

University of Groningen

## Naalden en Spelden, Feiten en Gevoelens.

Timmerman, Hans

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Pijn en Pijnbestrijding

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Timmerman, H. (2019). Naalden en Spelden, Feiten en Gevoelens. Werkzaamheid van screeningtools voor neuropathische pijn in de dagelijkse klinische praktijk. . *Nederlands Tijdschrift voor Pijn en Pijnbestrijding*, 20-25.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Spelden en naalden, feiten en gevoelens: Werkzaamheid van screeningtools voor neuropathische pijn in de dagelijkse klinische praktijk

Dr. H. Timmerman<sup>1</sup>

## Samenvatting

In dit proefschrift hebben we de psychometrische eigenschappen en toepasbaarheid van de PainDETECT en de DN4 (screeningsinstrumenten om de aanwezigheid van een neuropathische pijncomponent te beoordelen) onderzocht voor gebruik in de dagelijkse klinische praktijk bij patiënten met lage rug- en beenpijn, nek-schouder-arm pijn of met pijn als gevolg van vermoedelijke perifere zenuw schade. Een tweede doel was om de mogelijke voordelen van een oriënterend neurologisch onderzoek en het Nijmegen Aalborg Screening Quantitative sensory test protocol te onderzoeken om onderscheid te maken tussen klinisch gediagnosticeerde patiënten met en zonder neuropathische pijncomponent. We hebben voor onze validatiestudies opeenvolgende patiënten in de dagelijkse poliklinische praktijk zonder pre-stratificatie op de beoogde uitkomst en geen minimum niveau van pijn geïnccludeerd. Onze onderzoeken hebben aangetoond dat de huidige screeningsmethoden en hulpmiddelen voor het identificeren van de soort pijn bij patiënten eenvoudigweg niet nauwkeurig genoeg zijn voor een definitieve pijnclassificatie.

## Abstract

In this thesis we investigated the psychometric properties and applicability of the PainDETECT and the DN4 (screening tools to assess the presence of a neuropathic pain component) for use in daily clinical practice in patients with low back and leg pain, neck-shoulder-arm pain, or with pain due to a suspected peripheral nerve damage. A second goal was to investigate the potential benefits of a bed-side examination and the Nijmegen Aalborg Screening Quantitative sensory test protocol to distinguish between clinically diagnosed patients with and without a neuropathic pain component. For our validation studies, we included consecutive patients in daily outpatient practice without pre-stratification on the target outcome and without a minimum level of pain. Our studies have shown that current screening methods and tools for identifying the type of pain in patients are simply not accurate enough for a definitive pain classification.

## Introductie

Pijn wordt beschreven als:<sup>1</sup> "een onplezierige, sensorische en emotionele ervaring die is geassocieerd met actuele of potentiële weefsel schade of beschreven wordt in termen van zulke schade"<sup>1</sup> en als:<sup>2</sup> "dat wat de patiënt die pijn heeft zegt dat het is en deze treedt op als de patiënt zegt dat deze optreedt".<sup>2</sup> De eerste is een definitie van pijn als een psychosociaal fenomeen, de tweede is een meer patiëntgerichte beschrijving van pijn als een subjectieve ervaring. De ervaring van pijn door de patiënt wordt dus mede beïnvloed door persoonlijk geheugen, emoties, pathologie en cognitieve factoren.

De soort pijn kan worden geclassificeerd als:

1. nociceptieve pijn: "pijn die voortkomt uit actuele of dreigende schade aan niet-neurogeen weefsel en die het gevolg is van activatie van nociceptoren". Somatische pijn, inflammatoire pijn en viscerale pijn vallen binnen deze nociceptieve pijn classificatie;

2. neuropathische pijn: "de pijn is een direct gevolg van een beschadiging of ziekte van het perifere of het centrale zenuwstelsel";
3. nociplastische pijn: "pijn die voortkomt uit een veranderde nociceptie ondanks dat er geen duidelijk bewijs van daadwerkelijke of dreigende weefselbeschadiging is die de activering veroorzaakt van perifere nociceptoren en er ook geen bewijs voor ziekte of laesie van het somatosensorische systeem is die pijn veroorzaakt";
4. gemengde pijn of als
5. pijn van onbekende oorsprong.

