de tweede groep bereikte significant betere resultaten.<sup>56</sup> In de studie van Trowbridge werd door 320 patiënten een pijnvragenlijst ingevuld.<sup>57</sup> Bij de helft van de patiënten (interventiegroep) werd een samenvatting hiervan in de status gedaan voor bezoek aan de oncoloog, in de controle groep werd geen samenvatting meegegeven. In de interventiegroep werd bij 25% van de patiënten de medicatie veranderd en was er een significante daling van de pijn.

#### Patiënten

Verscheidene studies hebben gewezen op het bestaan van vele verschillende patiëntgerelateerde barrières welke een adequate pijnbestrijding in de weg staan bij 37 – 85% van de patiënten.<sup>11</sup> Er is een significante relatie tussen het aantal barrières en de prevalentie van pijn en onderbehandeling. Patiënten zijn huiverig om hun pijn te melden en medicatie te nemen. Patiënten zijn bang dat het naar voren brengen van pijn hun oncoloog afhoudt van de behandeling van de kanker.<sup>25, 26</sup> De helft van de patiënten geeft aan "goede patiënt" te willen zijn en goede patiënten klagen niet.<sup>11, 27, 45</sup> Twintig tot zeventig procent van de patiënten denken dat er toch niets aan de pijn kan veranderen (fatalisme)<sup>45, 48</sup> of geloven dat pijn nu eenmaal hoort bij kanker.<sup>48</sup> Bovendien zien veel patiënten pijn als een teken van ziekte progressie en willen daarmee (nog) niet geconfronteerd worden.<sup>26</sup>

Het is bekend dat patiënten huiverig staan tegenover het innemen van medicatie, hierbij is en blijft angst voor verslaving een belangrijk punt voor patiënten en hun familie (27-83%)<sup>27, 45, 58</sup> Van de patiënten zegt 37% bezorgd te zijn over medicatietolerantie<sup>45, 58</sup> en 25% gelooft dat medicatie slecht is voor het lichaam.<sup>59</sup> Ook in een eigen studie behaalden de items "neem zo min mogelijk medicatie", "gebruik "zonodig" in plaats van standaard medicatie" en "verslaafd worden" de slechtste scores.<sup>60</sup>



Algemeen wordt aangenomen dat de mythes rond pijnmedicatie van negatieve invloed zijn op de therapietrouw. Therapietrouw voor pijnmedicatie ligt volgens patiënten tussen de 40 en 67%.<sup>61, 62</sup> De therapietrouw voor "around-the-clock" medicatie ligt op 59-91%,<sup>9, 28</sup> voor zonnodig medicatie is dat slechts 17-27%.<sup>9, 28</sup>

#### Interventies

Recent identificeerden Bender et al.<sup>63</sup> meer dan 200 vragen over pijn en pijnmedicatie bij 18 patiënten. Verschillende studies hebben laten zien dat educatieprogramma's over pijn en pijnbehandeling een positief effect hebben op de pijnbeleving,<sup>64-70</sup> medicatietrouw<sup>64, 66, 69, 70</sup> en zorgen over verslaving en tolerantie<sup>64, 66, 69</sup> bij patiënten.

#### Conclusie

Artsen en verpleegkundigen moeten op een meer structurele en consequente manier gaan vragen naar pijn bij oncologische patiënten ongeacht in welke fase van hun ziekte deze patiënten zich bevinden. Educatie van artsen, verpleegkundigen én patiënten over pijn en het juiste gebruik van pijnmedicatie verdient prioriteit. Patiënten moeten in staat gesteld worden met hun behandelaren te spreken over pijn. Het naar beneden brengen van het te hoge prevalentie cijfer van pijn bij patiënten met kanker zal tijd gaan kosten aan zowel professionals als aan patiënten. De inzet van pijnverpleegkundigen zou een stap in de goede richting kunnen zijn.

### CBO Richtlijn 'Pijn bij Kanker' 2008

Richtlijn "Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker"

In januari 2008 verscheen de landelijke richtlijn diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met kanker. De richtlijn werd ontwikkeld door een multidisciplinaire werkgroep, samengesteld uit vertegenwoordigers van alle

bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met pijn bij kanker betrokken medische en paramedische disciplines, de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties en medewerkers van de Vereniging van Integrale Kankercentra VIKC en het kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die bij de behandeling van patiënten met pijn bij kanker betrokken zijn: huisartsen, verpleeghuisartsen, medisch specialisten, apothekers, psychosociale hulpverleners, (gespecialiseerd) verpleegkundigen, consulenten palliatieve zorg en fysiotherapeuten. In de richtlijn worden achtereenvolgens de epidemiologie, signalering en diagnostiek, behandeling, speciale patiëntengroepen, voorlichting en educatie en organisatie van zorg behandeld.

In het hoofdstuk "behandeling" wordt naast de antitumor gerichte therapieën, neuroablatieve en neurodestructieve behandelingen, epidurale en intrathecale technieken en niet-farmacologische behandelingen uitgebreid ingegaan op de medicamenteuze behandeling van pijn bij patiënten met kanker. De belangrijkste conclusies zijn:

1. Paracetamol is effectief als eerste stap bij de behandeling van matig ernstige pijn bij patiënten met kanker (niveau 4)<sup>a</sup>
2. Het is aannemelijk dat de combinatie van een niet-selectief NSAID en een opioïd leidt tot een betere pijnbestrijding, een lagere dosis opioïden en/of minder bijwerkingen (niveau 2)
3. Het is aannemelijk dat het overslaan van stap 2 van de WHO-ladder leidt tot betere pijnstilling bij patiënten met kanker (niveau 2)
4. Het is aangetoond dat transdermaal toegediend fentanyl even effectief is als morfine SR (niveau 1), het is aangetoond dat oxycodon SR even effectief is als morfine SR (niveau 1), het is aannemelijk dat oxycodon SR

#### a Niveau van conclusies:

##### Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

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

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

#### Niveau van conclusies

##### Conclusie gebaseerd op

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



even effectief is als hydromorfon SR (niveau 2), het is aangetoond dat hydromorfon SR even effectief is als morfine SR (niveau 1) en het is aangetoond dat methadon even effectief is als morfine SR (niveau 1)

5. Opioiden zijn effectief bij de behandeling van neuro-pathische pijn (niveau 4)
6. Bij de behandeling van neuropathische pijn: tricyclische antidepressiva kunnen effectief zijn (niveau 4), het is aannemelijk dat gabapentine effectief is (niveau 2), pregabaline en andere anti-epileptica kunnen effectief zijn (niveau 4)

De richtlijn is te downloaden van [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).

## Conclusie

In de afgelopen decennia is veel progressie geboekt bij de behandeling van kanker. Echter op het gebied van "care" en in het bijzonder van pijn valt nog veel winst te behalen. De prevalentie van pijn bij patiënten met kanker blijft onverminderd veel te hoog en de behandeling van pijn is bij bijna de helft van de patiënten inadequaat. Dit, terwijl met het correcte gebruik van de WHO-richtlijn het mogelijk zou moeten zijn in 70-90% adequate pijnstilling te bereiken.

De primaire verantwoordelijkheid voor een goede pijnbehandeling ligt in de handen van de medische professie. Aangetoond is dat het systematisch noteren van pijnscores zijn vruchten afwerpt. Echter, gezien de aanwezigheid van misvattingen over medicatie en bijwerkingen bij 23-61% van artsen en onvoldoende kennis over en training in pijnbehandeling bij 23-54%, mag ook van scholing en nascholing een positief effect worden verwacht. Enkele lokale initiatieven (zoals de 2-daagse cursus pijn en palliatieve zorg voor alle arts-assistenten die met oncologie te maken krijgen in Maastricht) zijn reeds gestart. Inventarisatie van deze scholingsmogelijkheden, uitwisseling en landelijke verspreiding kan een eerste stap in de goede richting zijn.

## Correspondentieadres

Marieke HJ van den Beuken-van Everdingen  
University Hospital Maastricht, Pain Management and Research Centre  
P.O. Box 5800  
6202 AZ Maastricht  
The Netherlands  
Tel. 0031-433875384  
Fax. 0031-433875457  
Mail: [m.vanden.beuken@mumc.nl](mailto:m.vanden.beuken@mumc.nl)

## Literatuur

1. Kamangar, F., G.M. Dores, and W.F. Anderson, Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*, 2006. 24(14): p. 2137-50.
2. Kanavos, P., The rising burden of cancer in the developing world. *Ann Oncol*, 2006. 17 Suppl 8: p. viii15-viii23.
3. Coebergh, J.W.W., Kanker in Nederland, trends, prognoses en implicaties voor zorgvraag. 2004, Den Haag: KWF kankerbestrijding.
4. Beuken-van Everdingen van den, M., et al., Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*, 2007. 18(9): p. 1437-49.
5. Dorrepaal, K.L., N.K. Aaronson, and F.S. Dam van, Pain experience and pain management among hospitalized cancer patients. A clinical study. *Cancer*, 1989. 63(3): p. 593-8.

6. Schuit, K.W., et al., Symptoms and functional status of patients with disseminated cancer visiting outpatient departments. *J Pain Symptom Manage*, 1998. 16(5): p. 290-7.
7. Puts, M.T., et al., [The opinion on care of patients with cancer undergoing palliative treatment in day care]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2004. 148(6): p. 277-80.
8. Teunissen, S.C., et al., Prognostic significance of symptoms of hospitalised advanced cancer patients. *Eur J Cancer*, 2006. 42(15): p. 2510-6.
9. Enting, R.H., et al., The effects of analgesic prescription and patient adherence on pain in a dutch outpatient cancer population. *J Pain Symptom Manage*, 2007. 34(5): p. 523-31.
10. Beuken-van Everdingen van den, M.H.J., et al., High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in The Netherlands. *Pain*, 2007. 132(3): p. 312-20.
11. Ward, S.E., et al., Patient-related barriers to management of cancer pain. *Pain*, 1993. 52(3): p. 319-24.
12. McNeill, J.A., G.D. Sherwood, and P.L. Starck, The hidden error of mismanaged pain: a systems approach. *J Pain Symptom Manage*, 2004. 28(1): p. 47-58.
13. Strohbuecker, B., et al., Pain Prevalence in Hospitalized Patients in a German University Teaching Hospital. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2005. 29(5): p. 498-506.
14. Okuyama, T., et al., Adequacy of cancer pain management in a Japanese Cancer Hospital. *Jpn J Clin Oncol*, 2004. 34(1): p. 37-42.
15. Ventafridda, V., et al., A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*, 1987. 59(4): p. 850-6.
16. Walker, V.A., et al., Evaluation of the WHO analgesic guidelines for cancer pain in a hospital-based palliative care unit. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1988. 3(3): p. 145-149.
17. Goisis, A., et al., Application of a WHO protocol on medical therapy for oncologic pain in an internal medicine hospital. *Tumori*, 1989. 75(5): p. 470-2.
18. Zech, D.F., et al., Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*, 1995. 63(1): p. 65-76.
19. Mercadante, S., Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer*, 1999. 85(8): p. 1849-58.
20. Caraceni, A., et al., Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med*, 2004. 18(3): p. 177-83.
21. Fazeney, B., et al., Barriers in cancer pain management. *Wien Klin Wochenschr*, 2000. 112(22): p. 978-81.
22. Ferrell, B.R., M. McCaffery, and M. Rhiner, Pain and addiction: an urgent need for change in nursing education. *J Pain Symptom Manage*, 1992. 7(2): p. 117-24.
23. Grossman, S.A., Undertreatment of cancer pain: barriers and remedies. *Support Care Cancer*, 1993. 1(2): p. 74-8.
24. Von Roenn, J.H., et al., Physician attitudes and practice in cancer pain management. A survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Intern Med*, 1993. 119(2): p. 121-6.
25. Paice, J.A., C. Toy, and S. Shott, Barriers to cancer pain relief: fear of tolerance and addiction. *J Pain Symptom Manage*, 1998. 16(1): p. 1-9.
26. Pargoon, K.L. and B.J. Hailey, Barriers to effective cancer pain management: a review of the literature. *J Pain Symptom Manage*, 1999. 18(5): p. 358-68.
27. Lin, C.C., Barriers to the analgesic management of cancer pain: a comparison of attitudes of Taiwanese patients and their family caregivers. *Pain*, 2000. 88(1): p. 7-14.
28. Miaskowski, C., et al., Lack of adherence with the analgesic regimen: a significant barrier to effective cancer pain management. *J Clin Oncol*, 2001. 19(23): p. 4275-9.
29. Johnson, D.C., et al., Barriers to effective symptom management in hospice. *J Pain Symptom Manage*, 2005. 29(1): p. 69-79.
30. Glajchen, M., et al., Psychosocial barriers to cancer pain relief. *Cancer Pract*, 1995. 3(2): p. 76-82.
31. Rawal, N., J. Hylander, and S. Arner, Management of terminal cancer pain in Sweden: a nationwide survey. *Pain*, 1993. 54(2): p. 169-79.
32. Brunelli, C., et al., Quality-of-life evaluation: when do terminal cancer patients and health-care providers agree? *J Pain Symptom Manage*, 1998. 15(3): p. 151-8.

33. Elliott, T.E. and B.A. Elliott, *Physician attitudes and beliefs about use of morphine for cancer pain*. *J Pain Symptom Manage*, 1992. 7(3): p. 141-8.
34. Fife, B.L., N. Irick, and J.D. Painter, *A comparative study of the attitudes of physicians and nurses toward the management of cancer pain*. *J Pain Symptom Manage*, 1993. 8(3): p. 132-9.
35. Elliott, T.E., et al., *Physician knowledge and attitudes about cancer pain management: a survey from the Minnesota cancer pain project*. *J Pain Symptom Manage*, 1995. 10(7): p. 494-504.
36. Oneschuk, D., et al., *Assessment and knowledge in palliative care in second year family medicine residents*. *J Pain Symptom Manage*, 1997. 14(5): p. 265-73.
37. Ger, L.P., S.T. Ho, and J.J. Wang, *Physicians' knowledge and attitudes toward the use of analgesics for cancer pain management: a survey of two medical centers in Taiwan*. *J Pain Symptom Manage*, 2000. 20(5): p. 335-44.
38. Warncke, T., H. Breivik, and A. Vainio, *Treatment of cancer pain in Norway. A questionnaire study*. *Pain*, 1994. 57(1): p. 109-16.
39. Larue, F., et al., *Multicentre study of cancer pain and its treatment in France*. *Bmj*, 1995. 310(6986): p. 1034-7.
40. Vainio, A., *Treatment of terminal cancer pain in France: a questionnaire study*. *Pain*, 1995. 62(2): p. 155-62.
41. Donovan, M., P. Dillon, and L. McGuire, *Incidence and characteristics of pain in a sample of medical-surgical inpatients*. *Pain*, 1987. 30(1): p. 69-78.
42. Grossman, S.A., et al., *Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain*. *J Pain Symptom Manage*, 1991. 6(2): p. 53-7.
43. Nikolaichuk, C.L., et al., *A comparison of patient and proxy symptom assessments in advanced cancer patients*. *Palliat Med*, 1999. 13(4): p. 311-23.
44. Horton, R., *Differences in assessment of symptoms and quality of life between patients with advanced cancer and their specialist palliative care nurses in a home care setting*. *Palliat Med*, 2002. 16(6): p. 488-94.
45. Yun, Y.H., et al., *Multicenter study of pain and its management in patients with advanced cancer in Korea*. *J Pain Symptom Manage*, 2003. 25(5): p. 430-7.
46. Ewing, G., et al., *Palliative care in primary care: a study to determine whether patients and professionals agree on symptoms*. *Br J Gen Pract*, 2006. 56(522): p. 27-34.
47. Shvartzman, P., et al., *Pain control in ambulatory cancer patients—can we do better?* *J Pain Symptom Manage*, 2003. 26(2): p. 716-22.
48. Fife, B.L., *The conceptualization of meaning in illness*. *Soc Sci Med*, 1994. 38(2): p. 309-16.
49. Rond de, M.E., et al., *A Pain Monitoring Program for nurses: effect on the administration of analgesics*. *Pain*, 2000. 89(1): p. 25-38.
50. Wit de, R., et al., *The treatment of chronic cancer pain in a cancer hospital in The Netherlands*. *J Pain Symptom Manage*, 1999. 17(5): p. 333-50.
51. Jacobsen, R., et al., *Physician-related barriers to cancer pain management with opioid analgesics: a systematic review*. *J Opioid Manag*, 2007. 3(4): p. 207-14.
52. Goldberg, G.R. and R.S. Morrison, *Pain management in hospitalized cancer patients: a systematic review*. *J Clin Oncol*, 2007. 25(13): p. 1792-801.
53. Camp-Sorrell, D. and P. O'Sullivan, *Effects of continuing education. Pain assessment and documentation*. *Cancer Nurs*, 1991. 14(1): p. 49-54.
54. Kravitz, R.L., et al., *Bedsides charting of pain levels in hospitalized patients with cancer: a randomized controlled trial*. *J Pain Symptom Manage*, 1996. 11(2): p. 81-7.
55. Morrison, R.S., et al., *Improving the management of pain in hospitalized adults*. *Arch Intern Med*, 2006. 166(9): p. 1033-9.
56. Du Pen, S.L., et al., *Implementing guidelines for cancer pain management: results of a randomized controlled clinical trial*. *J Clin Oncol*, 1999. 17(1): p. 361-70.
57. Trowbridge, R., et al., *Determining the effectiveness of a clinical-practice intervention in improving the control of pain in outpatients with cancer*. *Acad Med*, 1997. 72(9): p. 798-800.
58. Thomason, T.E., et al., *Cancer pain survey: patient-centered issues in control*. *J Pain Symptom Manage*, 1998. 15(5): p. 275-84.
59. Riddell, A. and M.I. Fitch, *Patients' knowledge of and attitudes toward the management of cancer pain*. *Oncol Nurs Forum*, 1997. 24(10): p. 1775-84.
60. Peet van der, E.H., et al., *A randomised trial of an intensive nursing-based education programme for cancer outpatients with pain*. *under review*, 2008.
61. Zepetella, G., *How do terminally ill patients at home take their medication?* *Palliat Med*, 1999. 13(6): p. 469-75.
62. Lai, Y.H., et al., *Relationship between pain-specific beliefs and adherence to analgesic regimens in Taiwanese cancer patients: a preliminary study*. *J Pain Symptom Manage*, 2002. 24(4): p. 415-23.
63. Bender, J.L., et al., *What Patients with Cancer Want to Know About Pain: A Qualitative Study*. *J Pain Symptom Manage*, 2008. 35: p. 177-87.
64. Rimer, B., et al., *Enhancing cancer pain control regimens through patient education*. *Patient Educ Couns*, 1987. 10(3): p. 267-77.
65. Lai, Y.H., et al., *Effects of brief pain education on hospitalized cancer patients with moderate to severe pain*. *Support Care Cancer*, 2004. 12(9): p. 645-52.
66. Lin, C.C., et al., *Long-term effectiveness of a patient and family pain education program on overcoming barriers to management of cancer pain*. *Pain*, 2006. 122(3): p. 271-81.
67. Vallieres, I., et al., *Effectiveness of a clinical intervention in improving pain control in outpatients with cancer treated by radiation therapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 66(1): p. 234-7.
68. Miaskowski, C., et al., *Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management*. *J Clin Oncol*, 2004. 22(9): p. 1713-20.
69. Chang, M.C., et al., *Overcoming patient-related barriers to cancer pain management for home care patients. A pilot study*. *Cancer Nurs*, 2002. 25(6): p. 470-6.
70. Syrjala, K.L., et al., *Patient training in cancer pain management using integrated print and video materials: A multisite randomized controlled trial*. *Pain*, 2007.

# De REPOS; een pijnobservatieschaal voor mensen met een uitingsbeperking.

A. Boerlage<sup>1</sup>

De afgelopen jaren is in het Pijnkenniscentrum van het Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis een pijnobservatieschaal voor ouderen met een uitingsbeperking ontwikkeld en getest, de Rotterdam Elderly Pain Observation Scale (REPOS). De gevalideerde REPOS telt 10 gedragingen die als kenmerkend voor pijn bij deze groep worden gezien. Gezichtsuitdrukking is een belangrijke indicator voor pijn, zowel bij pasgeborenen, kinderen met een verstandelijke beperking als ouderen met een uitingsbeperking. Vijf van de 10 gedragingen betreffen daarom het gezicht, nl: gespannen gezicht, ogen (bijna) dichtknijpen, optrekken bovenlip, grimas en angstig kijken. De overige vijf gedragingen betreffen bewegingen en verbale uitingen van pijn. Op de bijbehorende instructiekaart zijn alle gedragingen gedefinieerd. In bijlage 1 en 2 ziet u het scoreformulier met de 10 gedragingen en de bijbehorende beslisboom. De beslisboom is ontwikkeld om op een gestandaardiseerde manier te werk te gaan bij hoge scores.

Na observatie van de bewoner, tijdens een mogelijk pijnlijk moment, noteert de observator welke gedragingen werden gezien. Elke gedraging die gezien is krijgt een score 1 en opgeteld leidt dit tot een REPOS-score. Omdat het niet uitgesloten is dat een hoge REPOS-score (mede) het gevolg is van andere factoren dan pijn, wordt er ook belang gehecht aan de omstandigheden tijdens het scoren en aan de voorkennis van de observator. Als de observator reden heeft om aan te nemen dat bijvoorbeeld angst overheerst dan kan dit in het zogenaamd pijncijfer tot uitdrukking komen. Dit cijfer wordt gegeven op een schaal van 0 (geen pijn) tot en met 10 (ergste pijn). Een REPOS-score van 3 of hoger in combinatie met een pijncijfer van 4 of hoger is altijd aanleiding om in actie te komen en b.v. een pijnstillertje te geven. Een hoge REPOS score gecombineerd met een laag pijncijfer kan een reden zijn om de bewoner gerust te stellen of af te leiden, of indien dit niet helpt een kalmerende middel voor te laten schrijven door de arts. Dit is slechts een voorbeeld om aan te geven dat een pijnobservatieschaal een nuttig hulpmiddel is, maar dat de eigen ervaring van de verzorgende met de bewoner en het oog hebben voor diens omstandigheden altijd van groot belang zijn. Het gebruik van de REPOS kan ook al nuttig zijn als dit leidt tot meer aandacht voor mogelijke pijn bij de bewoners en dus het verbeteren van hun comfort. Een voorbeeld van het gebruik van de REPOS in de praktijk wordt beschreven in de onderstaande casus.

Mevrouw K. heeft een uitingsbeperking als gevolg van ernstig hersenletsel na een auto-ongeval en is geheel afhankelijk van hulp bij de ADL. Mevrouw had een REPOS score van 6, zowel tijdens verzorging als fysiotherapie, en kreeg hiervoor pijnstilling. Toch wijst observatie tijdens de ADL erop dat mevrouw nog steeds pijn zou kunnen hebben (REPOS=6). Ondanks de hoge score denken de verzorgenden dat mevrouw geen pijn heeft, maar zich ongelukkig voelt over haar afhankelijke positie (NRS=2). Om daar zeker van te zijn werd de observatie herhaald, zowel tijdens de verzorging (REPOS=5) als tijdens fysiotherapie (REPOS=2). Opnieuw denken de verzorgenden dat er geen sprake is van pijn maar van verdriet en schaamte, omdat mevrouw verder ook heel stilletjes is (NRS=2). De fysiotherapeut bevestigt dat er tijdens het oefenen geen aanwijzingen van ernstige pijn zijn en ook de arts vindt geen aanwijzingen. De pijnstilling blijft ongewijzigd en de psycholoog en pastor worden in consult geroepen. Na enige tijd wordt de REPOS herhaald om pijn definitief uit te sluiten.

Betrouwbaar scoren met de REPOS vereist enige training. Voor dit doel is een instructie cd-rom ontwikkeld met achtergrondinformatie over de REPOS, het scoreformulier in pdf en video-opnamen die de beschreven gedragingen illustreren. Voor zelftraining staan er tevens twaalf video-opnamen op.

Voorts wordt er twee maal per jaar een 'train-de-trainer' bijeenkomst georganiseerd.

U kunt u de cd-rom gratis aanvragen bij Drs. Anneke Boerlage; email [a.boerlage@erasmusmc.nl](mailto:a.boerlage@erasmusmc.nl). Anneke Boerlage verstrekt tevens informatie over de 'train-de-trainer' bijeenkomsten.