Gebaseerd op de duur, kan pijn worden geclassificeerd als acute of chronische pijn (pijn binnen of na de verwachte periode van genezing) maar dit heeft geen impact op de classificatie van de gerapporteerde pijnklachten.

Neuropathische pijn is een direct gevolg van schade aan het zenuwstelsel en gaat vaak gepaard met veranderingen in het zenuwstelsel (veranderingen in de beschadigde neuronen en langs de ascenderende en descenderende modulerende paden).<sup>3,4</sup> De prevalentie van pijn met neuropathische kenmerken wordt geschat op 6.9-10%.<sup>5</sup> Het kan zich ontwikkelen na een verwonding of een ziekte die de perifere zenuw (perifere neuropathische pijn) of delen van het centrale zenuwstelsel (centrale neuropathische pijn) aantast. Perifere neuropathische pijn kan bijvoorbeeld een gevolg zijn van een operatie, evenals van herpes zoster, radiculopathie, diabetes mellitus, chemotherapie of een perifere zenuwbeschadiging.<sup>6</sup> Centrale neuropathische pijn kan een gevolg zijn van een beroerte of bijvoorbeeld worden veroorzaakt door een neurodegeneratieve ziekte zoals morbus Parkinson.<sup>7</sup> Echter, niet alle patiënten met een laesie of ziekte in het perifere of centrale somatosensorische systeem ontwikkelen echter neuropathische pijn.<sup>8</sup> Een verschil tussen nociceptieve pijn en neuropathische pijn is dat nociceptieve pijn transductie vereist om een niet-elektrisch signaal over te dragen naar een elektrochemisch signaal, terwijl neuropathische pijn gebaseerd is op een directe stimulatie van de (beschadigde) zenuw.<sup>3</sup> Er is echter een aanzienlijke overlap tussen neuropathische en nociceptieve pijn met betrekking tot pathofysiologische mechanismen en reactie op de behandeling, dus ze kunnen mogelijk worden gezien als 'verschillende punten op hetzelfde continuüm'.<sup>3</sup>

Op basis van onderzoek bij dieren en mensen is het duidelijk dat een laesie van de afferente paden noodzakelijk is om neuropathische pijn te ontwikkelen, maar verschillende mechanismen kunnen tot de ontwikkeling ervan leiden. Belangrijk is dat deze mechanismen niet ziekte specifiek zijn.<sup>9</sup> Dit geeft de complexiteit van neuropathische pijn aan en vestigt de aandacht op het belang van het identificeren van het onderliggende pijnmechanisme bij een individuele patiënt om het behandelingsprotocol

1. Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Anesthesiologie, Pijn Centrum, Groningen

aan te passen.<sup>9</sup> Colloca et al. geeft aan dat de verschillende veranderingen als gevolg van een laesie of ziekte in het somatosensorische systeem gerelateerd kunnen zijn aan neuropathische pijn.<sup>8</sup> Deze veranderingen kunnen optreden in pijnsignalering met betrekking tot elektrische eigenschappen, ion-kanalen, tweede orde nociceptieve neuronen, de remmende modulatiesystemen en andere pijnmodulatiemechanismen, en hebben gevolgen voor de pijn die de patiënt ervaart. De sensorische afwijkingen die de patiënt ervaart, zijn cruciaal voor de klinische diagnose van neuropathische pijn en om dit type pijn te onderscheiden van nociceptieve en nociplastische pijn.<sup>9</sup> Zenuwbeschadiging kan leiden tot structurele veranderingen in de zenuw zelf, maar ook tot functionele veranderingen in het zenuwstelsel. Deze veranderingen kunnen verschillende continue of intermitterende symptomen veroorzaken.<sup>10</sup> Patiënten met neuropathische pijn kunnen symptomen ervaren zoals branderigheid, pijnlijke kou, elektrische schokken, schietende pijn, steken, tintelingen, spelden en naalden, gevoelloosheid en/of jeuk.<sup>9</sup> Bovendien kan de pijn worden opgeroepen door een stimulus of het kan spontaan zijn, d.w.z. pijn niet opgeroepen door een stimulus,<sup>8,11</sup> en kan zich voordoen als allodynia, hyperalgesie, hyperpathie, hyperesthesie en/of dysesthesie. Het kan ook resulteren in een verminderde respons op een stimulus, die kan worden omschreven als analgesie, hypoalgesie en hypo-esthesie. Provocatie van pijn kan optreden via dynamische (bijv. strelen met een borstel) en/of statische (bijv. aanraken met een vinger) stimuli. De tekens en symptomen kunnen vergelijkbaar zijn voor zowel centrale als perifere neuropathische pijn, daarom is het niet altijd vast te stellen waar de laesie of aandoening het zenuwstelsel beïnvloedt.<sup>11</sup>