## Correspondentieadres

Drs. AA Boerlage  
Verpleegkundig onderzoeker pijn  
Afdeling Intensive Care Kinderen,  
kamer Sp 2480  
Erasmus MC- Sophia Kinderziekenhuis  
Dr Molewaterplein 60  
3015 GJ Rotterdam  
Tel. +31 10 7036399  
emailadres: [a.boerlage@erasmusmc.nl](mailto:a.boerlage@erasmusmc.nl)

<sup>1</sup> Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis

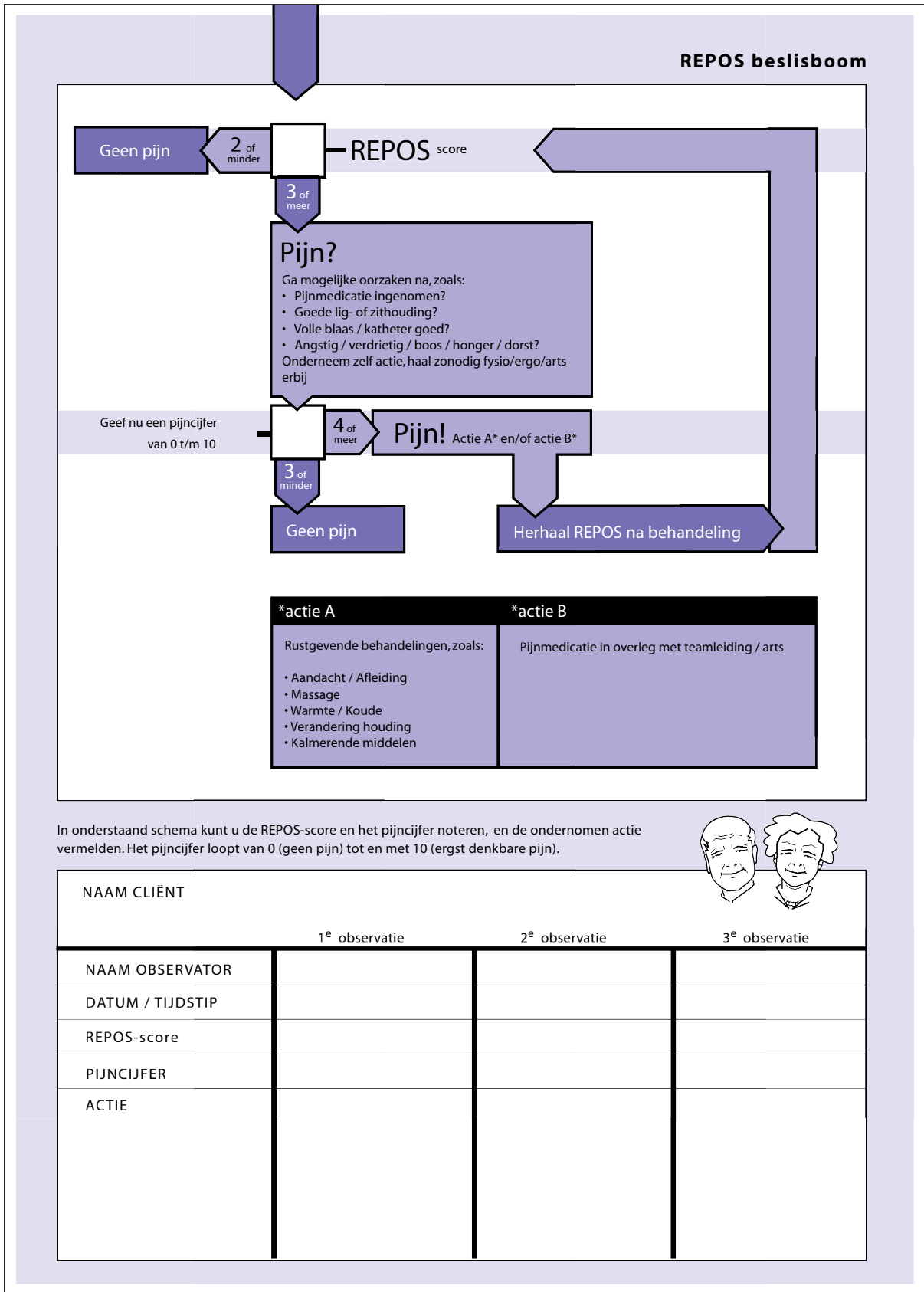
# Rotterdam Elderly Pain Observation Scale (REPOS)

Eerst 2 minuten observeren en daarna aankruisen als gedrag aanwezig was tijdens de observatie.  
Tel daarna alle aangekruiste gedragingen op voor de REPOS totaalscore.



NAAM CLIËNT			
	1 <sup>e</sup> observatie	2 <sup>e</sup> observatie	3 <sup>e</sup> observatie
NAAM OBSERVATOR			
DATUM / TIJDSTIP			
SITUATIE (ADL, transfer, lopen, fysiotherapie, rust, wondverzorging, etc.)			
PIJNMEDICATIE (Soort, dosering en tijdstip laatste gift)			
Gespannen gezicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ogen (bijna) dichtknijpen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Optrekken bovenlip	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angstig kijken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewegen lichaamsdeel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paniekerig, paniecreactie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kreunen / jammeren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Onrustgeluiden / verbale uitingen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inhouden adem / stokken ademhaling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>REPOS TOTAALSCORE</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	zie REPOS beslisboom	zie REPOS beslisboom	zie REPOS beslisboom

REPOS© versie 1.2, Van Herk, Boerlage, Van Dijk, Erasmus MC 2008





## Spinal brain-derived neurotrophic factor governs neuroplasticity and recovery from cold-hypersensitivity following dorsal rhizotomy.

Soril L.J., Ramer L.M., McPhail L.T., Kaan T.K., Ramer M.S. ICORD (International Collaboration on Repair Discoveries), The University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada V6T 1Z4 e-mail: ramer@icord.org.  
Pain 138 (2008) 98-110

### Abstract

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has multiple effects on tropomyosin-related receptor kinase B – (TrkB) expressing neurons, including potentiation of spinal nociceptive transmission and stimulation of axon outgrowth. BDNF is upregulated in the spinal cord following dorsal root injury (DRI), a manipulation which elicits both pain and collateral sprouting. Transection of the C7 and C8 dorsal roots (C7/8 DRI) generates cold pain in the ipsilateral forepaw which peaks at 10 days, and resolves within three weeks after injury. In the present study, we investigated the influence of chronic BDNF sequestration, by intrathecal delivery of TrkB-Fc, on the plasticity of nociceptive circuitry and resultant cold pain behaviour following spinal deafferentation. C7/8 DRI resulted in a pronounced deafferentation of the C7 dorsal horn and significant depletion of both peptidergic- and non-peptidergic nociceptive projections. While changes in GAP-43 expression revealed that endogenous BDNF was exerting an overall plasticity-promoting influence on intraspinal axons after DRI, continuous TrkB-Fc treatment stimulated sprouting of nociceptive terminals. DRI stimulated a BDNF-dependent increase in the density of GABAergic interneuronal processes, as indicated by increased vesicular GABA transporter – (VGAT) and neuropeptide Y – (NPY) positive terminal densities. Finally, chronic TrkB-Fc treatment prevented cold pain resolution. These findings demonstrate that endogenous BDNF has both plasticity-promoting and plasticity-suppressing effects on the intrinsic spinal components of nociceptive circuitry, which are likely to underlie cold pain behaviour following C7/8 DRI.

### Keywords

Spinal cord; Allodynia; Hyperalgesia; Neurotrophins; Nociceptors; Interneurons; GABA; Neuropeptide Y; Brain-derived neurotrophic factor; Dorsal rhizotomy; Sprouting

Het neurotrofine Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) speelt een essentiële rol in neuro-plasticiteit. Ook modificaties en aanpassingen in het nociceptieve netwerk staan onder controle van het BDNF: uit experimenteel onderzoek kwam naar voren dat bv. een endogeen verhoogde BDNF concentratie sprouting van vezels in het nociceptieve circuit tot gevolg heeft en daardoor leidt tot verhoogd pijn-gerelateerd gedrag in diersmodellen voor perifere inflammatie (Thompson et al., 1999). Het betreft dan sprouting van vezels die de receptor voor BDNF, de trkB-receptor, bezitten en tot expressie brengen, zoals raphespinalen serotonerge vezels. Ook de inhibitoire GABA-erge interneuronen in de dorsale hoorn van het ruggenmerg beschikken over de trkB-receptor en zullen als gevolg hiervan reageren op verhoogde BDNF concentraties.

In deze studie hebben de auteurs de onderzoeksvraag gesteld in hoeverre BDNF de plasticiteit van primaire afferenten als wel GABA-erge interneuronen beïnvloedt na transectie van de C7-C8 dorsale wortels in de volwassen rat. Deze transectie leidt tot verhoogde gevoeligheid voor koude (cold allodynia). De dorsale transectie van wortels leidt eveneens tot verhoogde BDNF-concentraties in de dorsale hoorn van het ruggenmerg. Dit laatste als gevolg van anterograde transport vanuit bepaalde DRG-neuronen als wel door een verhoogde productie van geactiveerde microgliale cellen.

Om nu de rol van BDNF te onderzoeken wordt het aanwezige BDNF weggevangen door toediening van trkB-Fc. Direct na het maken van de laesie wordt het trkB-Fc intrathecally toegediend en via osmotische minipompjes wordt gedurende 3 weken het BDNF weggevangen.

Een dorsale wortel laesie op C7/C8 resulteert in een gedeeltelijke de-afdifferentiatie in de dorsale hoorn op C7: peptiderge als wel non-peptiderge vezels zullen wegvallen en middels immunohistochemische kleuringen wordt een zgn. “de-afdifferentiatie gat” zichtbaar in de dorsale hoorn. De vraag is nu wat gebeurt er in dit gat? Groeien er vezels in en zo ja welke? Door het wegvangen van BDNF laten de auteurs op een elegante wijze zien dat dit neurotrofine een rol speelt in sprouting van vezels. Maar het interessante is dat enerzijds BDNF zorgt voor verhoogde ingroei van inhibitoire GABA-erge interneuronen (**plasticity-promoting**) echter anderzijds zorgt voor een verminderde her-ingroei van dunne peptiderge en non-peptiderge vezeltjes (**plasticity-suppressing**). De histologie is in lijn met de gedragsstudie. Uit gedragsanalyse (actone test) blijkt dat het wegvangen van BDNF er voor zorgt dat de opgetreden koude allodynie niet verdwijnt.

### Samenvatting

Dit artikel geeft een nieuw inzicht in de rol van BDNF en plasticiteit van het centrale zenuwstelsel na perifere letsels. Meer BDNF leidt niet automatisch tot sprouting van alle vezels: het kan ook een tegengesteld effect tot gevolg hebben. De trkB-bevattende vezels (van serotonerge projecties als wel van GABA-erge interneuronen) zijn in het voordeel en zullen de vrijgekomen plaatsen op de postsynaptische membraan in gaan nemen. Dit heeft tot gevolg dat de niet-trkB-bevattende vezels (peptiderge en non-peptiderge dunne afferenten) minder zullen sprouten.

Ofschoon op een indirecte wijze de rol van BDNF wordt aangetoond in neuronale plasticiteit, laten de auteurs zien dat indien immunohistochemie op een correcte manier wordt gebruikt het kan leiden tot belangrijke vernieuwende inzichten. Deze inzichten zullen in de toe-

komst door moleculair-genetisch en biochemisch onderzoek moeten worden onderbouwd.

Dr.E.A.Joosten  
Neurobioloog en Hoofd Exp.Anesthesiologie  
Maastricht UMC

## Literatuur

- Thompson SW, Bennett DL, Kerr BJ, Bradbury EJ, McMahon SB (1999) Brain-derived neurotrophic factor is an endogenous modulator of nociceptive responses in the spinal cord. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 96, 7714-7718.

## The Restore Rechargeable, Implantable Neurostimulator: Handling and Clinical Results of a Multicenter Study

Van Buyten JP et al. *Clin J Pain* 24(4) 325-34, 2008.

### Abstract

Background: Spinal cord stimulation is an effective therapy for chronic, neuropathic pain refractory to medication. Use of a rechargeable neurostimulation system (Restore, Medtronic Inc) could provide greater longevity in the treatment of complex pain. However, patients' ability to successfully recharge a neurostimulation system has not yet been demonstrated.

Primary Objective: Ability of patients to recharge the neurostimulator.

Secondary Objectives: Patient and physician satisfaction with the system, pain relief, quality of life, functional status, adverse events.

Methods: Prospective, open-label, multicenter, European study in patients with long-term refractory neuropathic pain. Recharging ability was assessed 1-month postimplant. Patient and physician satisfaction, pain relief, quality of life, and functional status were assessed at scheduled follow-up visits through 12 months. Adverse events were monitored throughout.

Results: Primary end point: 100% of patients (n=41) successfully recharged the neurostimulator. Secondary end points at 1 month: 78.6% of patients found recharging easy. At 12 months: physicians were satisfied with the system for 92.7% of patients; pain intensity decreased significantly (P<0.001); mean self-reported pain relief was 62%; 80.5% of patients had more than 50% pain relief; quality of life and functional status improved significantly (P<0.001); 98% of patients would recommend spinal cord stimulation to others. Overall, 41 device-related complications (23 patients) were observed.

Conclusions: Twelve-month experience indicates that the rechargeable neurostimulation system (Restore) was easy to use, with 100% of patients able to recharge successfully. Patient and physician satisfaction was high, with significant improvements in pain, quality of life, and functional status. Complications were comparable to prior experience with this therapy.

In deze prospectieve open-label multicenter studie wordt naar de hanteerbaarheid van één systeem voor Epidurale Spinale Electro Stimulatie (ESES) met een oplaadbare implanteerbare pulse generator (IPG) gekeken en de tevredenheid van patiënten en behandelaars hierover. Met name gaat het hierbij om het Restore-systeem van Medtronic. Als primaire maat voor de outcome wordt puur gekeken of patiënten 1 maand na implantatie in staat zijn om de batterij van de IPG op te laden. Verder

wordt gekeken hoe de tevredenheid met het systeem na zes en twaalf maanden post implantatie is.

Naast een zuivere documentatie van de resultaten, inclusief alle bijwerkingen en complicaties, worden in de discussie de mogelijke beïnvloedingen van de resultaten door de omstandigheden van de studie, zoals bijvoorbeeld het feit dat de systemen gratis op redelijk korte termijn bij de deelnemende patiënten geïmplanteerd werden, terwijl zij anders op vergoeding hadden moeten wachten, open genoemd en gewogen. Dit wordt bij de vergelijking van de patiënttevredenheid van het Restore-systeem met meta-analyses over de patiënttevredenheid met niet-oplaadbare systemen voor ESES meegenomen, omdat de tevredenheid in deze studie tendentieel hoger was.

Mijns inziens zou een oplaadbaar ESES-Systeem op zich, in vergelijking met een niet-oplaadbaar Systeem bij de zelfde geïmplanteerde elektrodes en bij vergelijkbare indicaties resp. stimulatie-instellingen binnen het eerste jaar geen aanleiding tot hogere patiënttevredenheid kunnen geven. De hogere patiënttevredenheid zou eigenlijk van het feit moeten komen, dat bij de patiënt minder vaak de IPG vervangen zou moeten worden en bij de instelling van de stimulatie geen rekening met de capaciteit van de IPG gehouden moet worden. Daar tegenover staat, dat de patiënt de IPG moet opladen. Er wordt helaas niet duidelijk vermeldt, hoe vaak de patiënten de IPG moesten opladen tijdens de follow-up periode. Er wordt alleen de gemiddelde duur van het oplaadproces en de verhouding van opladen tot stimulatie (0,5% van de tijd, dus 1 uur opladen voor 200 uur stimulatie) genoemd. Ik ben benieuwd of deze verhouding in het dagelijks gebruik en op de lange termijn zo goed blijft of dat de capaciteit van de IPG op den duur afneemt. Dit blijft afwachten. De auteurs noemen dan ook duidelijk het feit dat de resultaten van het oplaadbare systeem op lange termijn nog af te wachten zijn en beperken de indicatie voor de duurdere oplaadbare systemen terecht op de patiënten, die met een hoge energie moeten stimuleren en om deze reden vaak IPG-vervangingen zouden moeten ondergaan. Het systeem is in de VS voor een gebruiksduur van negen jaren toegelaten. Het valt te bezien of de Restore aan deze verwachtingen voldoet. In de toekomst moet men kosten-baat-analyses volgen die moeten gaan bewijzen dat de levensduur van de oplaadbare batterij de hogere kosten bij implantatie hiervan rechtvaardigt. Ook moet zich wijzen of patiënten de belasting door het opladen van de IPG opgewogen beschouwen tegenover het langere tijdstip tussen de IPG-vervangingen.

M. Janssen, anesthesioloog  
Maastricht UMC

## Chronic pain, impaired glucose tolerance and diabetes: A community-based study

Mäntyselkä P, Miettola J, Niskanen L, Kumpusalo E. Family Practice Unit, University of Kuopio & Kuopio University Hospital, P.O. Box 1777, Kuopio FIN-70211, Finland. pekka.mantyselka@uku.fi. Pain. 2008 Jul;137(1):34-40. Epub 2007 Sep 14.

### Abstract

The aim of this study was to analyse how plasma glucose level and diabetes mellitus (DM) are associated with chronic pain in the adult population. A structured interview and health examination study with 480 participants aged 30-65 years was carried out in Lapinlahti municipality in Eastern Finland. Chronic pain (duration of at least 3 months) was graded according to frequency: being present less often than daily, or every day or continuously (daily chronic pain, DCP). Elevated plasma glucose was defined as a plasma glucose level  $\geq 6.1$  mmol/L. DM diagnosis was based on self-reported diagnoses, reimbursed medication or a health examination with laboratory tests. Glucose regulation status was defined according to fasting plasma glucose level and a two-hour glucose tolerance test. Of the total sample, 90 subjects (19%) had a plasma glucose level  $> \text{or} = 6.1$  mmol/L and 55 subjects (11%) had diabetes. The prevalence of daily chronic pain was 21% (N = 101) in all the subjects. In the subjects with a normal plasma glucose level, the prevalence was 18%, while in those with an elevated plasma glucose level it was 38%. The corresponding percentages for non-diabetics and diabetics were 19% and 42%. In the multinomial multivariate logistic regression analysis, glucose level or diabetes was associated with DCP. The odds for DCP in the subjects with an elevated plasma glucose level was 2.37 (95% CI, 1.26-4.49), and in those with DM it was 2.53 (95% CI, 1.12-5.72). Elevated plasma glucose level and DM are associated with DCP in adults.

### Inleiding

Diabetes Mellitus is een gezondheidsprobleem met een toenemende prevalentie in de Westerse wereld. Pijn is een frequent voorkomende klacht bij Diabetes Mellitus. Naast pijnlijke diabetische neuropathie, komt ook niet-neuropathische pijn veel voor bij diabetes patiënten. Pijn heeft een grote invloed op het leven van de individuele patiënt, maar heeft ook grote maatschappelijke impact. Onderzoeksresultaten suggereren dat chronische pijn en Diabetes Mellitus mogelijk gezamenlijke biologische factoren delen. Enkele studies suggereren dat de prevalentie van chronische pijn verhoogd is in zowel patiënten met een verminderde glucosetolerantie als in patiënten met Diabetes mellitus. Doel van deze studie is te onderzoeken of plasma glucose concentratie en glucose regulatie geassocieerd zijn met chronische pijn.

### Methoden

Voor deze studie zijn 760 inwoners van Lapinlahti municipality (Oost-Finland) benaderd, waarvan 480 (63%) de hele studie voltooiden. Patiënten werd gevraagd een vragenlijst in te vullen en een anamnese en lichamelijk onderzoek te ondergaan. Tevens werd een nuchtere glu-

cose concentratie meting en 2 uurs glucose tolerantie test verricht.

Een nuchtere plasma glucose concentratie  $\geq 6,1$  mmol/L werd beschouwd als een verhoogde plasma glucose concentratie. Aanwezigheid van Diabetes mellitus werd gedefinieerd op basis van 1) zelfrapportage, 2) langdurig medicatiegebruik voor Diabetes mellitus of 3) de WHO criteria (1999). Verminderde glucose regulatie werd gedefinieerd als 1) verminderde glucose tolerantie (nuchtere glucose concentratie  $< 7.0$  mmol/L en 2-uurs glucose tolerantie 7,8-11,0 mmol/L) en 2) verminderde nuchtere glycaemie (nuchtere glucose concentratie 6.1-6.9 mmol/L en 2-uurs glucose tolerantie  $< 7.8$  mmol/L).

### Resultaten

De leeftijdskenmerken van de studiepopulatie kwamen goed overeen met het gemiddelde van Finland. Er was echter een lichte oververtegenwoordiging van vrouwen en oudere mensen. Met betrekking tot economische en educationele status betrof het een groep met score onder het gemiddelde van Finland.

De prevalentie was 11% (n=55) voor Diabetes mellitus en 18% (n=94) voor verminderde glucose regulatie. Chronische pijn werd door 48% (n=229) van de patiënten gerapporteerd, de prevalentie van dagelijkse chronische pijn was 21% (n=101) en van niet-dagelijkse chronische pijn 26% (n=124). De incidentie van dagelijkse chronische pijn was 18% in patiënten met een normale nuchtere glucose spiegel en 38% in patiënten met een verhoogde nuchtere glucose spiegel.

Diabetes mellitus en leeftijd waren significant gecorreleerd met dagelijkse chronische pijn. Univariante analyse laat een correlatie zien tussen dagelijkse chronische pijn en 1) leeftijd, 2) werk status, 3) opleidingsniveau, 4) ischemische hartziekte, 5) hypertensie, 6) Beck's depressie score, 7) BMI, 8) plasma glucose level en 9) glucose regulatie status.

Verdere data-analyse laat een associatie zien tussen dagelijkse chronische pijn en 1) verhoogde plasma glucose concentratie, 2) Diabetes Mellitus met verhoogde plasma glucose spiegel en 3) leeftijd.

### Discussie en commentaar

De auteurs concluderen dat verhoogde plasma glucose spiegel en Diabetes Mellitus geassocieerd zijn met dagelijkse chronische pijn. Verder stellen de auteurs dat Diabetes Mellitus met name geassocieerd is met dagelijkse chronische pijn indien de plasma glucose spiegel verhoogd is.

Voor deze studie is een studiepopulatie geselecteerd waarvan de leeftijdskenmerken goed overeenkomen met het gemiddelde in Finland. In de groep respondenten was er een lichte oververtegenwoordiging van vrouwen en

oudere mensen. Uit de demografische gegevens blijkt dat dit een groep betreft die, met betrekking tot economische en educationele status, lager scoren dan gemiddeld in Finland. Dit kan zeker een invloed hebben op de resultaten, gezien de bekende correlatie tussen socio-economische status en gezondheid. Tenslotte betreft het een geografisch sterk gedefinieerd gebied, wat een invloed kan hebben op de genetische achtergrond en omgevingsfactoren.

De univariate analyse laat een correlatie zien tussen dagelijkse chronische pijn en diverse factoren, welke door de auteurs geheel niet worden genoemd. Mogelijk vertonen deze factoren echter onderling associaties. Het lijkt dus moeilijk te bepalen welke factoren individueel een invloed hebben op het ontstaan van dagelijkse chronische pijn.

## Conclusie

Deze studie benadrukt het belang van goede glucoseregulatie in het voorkomen van het ontstaan van pijnklachten bij Diabetes Mellitus. In de behandeling van pijnklachten bij Diabetes Mellitus lijkt optimale glucoseregulatie van evident belang te zijn. Ook bij onderzoek naar behandeling van pijn bij Diabetes Mellitus is glucoseregulatie een factor waarmee rekening gehouden dient te worden.

W. Pluijms, arts-assistent Anesthesiologie  
Maastricht UMC

### Referenties

1. Product 1B-1 tekst Transtec® (buprenorfine); mei 2007. 2. Benedetti F, et al. Pain 1998; 74: 205-211.
3. Griessinger N, et al. Cur Med Res Opin 2005; 21(8): 1147-1156. 4. Likar R, Sittl R. Anaesth Analg 2005; 100(3): 781-785. 5. Camba M, et al. J App Ther Res 2007; 6(2): 3-13

### Verkorte productinformatie Transtec®

**Samenstelling:** Transtec 35 µg/uur, Transtec 52,5 µg/uur en Transtec 70 µg/uur zijn pleisters voor transdermaal gebruik. Ze bevatten respectievelijk 20 mg, 30 mg en 40 mg buprenorfine. Nominale afgiftesnelheid is respectievelijk 35, 52,5 en 70 microgram buprenorfine per uur (gedurende een periode van 96 uur). **Indicaties:** Ernstige chronische pijn die niet reageert op een behandeling van niet-opioïde analgetica. Transtec is niet geschikt voor de behandeling van acute pijn. **Dosering:** De dosering moet aangepast worden aan de conditie van de individuele patiënt (intensiteit van de pijn, lijden, individuele reactie). De laagst mogelijke dosering die een adequate pijnverlichting geeft moet worden toegeediend. Over het algemeen moeten patiënten beginnen met de laagst gedoseerde pleister (Transtec 35 µg/uur). De Transtec pleister moet na uiterlijk 96 uur (4 dagen) worden vervangen. Voor het gebruiksgemak kan de pleister tweemaal per week worden vervangen op regelmatige tijdstippen, bijvoorbeeld altijd op maandagavond en vrijdagochtend. De dosis moet individueel getitreerd worden tot het analgetische effect is bereikt. Als de pijnstilling aan het eind van de eerste toepassingsperiode onvoldoende is, kan de dosis worden verhoogd, hetzij door het aanbrengen van meer dan één pleister Transtec met dezelfde dosis, hetzij door over te gaan op een pleister van de volgende sterkte. Tegelijkertijd mogen niet meer dan 2 pleisters, ongeacht de pleistersterkte, worden aangebracht. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor buprenorfine of één van de overige bestanddelen. Opioid-afhankelijke patiënten en bij de behandeling van de ontweningsverschijnselen van narcotica. Omstandigheden waarbij het ademhalingscentrum en de ademhalingsfunctie ernstig onderdrukt zijn of wanneer dit zou kunnen optreden. Patiënten die behandeld worden met MAO-remmers of die deze middelen in de laatste 2 weken hebben gebruikt. Patiënten lijdend aan myasthenia gravis. Patiënten lijdend aan delirium tremens. **Speciale waarschuwingen:** Voorzichtigheid is geboden in geval van acute alcoholintoxicatie, convulsieve aandoeningen, bij patiënten met hoofdletsel, shock, een verminderde mate van bewustzijn van onbekende oorsprong en toegenomen intracraniale druk zonder de mogelijkheid van kunstmatige beademing en bij behandeling van patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie of die worden behandeld met medicatie die ademhalingsdepressie kan veroorzaken. Patiënten met leverfunctiestoornissen dienen tijdens de behandeling zorgvuldig te worden gecontroleerd. Gelijktijdige toediening met middelen die de ademhaling en het centrale zenuwstelsel onderdrukken kan deze effecten versterken. Wanneer vertraagde allergische reacties optreden met ontstekingsverschijnselen dient de behandeling te worden gestopt. Transtec heeft een aanzienlijk kleiner gevaar voor afhankelijkheid dan zuivere opioid-agonisten. Na langdurig gebruik kunnen ontweningsverschijnselen echter niet geheel worden uitgesloten. Bij koorts en de aanwezigheid van hitte kunnen theoretisch verhoogde serumconcentraties van buprenorfine ontstaan en moet rekening worden gehouden met een toegenomen kans op opioidreactie. **Interacties:** MAO-remmers, andere opioiden, anesthetica, hypnotica, sedativa, antidepressiva, neuroleptica en in het algemeen met middelen die de ademhaling en het centrale zenuwstelsel onderdrukken en alcohol. CYP3A4-remmers. **Meest voorkomende bijwerkingen:** Misselijkheid, erytheem, pruritus. Duizeligheid, hoofdpijn, dyspnoe, braken, constipatie, exantheem, diaforese, oedeem en vermoeidheid. **Houdbaarheid:** 3 jaar. **Verpakking en prijs:** Per verpakking 4 sachets met 1 pleister. **Prijs:** zie taxeregistratienummer: RVG 32909, 32910 en 32911. **Afleverstatus:** U.R. **Vergoeding:** volledig vergoed. **Datering IB tekst:** mei 2007. Volledige productinformatie is op aanvraag verkrijgbaar: Grünenthal B.V., Kostenrijland 70-78, 3981 AJ Bunnik. Tel: 030 - 60 463 70. Website: www.grunenthal.nl.