In de dagelijkse klinische praktijk wordt neuropathische pijn vaak gezien als een 'klinisch moeilijk vast te stellen aandoening' vanwege het ontbreken van een gouden standaard en een inadequate reactie op de behandeling.<sup>12</sup> Er zijn diverse screenings- en meetinstrumenten beschikbaar voor het screenen op de aanwezigheid van een neuropathische pijncomponent.<sup>13-15</sup> De waarde van een meetinstrument wordt bepaald door de (klinimetrische) kwaliteit. Belangrijke indicatoren zijn het verloop van het vertaalproces, de betrouwbaarheid, validiteit, responsiviteit, en de kwaliteitsborging.<sup>16</sup>

Het lichamenlijk onderzoeken van de patiënt is belangrijk om de pijn te koppelen aan een mogelijke laesie of aandoening van het somatosensorische zenuwstelsel en bestaat uit een anamnese aangevuld met lichamenlijk onderzoek en een oriënterend neurologisch onderzoek ('bed-side examination'). Het doel van dit klinisch onderzoek is om de neuropathische pijncomponent te onderscheiden van musculoskeletale pijn en andere soorten pijn, en om een neuropathische pijncomponent te onderscheiden van pijn als gevolg van veranderingen in het nociceptieve systeem na bijvoorbeeld inflammatoire pijn. Het Grading System<sup>17,18</sup> kan een leidraad zijn om te komen tot een hypothese voor de classificatie van de pijn. Op basis van de volgende criteria wordt er gekeken of er mogelijk een neuropathische pijncomponent aanwezig is:

- 1a. Historie met een relevante neurologische laesie of ziekte én
- 1b. een pijn distributie die neuroanatomisch verklaarbaar is (uitkomst: mogelijk neuropathische pijn)

2. De pijn is geassocieerd met sensorische tekens binnen dezelfde neuroanatomisch verklaarbare distributie (uitkomst: waarschijnlijk neuropathische pijn), en
3. een diagnostische test bevestigt de laesie of aandoening van het somatosensorisch systeem welke de pijn verklaart (uitkomst: definitief neuropathische pijn). Echter, zelfs de vaststelling van 'definitief neuropathische pijn' betekent niet dat er een causaliteit is, het refereert alleen aan het feit dat een arts via anamnese, lichamenlijk onderzoek en aanvullend onderzoek klinisch in staat is te bevestigen dat de patiënt een neurologische laesie of aandoening heeft (of heeft gehad) die de pijn van de patiënt kan verklaren.<sup>18</sup>

Onderzoeksvragen in dit proefschrift

1. *Is het uitvoeren van een cross-culturele adaptatie een voorwaarde voor het verkrijgen van een valide vertaling van een screeningsinstrument voor het vaststellen van een neuropathische pijncomponent?*
2. *Wat is de betrouwbaarheid van de klinische beoordeling, als surrogaat voor het ontbreken van een objectieve gouden standaard, bij het diagnosticeren van een neuropathische pijncomponent bij patiënten met chronische pijn?*
3. *Wat zijn de psychometrische eigenschappen van de PainDETECT en de DN4-vragenlijst wanneer ze worden gebruikt als screeningsinstrumenten voor het vaststellen van een neuropathische pijncomponent in een patiëntenpopulatie zoals in de dagelijkse klinische praktijk wordt gezien en dus niet zijn pregestratificeerd op de doeluitkomst.*
4. *Wat is de mogelijke associatie tussen de klinisch vastgestelde (op basis van het onderzoek door twee onafhankelijke en getrainde artsen) afwezige of aanwezige neuropathische pijncomponent en het oriënterend neurologisch onderzoek/screening QST bij patiënten met chronische pijn?*