TTC-ADV-14/08/2007-01



### VERKORTE PRODUCTINFORMATIE



**Naam en farmaceutische vorm:** CYMBALTA 30 mg harde maagsapresistente capsules en CYMBALTA 60 mg harde maagsapresistente capsules. **Samenstelling:** Het werkzame bestanddeel in CYMBALTA is duloxetine. Elke capsule bevat ofwel 30 mg ofwel 60 mg duloxetine als duloxetinehydrochloride. **Farmacotherapeutische categorie:** Geneesmiddel voor de behandeling van depressie. **Indicaties:** Behandeling van depressieve episoden. Behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn bij volwassenen. **Dosering:** De startdosis en aanbevolen onderhoudsdosis is 60 mg eenmaal daags met of zonder voedsel. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor duloxetine of voor één van de hulpstoffen. Gelijktijdig gebruik van CYMBALTA met niet-selectieve, irreversibele Monoamine-Oxidaseremmers (MAO-remmers). Een leveraandoening die leidt tot leverfunctiestoornis. In combinatie met fluvoxamine, ciprofloxacine of enoxacine (krachtige CYP1A2-remmers) aangezien de combinatie leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van duloxetine. Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min). Start van de behandeling met CYMBALTA bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie. **Waarschuwingen:** Met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie of met bipolaire stoornis en/of convulsies. Voorzichtigheid is geboden wanneer CYMBALTA wordt voorgeschreven aan patiënten met verhoogde intraoculaire druk of met een risico van acuut nauwe kamerhoekglaucoom. Bij patiënten met bekende hypertensie en/of andere hartziekten wordt gelijktijdige controle van de bloeddruk aanbevolen, vooral in het begin van de behandeling. Duloxetine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten waarbij de conditie gevaarlijk kan gaan met een versnelde hartslag of verhoogde bloeddruk. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van CYMBALTA in combinatie met antidepressiva, met name gebruik met selectieve reverseerbare MAO-remmers wordt niet aanbevolen. Ongewenste effecten kunnen vaker optreden tijdens gelijktijdig gebruik van CYMBALTA en kruidenpreparaten met sint-janskruid (Hypericum perforatum). Gevallen van suicidale gedachten en suicidale gedragingen zijn gemeld tijdens therapie met duloxetine of vlak na het staken van de behandeling. Intensief toezicht op patiënten met een hoog suiciderisico is noodzakelijk. Patiënten (en verzorgers van patiënten) dienen bewust te worden gemaakt van de noodzaak om toezicht te houden op het optreden van suicidale gedachten/gedrag of gedachten van zichzelf letsel toebrengen en om onmiddellijk medisch advies te zoeken indien deze symptomen zich voordoen. CYMBALTA dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. CYMBALTA harde maagsapresistente capsules bevatten saccharose. Patiënten met de zeldzame erfelijke problemen fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of saccharose-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gebruik maken van anticoagulantia en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden en bij patiënten van wie bekend is dat ze bloedingsrisico's hebben. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie, zoals ouderen, cirrotische- of gedehydrateerde patiënten of patiënten behandeld met diuretica. Onthoudingsverschijnselen bij stopzetting van de behandeling zijn gebruikelijk, vooral wanneer abrupt wordt gestopt. Het gebruik van duloxetine wordt geassocieerd met het ontwikkelen van acathisie, gekarakteriseerd door een subjectieve onprettige, verontrustende rusteloosheid en de behoefte veel te bewegen gepaard gaand met het niet in staat zijn om stil te zitten of stil te staan. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen kan verhogen van de dosering schadelijk zijn en kan het nodig zijn om gebruik van duloxetine opnieuw te bezien. Duloxetine wordt toegepast onder verschillende handelsmerken bij verschillende indicaties (zowel depressieve episoden als Stress-Urine-Incontinentie). Het gelijktijdige gebruik van meer dan één van deze producten dient te worden vermeden. Zelden zijn gevallen van leverbeschadiging waaronder ernstige verhogingen van leverenzymen (> 10 maal de normale bovengrens), hepatitis en geelzucht gerapporteerd met duloxetine. De meeste gevallen worden plaats tijdens de eerste maanden van behandeling. Duloxetine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen geassocieerd met leverbeschadiging. **Bijwerkingen:** zeer vaak (> 1/10): misselijkheid, hoofdpijn, droge mond, slaperigheid; vaak (> 1/100 < 1/10): verminderde eetlust, angstgevoelens, verminderd libido, abnormaal orgasme, agitatie, slapeloosheid, abnormale dromen, duizeligheid, tremor, lethargie, paresthesie, vertroebeld zicht, palpities, tinnitus, geuewen, diarree, obstipatie, overgeven, dyspepsie, flatulentie, overmatig zweten, rash, nachtelijk zweten, spier stijfheid, skeletspierpijn, spierspasmen, blozen, erectiele disfunctie, vermoeidheid, abdominale pijn, gewichtstoename. **Afleverstatus:** UR. **Prijs:** Zie Z-index (taxe). **Datum revisie:** april 2008. **Registratiehouder/informatie:** Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, telefoon (030) 602 5800. **Referenties** [1] IB-tekst [2] Pritchett YL, et al., Pain Med 2007; (8):5:397-409 [3] Wernicke JF, Neurology 2006; 67:1411-1420 [4] Armstrong DG et al., Pain Med 2007; (8):5:410-418



## Response to Pulsed and Continuous Radiofrequency Lesioning of the Dorsal Root Ganglion and Segmental Nerves in Patients with Chronic Lumbar Radicular Pain

T.T. Simopoulos, J. Kraemer, J.V. Nagda, M. Aner, Z.H. Bajwa. *Pain Physician* 2008;11:137-144

### Abstract

We aimed to prospectively evaluate the response and safety of pulsed and continuous radiofrequency lesioning of the dorsal root ganglion/segmental nerves in patients with chronic lumbosacral radicular pain. **METHODS:** Seventy-six patients with chronic lumbosacral radicular pain refractory to conventional therapy met the inclusion criteria and were randomly assigned to one of 2 types of treatment, pulsed radiofrequency lesioning of the dorsal root ganglion/segmental nerve or pulsed radiofrequency followed immediately by continuous radiofrequency. Patients were carefully evaluated for neurologic deficits and side effects. The response was evaluated at 2 months and was then tracked monthly. A Kaplan-Meier analysis was used to illustrate the probability of success over time and a Box-Whisker analysis was applied to determine the mean duration of a successful analgesic effect. **RESULTS:** Two months after undergoing radiofrequency treatment, 70% of the patients treated with pulsed radiofrequency and 82% treated with pulsed and continuous radiofrequency had a successful reduction in pain intensity. The average duration of successful analgesic response was 3.18 months (+/- 2.81) in the group treated with pulsed radiofrequency and 4.39 months (+/-3.50) in those patients treated with pulsed and continuous radiofrequency lesioning. A Kaplan-Meier analysis illustrated that in both treatment groups the chance of success approached 50% in each group at 3 months. The vast majority of patients had lost any beneficial effects by 8 months. There was no statistical difference between the 2 treatment groups. No side effects or neurological deficits were found in either group. **CONCLUSION:** Pulsed mode radiofrequency of the dorsal root ganglion of segmental nerves appears to be a safe treatment for chronic lumbosacral radicular pain. A significant number of patients can derive at least a short-term benefit. The addition of heat via continuous radiofrequency does not offer a significant advantage. A randomized controlled trial is now required to determine the effectiveness of pulsed radiofrequency.

De titel van deze publicatie<sup>1</sup> trekt zeker de aandacht van de artsen die geïnteresseerd zijn in de behandeling van chronische pijn. Het lumbosacraal radiculair syndroom is waarschijnlijk de meest frequente vorm van neuropathische pijn<sup>2</sup>. Indien de pijn refractair is aan initieel conservatieve behandeling zoals fysiotherapie en farmacologische behandeling kunnen, voornamelijk in de subacute fase, epidurale corticosteroïdeninjecties gegeven worden. Wanneer ook deze behandeling onvoldoende resultaat geeft kan (gepulseerde) radiofrequentiebehandeling ((P)RF) overwogen worden, alvorens naar meer invasieve therapieën zoals rugmergstimulatie en rugchirurgie te grijpen.

In een gerandomiseerde, dubbel-blind, gecontroleerde studie kon geen verschil worden aangetoond tussen een

RF behandeling ter hoogte van het spinale ganglion in vergelijking met een sham interventie<sup>3</sup>. De PRF behandeling ter hoogte van het spinale ganglion werd retrospectief bestudeerd. De behandelde patiënten werden onderverdeeld volgens de etiologie van de lumbale radiculair pijn in 3 groepen: discus herniatie, spinaal kanaal stenose, en pijn na een rugoperatie (failed back surgery syndroom, FBSS). Van de patiënten met lumbale radiculair pijn te wijten aan een discus hernia hadden na 90 dagen nog 52 % en na 180 nog 41 % een duidelijke verbetering van de klachten. Voor de patiënten met een spinaal kanaal stenose was dat respectievelijk 58% en 43%. Bij patiënten met FBSS had slechts 15% een verbetering na 90 dagen en bij geen enkele patiënt bleef het effect aanwezig na 180 dagen<sup>4</sup>.

Op basis van bovenstaande informatie is het op zijn minst verrassend te zien dat RF met PRF vergeleken wordt. Terwijl de basis van vergelijkend onderzoek toch het effect is van een nieuwe behandeling, in dit geval PRF, en dit te vergelijken met placebo/sham of de best beschikbare behandeling.

De objectieven die de auteurs voor deze studie beschrijven zijn driedelig:

- 1) de veiligheid van PRF bestuderen en dit met speciale aandacht voor neurologische complicaties
- 2) nagaan of RF (thermolaesie) een bijkomstig therapeutisch effect heeft
- 3) nagaan of PRF een mogelijke therapeutische optie is voor de behandeling van chronische lumbale radiculair pijn, waarvoor verder onderzoek in gecontroleerde studies gerechtvaardigd is.

Wanneer we dan de methodologie van deze studie van dichterbij bekijken stellen wij ons toch vragen.

Zesenzeventig patiënten werden gerandomiseerd om een PRF behandeling alleen ofwel een PRF behandeling onmiddellijk gevolgd door een RF behandeling te krijgen. De RF behandeling werd uitgevoerd tot de maximaal getolereerde temperatuur, die een branderige pijn veroorzaakte vanaf de lage rug tot de voet. Deze temperatuur werd gedurende 60 sec aangehouden. Vermits de temperatuur gemiddeld 54°C bedroeg, is de behandeling gebeurd bij een lagere temperatuur en kortere duur dan verschillende andere studies.<sup>3,5,6</sup> Het lijkt niet logisch om een zenuwwortel die aan een sterk elektrisch veld werd blootgesteld, een interventie waarvan in dierexperimentele studies werd aangetoond dat er een verandering in het ganglion en de dorsale hoorn geïnduceerd wordt, onmiddellijk daaropvolgend aan een stroom met lagere voltage maar hogere, neurodestructieve, temperatuur bloot te stellen. Zeker omdat de effectiviteit van een RF behandeling niet kon aangetoond worden.



De eerste doelstelling, het bestuderen van de veiligheid van PRF, lijkt toch wat hoog gegrepen. Hierbij moet opgemerkt worden dat een uitgebreide review van de bestaande literatuur over PRF aantoonde dat in rapporten van meer dan 1200 patiënten die met PRF werden behandeld geen melding van neurologische complicaties gevonden werden<sup>7</sup>. De waarschijnlijkheid om in een groep van 37 patiënten, die uitsluitend met PRF behandeld werden een neurologische complicatie te vinden is dan ook zeer klein. Mocht dit toevalsgewijze dan wel het geval zijn, dan nog zou deze bevinding in een breder perspectief moeten worden gesteld.

Dan blijft de derde doelstelling van deze studie: "Is het verdedigbaar om PRF behandeling van het spinale ganglion bij patiënten met chronische lumbale radiculare pijn, in een gecontroleerde studie te evalueren?". Misschien is dit de enige vraagstelling waarop via dit onderzoek geantwoord kan worden. In de studie-arm die enkel met PRF werd behandeld werd een goede pijnverlichting voor een gemiddelde duur van 3,2 maanden genoteerd. Deze resultaten zijn in overeenkomst met de bevindingen van de retrospectieve studie en rechtvaardigen een goed opgezette gecontroleerde studie om de effectiviteit van PRF bij de behandeling van lumbaal radiculair lijden te evalueren.

De bespreking van deze studie zou onvolledig zijn zonder iets te zeggen over de patiëntselectie. Het gaat hier over patiënten met lumbaal radiculare pijn die langer duurt dan 6 maanden en bij wie de conservatieve behandeling onvoldoende resultaat gaf. Deze laatste bestond uit interlaminaire epidurale corticosteroïdinjecties, waarna nogmaals de patiënten behandeld werden "met een diagnostisch/therapeutisch wortel block met 1% lidocaïne en 40 mg depot corticosteroïd met een serie van minstens 3 injecties, die met een tussenpauze van 1 maand worden gegeven". Het diagnostisch block dat de auteurs beschrijven is in feite een epidurale corticosteroïdbehandeling. Waarom dit nog eens herhalen wanneer de patiënten precies geselecteerd werden omdat de pijn refractair bleef aan deze behandeling? Toch worden deze blocks "met lokaal anestheticum" geëvalueerd door de verpleegkundige in de recovery room. Met als criteria: een voorbijgaande maar volledige pijnverlichting. Wat is dan de rol van het corticosteroïd? Wat rechtvaardigd deze variant op de gekende procedure van diagnostische blocks met lokaal anestheticum alleen? En zeker, indien de pijnverlichting van voorbijgaande aard is, waarom de patiënt nog 3 maanden met deze "tijdelijke" methode "behandelen"?

## Tot besluit

Het uitvoeren en publiceren van studies als deze komt de pijnbestrijding zeker niet ten goede.

Het mag echter niet uit het oog verloren worden dat vele "soms revolutionaire" maar vaak "interessante" behandelingsopties op een empirische en vaak toevallige manier werden ontdekt. Daarom moet elke "experimentele behandelwijze" op afdoende wijze gedocumenteerd worden. Tussen de "eerste ervaring" die dan kan gerapporteerd worden als casuïstiek en het uiteindelijk bewijs van goede kwaliteit over de efficaciteit ligt een periode van

gestructureerd bijhouden van documentatie. Tijdens deze periode worden op een gestandaardiseerde manier de patiënten geselecteerd, de behandeling wordt gestandaardiseerd en de resultaten worden volgens vooraf bepaalde criteria gemeten. Belangrijk hierbij is op te merken dat alle parameters constant moeten gehouden worden voor de behandelingsduur van minstens 10 patiënten. Wanneer dan een parameter aangepast wordt moet dit stapsgewijze gebeuren. Elke verandering wordt opnieuw bij een 10-tal patiënten geëvalueerd. Het is enkel op deze manier dat men kan documenteren wat de reden is voor een beter of slechter resultaat. Pas wanneer uit deze retrospectieve data blijkt dat een behandeling mogelijk een voordeel heeft kan een prospectief onderzoek opgestart worden. Ook dit type onderzoek heeft pas waarde wanneer de onderzoeksvraag goed afgelijnd en wel overwogen is. De eindpunten worden op voorhand vastgelegd. Na deze stap kan men overgaan tot vergelijkend onderzoek. De keuze van de behandeling waarmee vergeleken wordt is minstens even belangrijk dan het bepalen van de patiënten selectie en evaluatiecriteria.

De studie van Simopoulos et al. zou best als een schoolvoorbeeld van "hoe het niet moet" kunnen gebruikt worden. De primaire vraagstelling van deze studie houdt geen steek aangezien het additionele effect van RF bovenop PRF geëvalueerd wordt, terwijl er een RCT van goede kwaliteit is die aantoonde dat RF geen meerwaarde heeft boven placebo bij goed geselecteerde patiënten met lumbaal radiculair lijden. Het wijzigen van de parameters tijdens de RF behandeling zonder onderbouwde motivering bemoeilijkt bovendien vergelijkend onderzoek.

Dr. Koen van Boxem

Sint Jozefziekenhuis Bornem en Willebroek, België

## Literatuur

- 1 Simopoulos TT, Kraemer J, Nagda JV, Aner M, Bajwa ZH: Response to pulsed and continuous radiofrequency lesioning of the dorsal root ganglion and segmental nerves in patients with chronic lumbar radicular pain. *Pain Physician*. 2008; 11, (2): 137-44.
- 2 Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al.: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007; 132, (3): 237-51.
- 3 Geurts JW, van Wijk RM, Wynne HJ et al.: Radiofrequency lesioning of dorsal root ganglia for chronic lumbosacral radicular pain: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2003; 361, (9351): 21-6.
- 4 Abejon D, Garcia-del-Valle S, Fuentes ML, Gomez-Arnau JI, Reig E, van Zundert J: Pulsed radiofrequency in lumbar radicular pain: clinical effects in various etiological groups. *Pain Pract*. 2007; 7, (1): 21-6.
- 5 van Kleef M, Liem L, Lousberg R, Barendse G, Kessels F, Sluijter M: Radiofrequency lesion adjacent to the dorsal root ganglion for cervicobrachial pain: a prospective double blind randomized study. *Neurosurgery*. 1996; 38, (6): 1127-31; discussion 31-2.
- 6 Slappendel R, Crul BJ, Braak GJ et al.: The efficacy of radiofrequency lesioning of the cervical spinal dorsal root ganglion in a double blinded randomized study: no difference between 40 degrees C and 67 degrees C treatments. *Pain*. 1997; 73, (2): 159-63.
- 7 Cahana A, Van Zundert J, Macrea L, van Kleef M, Sluijter M: Pulsed Radiofrequency: Current Clinical and Biological Literature Available. *Pain Medicine*. 2006; 7, (5): 411-23.

## Efficacy of Opioids for Chronic Pain: A Review of the Evidence.

Ballantyne J.C. and Shin N.S. *Clinical J Pain* 2008;24:469-478

### Abstract

Opioid therapy for chronic pain has been popularized over the past few decades, and a concern has arisen that the analgesic efficacy of opioids is not always maintained over prolonged courses of treatment despite dose escalation and stable pain. Considering the potentially serious adverse effects of opioids, the idea that pain relief could diminish over time may have a significant impact on the decision to embark on this therapy, especially in vulnerable individuals. Possible loss of analgesic efficacy is especially concerning, considering that dependence may make it hard to withdraw opioid therapy even in the face of poor analgesia. This article first reviews the evidence on opioid efficacy when used for the treatment of chronic pain, and concludes that existing evidence suggests that analgesic efficacy, although initially good, is not always sustained during continuous and long-term opioid therapy (months to years). The theoretical basis for loss of analgesic efficacy over time is then examined. Mechanisms for loss of analgesic efficacy proposed are pharmacologic tolerance, opioid-induced hyperalgesia, subtle and intermittent withdrawal, and a number of psychological factors including loss of the placebo component.

Waar aanvankelijk enige scepsis bestond ten aanzien van de effectiviteit van opioïden in geval van chronische pijn is het gebruik de laatste 20 jaar juist fors toegenomen. Er zijn echter nog vele vragen te beantwoorden. Denk daarbij aan welke patiënten, welke behandelstrategie, welke medicamenten, blijft effectiviteit van behandeling gewaarborgd, wat is het effect op kwaliteit van leven, etc. Bij een deel van de patiënten is de behandeling succesvol en kan een bepaalde dosering gedurende langere tijd worden gehandhaafd. Aan de andere kant stopt een deel voortijdig met de behandeling. Volgens bepaalde open-label follow-up studies tot 56%.

En waarom moet bij anderen de dosis steeds worden verhoogd? Is dit voortschrijdende ziekte of verlies van effectiviteit? Dit zijn slechts enkele vragen die rijzen.

Klinische waarneming leert ons reeds dat effectiviteit moeilijk te voorspellen is. De verwachting is dat de evidence de behandeling zal ondersteunen. Dit in lijn met de algehele opinie in de klinische setting. Maar op welke manieren wordt de evidence geleverd?

De eerste randomized controlled trials, de gouden standaard als je de effectiviteit van een interventie wilt beoordelen, betroffen patiënten met arthritiden en neuropathische pijnen.

Review van de RCT's toont effectiviteit in genoemde gevallen, hetgeen ook wordt onderschreven in meerdere meta-analyses, in ieder geval in de initiële fase. De follow-up van de RCT's is echter beperkt. Pijn en effectiviteit van opiaten zijn complexe processen; ook de invloed van biopsychosociale factoren op pijnbeleving en verlichting kan niet worden gevangen in de setting van een gecontroleerde trial, waar criteria vaak scherp zijn geformuleerd. De vraag rijst dan ook of RCT's de geëigende manier zijn om bovengenoemde problematiek te beschrijven.

Langere follow-up is er wel in de vorm van surveys en

observationale studies. Resultaten wijzen op adequate pijnbestrijding gedurende langere tijd waarbij in de minderheid van de gevallen de dosis dient te worden verhoogd. Onzeker zijn echter de conclusies die kunnen worden getrokken met betrekking tot functioneren en kwaliteit van leven. Nadelen van observationale studies zijn natuurlijk ook hier aan de orde (bias, confounding factors).

Interessant zijn de bevindingen van Eriksen J. et al (*Pain*.2006; 125:172-179).

Denemarken is het land met het hoogste gebruik opioïden per capita, met name voor chronische niet-maligne pijn. In deze studie rapporteerden de opiaatgebruikers meer pijn en een lagere kwaliteit van leven. Ook zijn er significante relaties tussen opiaatgebruik, minder lichamelijke activiteit, arbeid en een hoger beroep op de gezondheidszorg. Deze studie suggereert dat liberaal voorschrijven van opiaten in geval van chronische pijn niet altijd resulteert in het bereiken van belangrijke doelen van behandeling als pijnbestrijding, functioneren en kwaliteit van leven.

Welke mechanismen kunnen ten grondslag liggen aan de verminderde effectiviteit van opiaten op de langere termijn? Allereerst kan *tolerantie* een rol spelen. Het onderliggende mechanisme hiervan is nog niet duidelijk. Genoemd worden receptor-internalisatie, recycling of down-regulatie; ook antiopioïde peptiden worden geopperd.

Voorts speelt wellicht *hyperalgesie* een rol; hetzij bij onttrekking danwel bij het gebruik van opioïden. Wat wij dus interpreteren als opioïd tolerantie kan feitelijke farmacologische tolerantie zijn, hyperalgesie of toename van ziekte.

*Afhankelijkheid* is ook een bekend fenomeen wat leidt tot verhoogd gebruik van opioïden. Temeer als na langdurig gebruik potentiële stimulerende factoren als euforie verminderen. Als aan de andere kant de vaak vervelende aspecten van onttrekking optreden resulteert dit al snel in de behoefte aan meer.

Tot slot spelen *psychologische factoren* een rol; denk hierbij aan placebo effecten.

Samenvattend wordt in dit artikel de effectiviteit van het gebruik van opiaten en chronische pijn belicht. Het gebruik is de laatste 20 jaar fors toegenomen. De algehele opinie is dat opiaten effectief zijn in geval van chronische pijn. RCT's leveren bewijs voor effectiviteit op de korte termijn; voor de langere termijn is de situatie niet zeker.

Naar aanleiding van het toegenomen gebruik en de verschenen studies zijn vele vragen gerezen welke zich niet eenvoudig laten beantwoorden. De kracht van dit artikel is niet zozeer dat antwoorden op die vragen worden gegeven, maar dat verschillende klinisch relevante aspecten worden belicht. Het opzetten van kwalitatief goede studies is niet eenvoudig. Studies naar mechanismen van verlies van effectiviteit gecombineerd met grote, goed geplande observationale studies, liefst met controles zullen meer inzichten verschaffen welke ons kunnen helpen in de klinische praktijk.

P. Oedayrajsingh Varma  
(AIOS Anesthesiologie, VUMC Amsterdam)

## Low frequencies, but not high frequencies of bi-polar spinal cord stimulation reduce cutaneous and muscle hyperalgesia induced by nerve injury

Y. Maeda, P.W. Wacnic, K.A. Sluka. Kathleen Sluka, University of Iowa, # 1-252 MEB, Iowa City, IA 52242-1190, USA. E-mail: kathleen-sluka@uiowa.edu. Pain 138 (2008) 143-152

### Abstract

Spinal cord stimulation (SCS) is an established treatment for neuropathic pain. However, SCS is not effective for all the patients and the mechanisms underlying the reduction in pain by SCS are not clearly understood. To elucidate the mechanisms of pain relief by SCS, we utilized the spared nerve injury model. Sprague-Dawley rats were anesthetized, the tibial and common peroneal nerves were tightly ligated, and an epidural SCS lead implanted in the upper lumbar spinal cord. SCS was delivered daily at one of 4 different frequencies (4Hz, 60Hz, 100Hz, and 250Hz) at approximately 85% of motor threshold 2 weeks after nerve injury for 4 days. Mechanical withdrawal threshold of the paw and compression withdrawal threshold of the hamstring muscles were measured before and after SCS on each day. All rats showed a decrease in withdrawal threshold of the paw and the muscle 2 weeks after nerve injury. Treatment with either 4Hz or 60Hz SCS significantly reversed the decreased withdrawal threshold of the paw and muscle. The effect was cumulative with a greater reversal by the fourth treatment when compared to the first treatment. Treatment with 100Hz, 250Hz or sham SCS had no significant effect on the decreased withdrawal threshold of the paw or muscle that normally occurs after nerve injury. In conclusion, SCS at 4Hz and 60Hz was more effective in reducing hyperalgesia than higher frequencies of SCS (100Hz and 250Hz); and repeated treatments result in a cumulative reduction in hyperalgesia.