**Antwoord op vraag 1:** Het uitvoeren van een cross-culturele adaptatie is een voorwaarde voor het verkrijgen van een valide vertaling van een screeningsinstrument voor het vaststellen van een neuropathische pijncomponent. Volgens de literatuur helpt de PainDETECT<sup>19</sup> bij het identificeren van een neuropathische pijncomponent bij patiënten met pijn in de klinische praktijk en in klinisch onderzoek. Een voorwaarde om een valide screeningsinstrument in de Nederlandse taal te verkrijgen is om eerst een uitgebreide vertaling en een cross-cultureel aanpassingsproces te doorlopen. Een goed uitgevoerde cross-culturele adaptatie heeft een duidelijke meerwaarde boven een 'traditionele' voorwaarts of een voorwaarts/achterwaarts vertaling voordat een instrument wordt gebruikt in een andere taal en/of cultuur. De eerste stap in deze studie was om de PainDETECT in het Nederlands te vertalen vanuit het Duits, cross-cultureel aan te passen op basis van de internationaal aanvaarde ISPOR-richtlijn voor het vertalen, en linguïstisch te valideren door middel van door de patiënt gerapporteerde uitkomsten.<sup>20</sup> De tweede fase was om de indruksvaliditeit in Nederland en België te beoordelen met behulp van kwalitatieve en kwantitatieve gegevensverzameling. Hiervoor namen patiënten uit België en Nederland deel aan de studie. De lengte, de leesbaarheid en de betekenis van de vragen in de vragenlijst was goed volgens de patiënten. De vragenlijst heeft een goede lay-out (opmaak en wijze van invullen was bewust hetzelfde gehouden als in de originele Duitse versie om variaties in respons te voorkomen en dus de mogelijkheid om de uitkomsten te vergelijken te

behouden) en er was een duidelijke organisatie binnen de vragenlijst. De uitkomst van deze studie<sup>21</sup> was dat de Nederlandse versie van PainDETECT mogelijk nuttig kan zijn, gebaseerd op alleen de indruksvaliditeit, voor screening op de aanwezigheid van neuropathische pijncomponenten bij patiënten in Nederland en België. Echter, er waren ook verschillen. De Belgische patiënten beoordeelden de duidelijkheid en de organisatie van de vragenlijst bijna 10% hoger dan de Nederlandse patiënten. Dit kan voortkomen uit de culturele verschillen in de interpretatie en het gebruik van sommige woorden tussen de Belgische en Nederlandse patiënten.