Ruggenmerg stimulatie (Spinal Cord Stimulation of SCS) is een effectieve behandeling voor farmacologisch onbehandelbare neuropathische pijn als gevolg van onder andere CRPS-I en "failed back surgery". Voor CRPS-I patiënten die worden behandeld met deze therapie geldt dat 2/3 van hen reageert op deze therapie met 50% pijnvermindering en 1/3 niet, zonder dat hier een verklaring voor is.<sup>1</sup> In het licht van deze laatste zogenaamde "non-responders" op SCS als therapie zijn studies die zich richten op het mechanisme achter SCS en/of verbetering van deze therapie van groot belang. Historisch gezien zijn variaties op de meest gebruikte stimulatieparameters (frequentie 50 Hz, pulsewidth 0,2 ms en voltagereguleerd of constant current) waarmee klinisch en experimenteel wordt gestimuleerd nooit onderzocht en dus komen deze auteurs met iets nieuws. Ook het idee van een repetitieve stimulatie over een periode van 4 dagen is mechanistisch gezien interessant. In de introductie wordt na een korte discussie over "nerve injury" neuropathische pijnmodellen gekozen voor het in SCS minder vaak gebruikte SNL (Spared Nerve Ligation) model. Als hypothese wordt gesteld dat zowel repetitieve stimulatie als het gebruik van een frequentie van 60 Hz effectiever zal zijn in de reductie van allodynie en hyperalgesie als één enkele sti-

mulatie en lagere of hogere frequenties.

De auteurs gebruiken voor hun experiment een bipolaire electrode die wordt geïmplantéerd op benig niveau T10-T12, overeenkomend met de uittredeplaats van de wortels T11-L1. Dit is hoger dan de gangbare plaats T13 (rat) die correspondeert met de uittrede plaats van de wortels van de N. Ischiadicus L3-L5. De dikte van de gebruikte epidurale electrode is fors en geeft myelum compressie, waarna 5 dieren geëxcludeerd worden omwille van motordysfunctie (figuur c. op blz. 146). Wel wordt met behulp van sham dieren getest of de leads effect hebben op het pijn gedrag. Evengoed is er grote kans op sensorische stoornissen door myelumcompressie in de niet geëxcludeerde dieren. Na implantatie van de leads worden de dieren at random verdeeld in een 4-, 60-, 100- en 250 Hz stimulatiegroep en wordt er gestimuleerd met een hogere stimulus intensiteit (85-90 % van de motor threshold) dan in eerdere experimenteel uitgevoerde studies (66% van de motordrempel).<sup>2,3</sup> Stimulatie wordt per groep elke dag één maal 30 minuten herhaald om te bepalen of er een cumulatief pijnreducerend stimulatie effect optreedt. Als uitkomstmaten worden de mechanische hyperalgesie in de vorm van "paw withdrawal thresholds" d.m.v. de von Frey test en de (door eerste en derde auteur) in 2007 geïntroduceerde compressie withdrawal thresholds van de hamstring spier gemeten. Wanneer we naar de resultaten kijken valt een aantal dingen op:

1. De absolute getallen van de paw withdrawal thresholds zijn geplaatst in een zeer kleine grafiek waarvan de Y-as een logaritmische schaal is. Wanneer we nu deze grafiek uitvergroten, de logaritmische schaal omvormen naar niet logaritmische getallen en omrekenen van milliNewton naar gram, zien we dat de absolute pijnreductie ten opzichte van eerdere studies slechts zeer gering is. In de beste groep (60 Hz) zien we na eerste stimulatie een maximale toename van de withdrawal thresholds van 2,5 gram. In vergelijking tot een toename van ongeveer 23 gram in eerdere studies.<sup>2</sup> Na vier maal 30 minuten stimulatie zijn de withdrawal thresholds met zo'n 20 gram toegenomen en gezien de aanzienlijke spreiding is het de vraag of er sprake is van een significante pijnreductie.
2. Na de eerste stimulatie sessie keert de withdrawal threshold van de responderende dieren na verloop van tijd niet terug naar hun pre-stimulatoire waarde, hetgeen in geen enkel eerder experiment wordt gerapporteerd.
3. Het uiteindelijke behandel effect wordt door de auteurs uitgedrukt in AUC (Area Under the Curve) een weergave die gezien het verloop van de curves een aanzienlijk statistisch voordeel oplevert, terwijl de absolute pijnreductie gering is.

In de discussie vallen de auteurs ten prooi aan een misinterpretatie van een literatuurreferentie (Li et al nr. 23) en beweren dat de 18% hyperalgesie reductie die zij vinden na eerste stimulatie in lijn is met een eerder gevonden 8% hyperalgesie reductie in het SNI model. Echter in het artikel waaraan wordt gerefereerd is de hyperalgesie reductie ongeveer 40 % en wordt met 8 % bedoeld dat slechts 1 op 13 dieren met SNI op SCS reageert.

In conclusie is het onderwerp van de studie; het effect van SCS bij verschillende frequenties en repetitieve stimulatie interessant. Echter wat betreft het diermodel hebben de auteurs veel factoren zoals electrode, stimulus intensiteit en implantatie plaats van de electrode veranderd waardoor de vergelijkbaarheid met eerdere experimentele studies afneemt en de kans op technische problemen toeneemt (myelumcompressie etc.). Er lijkt een trend te zijn in pijn reductie bij repetitieve stimulatie, maar gezien de summiere weergave van absolute resultaten en het kleine effect vallen de absolute resultaten mogelijk tegen.

Het is niet ondenkbaar dat het SCS effect verminderd is door het hogere epidurale implantatieniveau. De misinterpretatie van de literatuurreferentie in de discussie plaatst de gevonden resultaten in een foutieve context en zorgt voor verwarring bij de lezers.

Helwin Smits, arts-assistent anesthesiologie,  
Maastricht UMC

### Literatuur

1. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnee CA, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med.* 2000 Aug 31;343(9):618-24.
2. Smits H, Ultenius C, Deumens R, Koopmans GC, Honig WM, van Kleef M, et al. Effect of spinal cord stimulation in an animal model of neuropathic pain relates to degree of tactile "allodynia". *Neuroscience.* 2006 Dec 1;143(2):541-6.
3. Meyerson BA, Herregodts P, Linderoth B, Ren B. An experimental animal model of spinal cord stimulation for pain. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1994;62(1-4):256-62.

## Do psychosocial factors predict disability and health at a 3-year follow-up for patients with non-acute musculoskeletal pain? A validation of the Örebro Musculoskeletal pain screening questionnaire.

Westman A, Linton SJ, Ohrvik J, Wahlén P, Leppert J. *Eur. J. Pain*, 2008 12 (5):641-9

### Abstract

#### Purpose

Early identification and intervention with those that run the risk of developing long-term disability would offer a great opportunity for reducing costs and personal suffering associated with long-term work absenteeism. The Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire (ÖMPSQ) has been used and validated in several studies for participants with mainly acute pain problems. The aim of this study was to validate the ÖMPSQ for patients with non-acute pain problems (e.g. 1–6 months sick leave) and compare to other relevant questionnaires.

#### Method

One hundred and fifty-eight patients with musculoskeletal pain and disability recruited to a multidisciplinary rehabilitation project completed a battery of questionnaires at baseline and at 3-year follow-up visits. The main analysis involved the relationship between risk levels in the questionnaire and sick leave and perceived health after 3 years.

#### Results

The ÖMPSQ predicted future sick leave and health and was found to have six factors. The function and pain factors were the best predictors of sick leave after 3 years, while the distress factor was the best predictor of perceived mental health and return to work-expectancy was borderline significant. Perceived physical health at 3 years was best predicted by the function and pain factors with the fear-avoidance factor being marginally significant.

### Conclusion

The results demonstrate that psychosocial factors as measured by ÖMPSQ are related to work disability and perceived health even 3 years after treatment for patients with non-acute pain problems. The ÖMPSQ was a good predictor of outcome.

Keywords: Return to work; Sick leave; Function; Musculoskeletal pain; Risk factors; Perceived health; Screening questionnaire

Chronische pijn in het houdings- en bewegingsapparaat kost de maatschappij veel geld. Kosten kunnen wellicht worden gespaard wanneer preventie van chroniciteit verbeterd wordt.

Een manier om potentiële chronische pijnpatiënten te traceren is met behulp van een screeningsprocedure. Een van deze procedures is de "Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire" (ÖMPSQ), ontwikkeld door Hurley en collega's (2000). De ÖMPSQ heeft laten zien betrouwbaar en valide te zijn en is gerelateerd met toekomstig ziekteverzuim en functioneren. Tachtig procent van de acute patiënten die chronisch worden kan inderdaad correct geassocieerd worden met de ÖMPSQ. Echter, meer dan 25% van de mensen die in de gezondheidszorg terecht komen zijn mensen met recidiverende klachten. Identificatie van deze mensen, die lang in het gezondheidscircuit blijven hangen, zou kunnen bijdragen tot een efficiëntere inzet van de beschikbare middelen. Een gevalideerd screeningsinstrument voor deze recidiverende groep mensen ontbreekt. Het doel van de studie van



Westman en collega's was het valideren van de ÖMPSQ bij niet-acute pijnpatiënten met een ziekteverzuimperiode van 1 tot en met 6 maanden. De onderzoekers verwachtten een hogere predictieve waarde voor de ÖMPSQ in vergelijking met 'coping strategies questionnaire'(CSQ), 'Pain Catastrophizing Scale'(PCS) en de 'Tampa Scale for Kinesiophobia' (TSK) en verwachtten dat de ÖMPSQ toekomstig ziekteverzuim en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (gemeten met de SF36) voorspellen. Om de hypothesen te toetsen worden de genoemde vragenlijsten op twee momenten (op baseline en na 3 jaar follow-up) afgenomen bij 158 pijnpatiënten die zijn gerekruteerd voor een multidisciplinaire behandeling.

De resultaten laten duidelijk de voorspellende waarde van de ÖMPSQ zien. Mensen die op baseline minder leed rapporteren en een hogere verwachting voor werkhervatting, laten een betere mentale gezondheid zien na 3 jaar follow-up. Mensen met minder frequente en intense pijn en beter functioneren laten een betere functionele gezondheid zien op de lange termijn. Jammer genoeg is ondanks het feit dat de respondenten een behandeling kregen in de analyse geen rekening gehouden met het eventuele behandelresultaat. Misschien dat we hier meer over lezen in een door de auteurs geplande publicatie over het effect van de behandeling. De studie concludeert verder dat, in tegenstelling tot de ÖMPSQ, de TSK, CSQ en PCS niet voorspellend zijn voor toekomstig ziekteverzuim en gezondheidsgerelateerde

kwaliteit van leven. De data die deze conclusie ondersteunen ontbreken echter in de publicatie. Jammer genoeg wordt ook niet gepresenteerd wat de samenhang is tussen de ÖMPSQ en de andere maten, waardoor de validiteit van de ÖMPSQ niet helemaal te beoordelen is.

Voor de geteste groep pijnpatiënten blijkt de ÖMPSQ te bestaan uit 6 factoren, betreffende functioneren, pijn, leed (waaronder angst en verdriet), voor vrees gerelateerde vermijding, coping en verwachting voor werkhervatting. Dit in tegenstelling tot 4 inhoudelijke factoren (functioneren, pijn, psychosociale factoren en voor vrees gerelateerde vermijding) en een samengestelde factor met losse items voor de patiënten met acute klachten aan het houdings- en bewegingsapparaat. De auteurs besteden verder geen aandacht aan dit verschil en aan de 8 uit de vragenlijst verwijderde items. Deze items zouden wellicht meer inzicht kunnen geven in het verschil in voorspellende aspecten tussen mensen met acute klachten en mensen waarbij de klachten recidiverend zijn.

In ieder geval heeft de studie laten zien dat ook voor patiënten met recidiverende pijnklachten een aangepaste versie van de ÖMPSQ ingezet kan worden als screeningsinstrument.

Dr. M. Goossens  
Medische Psychologie, UM

## Behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie: Is twee meer dan 1 plus 1?

**Prolonged-release oxycodone enhances the effect of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy**

Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. *Eur J Pain* 2008 ;12 :804-813

### Abstract

Neuropathic pain remains one of the most challenging pain syndromes; under-diagnosed, poorly managed and associated with significant co-morbidity. With standard therapeutic treatments, responders rarely exceed 50% pain relief and the majority suffer from residual pain. Titration to optimum dose is often limited by dose-related adverse events. **AIMS:** This randomized, double-blind, placebo-controlled study assessed the potential benefit of adding oxycodone (OxyContin tablets) to gabapentin. The primary endpoint was to evaluate the analgesic efficacy of co-administration of gabapentin and prolonged-release oxycodone, whilst also evaluating the use of escape medication, sleep quality and global assessment of pain. **METHODS:** Three hundred and thirty eight patients with moderate to severe painful diabetic neuropathy despite receiving their maximum tolerated dose of gabapentin, had oral prolonged-release oxycodone or placebo tablets added to their therapy for up to 12 weeks. **RESULTS:** Oxycodone-gabapentin reduced pain score by 33% from baseline to end of treatment. The overall treatment effect was greater with oxycodone-gabapentin than with placebo-gabapentin ( $P = 0.007$ ). Oxycodone-gabapentin also significantly improved pain relief vs gabapentin

alone ( $P = 0.003$ ). Oxycodone-gabapentin co-administration was associated with less escape medication use ( $P = 0.03$ ) and fewer nights of disturbed sleep ( $P < 0.05$ ). Discontinuations due to lack of therapeutic effect were much lower (14% vs 54%) with oxycodone-gabapentin. The commonly seen opiate-induced adverse events were not exacerbated by the combination of oxycodone and gabapentin. **CONCLUSIONS:** This study provides the first evidence that co-administration of prolonged-release oxycodone and existing gabapentin therapy has a clinically meaningful effect in painful diabetic neuropathy.

Neuropathische pijn blijft een vaak moeilijk te behandelen klacht; ondanks vele beschikbare middelen lukt het vaak niet de pijn voldoende te bestrijden. Diabetische neuropathie is één van de vaak voorkomende oorzaken van neuropathische pijn. Hanna et al beschrijven een multicenter studie (70 centra in Europa en Australië), waarbij 338 patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie werden geïnccludeerd.<sup>1</sup> Alle geïnccludeerde patiënten kregen gabapentin in de maximaal getolereerde dosering gedurende minimaal 1 maand met onvoldoende effect op de neuropathische pijn. De studie is opgezet als een dubbelblind placebo-gecontroleerde gerandomiseerde stu-



die, waarbij de primaire uitkomstmaat de afname van pijn met de Box Scale-11 was na 3 maanden.

Zowel in de placebogroep als in de oxycodone-groep werd een significant deel van de patiënten behandeld met een lage dosering gabapentin (100-900 mg/dag; in iedere groep resp. 43 en 48%).

Patiënten in de ocydone groep hadden een significant grotere afname van pijn dan patiënten in de placebo-groep. Ook gaven meer patiënten aan dat zij een goed effect ondervonden van de adjuvante behandeling. De effecten op de kwaliteit van leven (Euroqol) worden helaas slechts summier besproken. Euroqol staat toe om gebruik te maken van een economische evaluatie, met andere woorden, de kosten van de behandeling af te zetten tegen de gestegen levenskwaliteit. Helaas is van deze kans geen gebruik gemaakt, het had de resultaten nog overtuigender kunnen laten zien.

Bij de pathofysiologie van neuropathische pijn spelen verschillende mechanismen een rol, waaronder voltage-gated natrium kanalen (VGSC), inflammatoire mediators (zoals prostaglandine, interleukines en TNF-alfa), neurotrofe factoren (o.a. nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) en glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF)).<sup>2,3</sup> Er zijn aanwijzingen dat centrale VGSCs ook een rol spelen.<sup>4</sup> Bij ratten werd een upregulatie gevonden van één van de iso-vormen van het Na-kanaal (Na<sub>v</sub>1.3) in de achterhoorn na beschadiging van een perifere zenuw. Wanneer deze upregulatie wordt tegengegaan, vermindert ook de pijnrespons van het dier.<sup>5</sup> Verschillende studies tonen dat een toegenomen perifere neuronale activiteit, waaronder continue ontlading van C-nociceptoren, na zenuwbeschadiging kunnen leiden tot centrale veranderingen op rugmergsniveau. Het meest bekende voorbeeld hiervan is centrale sensitisatie.<sup>6</sup>

Er komt steeds meer bewijs dat neuropathische pijn een chronisch abnormale toestand is, waarbij de verschillende mechanismen zich in de tijd ontwikkelen. Na perifeer

zenuwletsel treden verschillende perifere en centrale neuronale veranderingen op die bijdragen aan de ontwikkeling en het instandhouden van neuropathische pijn.

Derhalve is het idee van polyfarmacie, met daarbij de kans om op meerdere niveau's een aangrijpingspunt te vinden, niet onlogisch. Het nadeel van polyfarmacie is vanzelfsprekend het bijwerkingenprofiel, zeker bij een populatie patiënten met vaak nog andere aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten bij diabetes mellitus. Het ontwikkelen van een behandeling is bij voorkeur gericht op de pathogenese van de betreffende aandoening. De huidige inzichten in de pathofysiologie van neuropathische pijn zullen hopelijk bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe rationele middelen.

Dr. C. G. Faber, neuroloog

Afd Neurologie en Pijnkenniscentrum Maastricht UMC

Dr. I.S.J. Merckies, neuroloog

Afd. neurologie,

Maastricht UMC / Spaarne ziekenhuis Hoofddorp

### Literatuur

1. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effect of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy. *Eur J Pain* 2008 ;12 :804-813
2. Coward K, Baker MD. *Sodium channels, pain, and analgesia*. Birkhauser Verlag, Boston, 2005.
3. Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:371-397
4. Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, Cummins TR, Durieux ME, Gerner P, Gold MS, Porreca F, Strichartz GR. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain* 2006;7:S1-S29
5. Hains B.C., Saab C.Y., Klein J.P., Craner M.J. and Waxman S.G. Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury, *J Neurosci* 2004;24:4832-4839
6. Woolf C.J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity, *Nature* 1983;306:686-688

## The frequency, trajectories and predictors of adolescent recurrent pain: A population- based approach

Stanford E.A., Chambers C.T., Biesanz J.C., Chen E. *Pain* 2008. Aug. 15;138(1):11-21.

### Abstract

Recurrent pains are a complex set of conditions that cause great discomfort and impairment in children and adults. The objectives of this study were to (a) describe the frequency of headache, stomachache, and backache in a representative Canadian adolescent sample and (b) determine whether a set of psychosocial factors, including background factors (i.e., sex, pubertal status, parent chronic pain), external events (i.e., injury, illness/hospitalization, stressful-life events), and emotional factors (i.e., anxiety/depression, self-esteem) were predictive of these types of recurrent pain. Statistics Canada's National Longitudinal Survey of Children and Youth was used to assess a cohort of 2488 10- to 11-year-

old adolescents up to five times, every 2 years. Results showed that, across 12-19 years of age, weekly or more frequent rates ranged from 26.1%-31.8% for headache, 13.5-22.2% for stomachache, and 17.6-25.8% for backache. Chi-square tests indicated that girls had higher rates of pain than boys for all types of pain, at all time points. Structural equation modeling using latent growth curves showed that sex and anxiety/depression at age 10-11 years was predictive of the start- and end-point intercepts (i.e., trajectories that indicated high levels of pain across time) and/or slopes (i.e., trajectories of pain that increased over time) for all three types of pain. Although there were also other factors that predicted only certain pain types or certain trajectory types, overall the results of this

study suggest that adolescent recurrent pain is very common and that psychosocial factors can predict trajectories of recurrent pain over time across adolescence.

In dit artikel staat het ontwikkelen en het beloop van recidiverende pijnklachten in de fase van adolescentie centraal. Twee onderzoeksdoelstellingen worden beschreven: Ten eerste wordt het voorkomen van hoofdpijn, buikpijn en rugpijn onder adolescenten bestudeerd. Ten tweede worden de voorspellende waarden van psychosociale, externe en emotionele factoren optredend op 10- en/of 11-jarige leeftijd op het beloop van pijn gedurende de adolescentie onderzocht.

De data voor deze studie zijn afkomstig van een groot Canadees prospectief cohort onderzoek "The National Longitudinal Survey of Children and Youth (NLSCY)" (Statistics Canada). Dit Canadese NLSCY-cohort is in 1994 opgezet om informatie te verzamelen over factoren die de sociale, emotionele en gedragsmatige ontwikkeling van jongeren beïnvloeden. In dit jaar werden ruim 22.000 kinderen van 0 tot 11 jaar en hun ouders voor het eerst ondervraagd. Tot hun 25<sup>ste</sup> jaar werden zij vervolgens met een frequentie van 1 à 2 maal per 2 jaar opnieuw benaderd. Op deze manier is een schat aan waardevolle informatie over de fase van adolescentie ontstaan. Het in dit artikel gepresenteerde onderzoek naar pijn is, ondanks het grote deelnemersaantal, slechts een klein onderdeel van deze groots opgezette cohort studie: 2488 10- en 11-jarigen werden gedurende 10 jaar gevolgd en veranderingen in de frequentie van optreden van hoofd-, buik- en rugpijn gedurende de adolescentie in beeld gebracht. Op deze manier is zeer waardevolle informatie op populatieniveau betreft het beloop van pijnklachten in deze levensfase beschikbaar!

Dat het onderwerp pijn echter slechts een klein onderdeel is van deze terugkerende inventarisatie blijkt uit het gekozen domein pijn: de jongere wordt gevraagd de frequentie van optreden van pijn gedurende de laatste 6 maanden aan te geven. Geen reeds eerder ontwikkeld en gevalideerd meetinstrument wordt hiervoor gebruikt. De keuze van de periode van 6 maanden geeft tevens een risico op recall-bias (Stone and Broderick, 2007). Helaas wordt op deze manier geen informatie verkregen betreffende de werkelijke impact van het probleem pijn op het dagelijks leven van de jongere. Informatie over de ernst van de pijn (zoals gemeten op basis van pijnintensiteit) of ervaren beperkingen door pijn (disability of impairment) zouden een belangrijke meerwaarde hebben gehad. Ondanks deze keuze ten aanzien van het gemeten domein pijn, zijn de auteurs wel te prijzen betreft de gedetailleerde beschrijving in de methodesectie van de gekozen uitkomstvariabelen en de toegepaste statistische technieken. De lezer is dan ook goed in staat de gepresenteerde keuzen zelf naar waarde in te schatten.

De resultaten tonen dat 26,1-31,8% van de jongeren in de leeftijd van 12 tot 19 jaar minstens eens per week hoofdpijn aangeeft, 13,5%-22,2% buikpijn en 17,6-25,8% rugpijn. Meisjes geven voor alle pijntypen en in alle leeftijdscategorieën frequenter pijn aan dan jongens. De weergegeven percentages voor het voorkomen van pijn zijn hoger dan uit resultaten van eerder onderzoek geconcludeerd zou kunnen worden. De auteurs meldden deze discrepantie inderdaad, maar helaas bespreken ze deze bevinding slechts summier. Mogelijk zou de hierboven beschreven keuze voor de uitkomstvariabele op het domein pijn een verklaring voor de gevonden discrepantie kunnen geven. Een uitgebreidere discussie ten aanzien van de bevinding als resultaat op de eerste vraagstelling zou een meerwaarde hebben gevormd.

De mate van angst/depressie op 10/11-jarige leeftijd bleek een belangrijke voorspellende factor voor een verandering in het optreden van zowel hoofd-, buik-, als rugpijn gedurende de adolescentie. Opnieuw was dit meer uitgesproken bij meisjes dan bij jongens. Bij jongeren met een hogere mate van angst/depressie werd, in overeenstemming met eerder onderzoek bij volwassenen, een toename van hoofd- en rugpijn waargenomen in de daarop volgende jaren. Een opvallende uitkomst is het feit dat bij buikpijnklachten juist een door de jongere zelf aangegeven lager niveau van angst/depressie aanleiding lijkt te geven tot een latere toename van pijn. Alhoewel dit door de auteurs in de resultatensectie ook wordt aangemerkt als een opvallende bevinding, wordt hieraan geen nadere aandacht besteed in de discussiesectie. De discussiesectie is in vergelijking met de methoden en resultaten sectie slechts kort. De gevonden resultaten worden voorzichtig geïnterpreteerd. In de bespreking van te toetsen hypothesen voor vervolgonderzoek had de discussiesectie mijn inziens nog in waarde kunnen winnen.

Samenvattend geeft dit artikel zeer waardevolle informatie op populatieniveau betreft het voorkomen van pijn en beïnvloedende factoren betreft pijn in de periode van adolescentie. Pijn in deze leeftijdsfase blijkt opnieuw een onderschat probleem. De uitkomsten van deze studie vragen echter, zoals ook de auteurs in hun conclusie melden, nader gespecificeerd onderzoek. Met name het belichten van de impact van het probleem pijn voor het dagelijks leven van de jongere lijkt hierbij van aanvullend belang.

Jeanine Verbunt

Revalidatiearts Maastricht UMC en Stichting Revalidatie Limburg

## Literatuur

- Statistics Canada. National Longitudinal Survey of Children and Youth – Cycle 1 Overview. Ottawa, Ontario: Statistics Canada, Human Resources Development Canada 1995.
- Stone AA, Broderick JE. Real-time data collection for pain: appraisal and current status. *Pain Med.* 2007 Oct;8 Suppl 3:S85-93.