**Antwoord op vraag 2:** De klinische beoordeling, als surrogaat voor het ontbreken van een objectieve gouden standaard, bij het diagnosticeren van een neuropathische pijncomponent bij patiënten met chronische pijn is betrouwbaar. De betrouwbaarheid van het klinische oordeel, als geaccepteerd surrogaat voor een objectieve gouden standaard, bij het diagnosticeren van neuropathische pijn bij patiënten met kanker was bij aanvang van de studie nog onbekend.<sup>22</sup> Deze betrouwbaarheid is belangrijk omdat het vaststellen van een neuropathische pijncomponent implicaties heeft voor de behandeling. In deze studie werden de niveaus van overeenstemming over het klinisch onderzoek van neuropathische pijn vastgesteld door de kappa-waarde (K) en het percentage paarsgewijze overeenstemming (PA) te bepalen. Op basis hiervan kon de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid tussen twee artsen over de diagnose neuropathische pijn bij patiënten met kanker worden weergegeven. Als  $K \geq 0.4$  en  $PA \geq 70\%$  dan wordt de uitkomst beschouwd als acceptabel voor gebruik in de klinische praktijk.<sup>23</sup> De patiënten ( $n=34$ ) werden door twee specialisten onderzocht (pijn specialist of specialist palliatieve geneeskunde) op basis van een onafhankelijke klinische beoordeling zoals uitgevoerd in de dagelijkse klinische praktijk (anamnese, lichamelijk onderzoek, en een oriënterend neurologisch onderzoek). Alle consulten werden op video opgenomen om zo het klinisch onderzoek achteraf te kunnen beoordelen. Na elke beoordeling werd de artsen gevraagd om de meest adequate karakterisering van de pijn aan te geven: puur neuropathische pijn, puur nociceptieve pijn, gemengde pijn of geen pijn. De mate van overeenstemming voor de meest adequate pijn karakterisering was middelmatig ( $K=0.50$ ,  $PA=65\%$ ). Er werd een substantieel niveau van overeenstemming gevonden voor de diagnose van puur neuropathische pijn ( $K=0.78$ ,  $PA=91\%$ ). Voor het vaststellen van een neuropathische pijncomponent was de overeenstemming middelmatig ( $K=0.52$ ,  $PA=77\%$ ). Er was echter maar een redelijke overeenkomst tussen de artsen met betrekking tot de diagnose op basis van het Grading Systeem ( $K=0.34$ ,  $PA=53\%$ ). Bij patiënten met kanker is er in de overeenstemming tussen artsen voor de identificatie van neuropathische pijn nog duidelijk behoefte aan een betere standaardisatie van de klinische beoordeling en classificatie van pijn.

Op basis van onze resultaten met betrekking tot overeenstemming in de pijnclassificatie van patiënten met kanker tussen de deelnemende artsen, rijst de vraag of de gekozen gouden standaard (congruente diagnose door twee, onafhankelijk werkende artsen) passend is. Vanwege de verschillende werk definities van neuropathische pijn en de verschillen in evaluatiemethoden voor neuropathische pijn, staat de betrouwbaarheid van de geaccepteerde gouden standaard toch ter discussie en kan men zich afvragen of het een 'echte gouden standaard' betreft.

Om dit probleem te minimaliseren, hebben we in de validatiestudies van de DN4 en de PainDETECT een gestandaardiseerd beoordelingsformulier gebruikt en alle deelnemende artsen vooraf getraind om zo een hoog niveau van standaardisatie voor de classificatie van de pijn van de patiënt te bereiken.

**Antwoord op vraag 3:** De DN4, maar niet de PainDETECT, heeft mogelijk een toegevoegde waarde in het screenen op de aanwezigheid van een neuropathische pijncomponent.

Screeningsinstrumenten zijn ontwikkeld om de arts te helpen bij het beoordelen van patiënten met neuropathische pijn. Deze hulpmiddelen zijn doorgaans gevalideerd bij patiënten die vooraf gestratificeerd waren voor de uitkomst van neuropathische pijn. De validiteit van deze screeningsinstrumenten moet echter ook worden bewezen bij patiënten met pijn die niet vooraf zijn gestratificeerd op basis van het doelresultaat, neuropathische pijn of niet-neuropathische pijn, en zonder minimumniveau van pijn. In onze artikelen geven we er de voorkeur aan de term 'neuropathische pijncomponent' te gebruiken in plaats van neuropathische pijn, omdat de pijn die de patiënt in de dagelijkse klinische praktijk ervaart, kan worden veroorzaakt door neuropathische, nociceptieve en/of nociplastische mechanismen (ook bekend als 'gemengde pijn'). In de studies hebben we de psychometrische eigenschappen en werkzaamheid van de PainDETECT en de DN4 onderzocht voor gebruik bij een populatie van patiënten zoals aanwezig in de klinische (pijn-) praktijk om zo, bij gebleken geschiktheid, de arts te helpen bij het vaststellen van een neuropathische pijncomponent.<sup>24-26</sup>

Het doel van de twee studies in dit proefschrift was om de validiteit te beoordelen van de Nederlandse versies van de PainDETECT<sup>21</sup> en de DN4<sup>27</sup> in een grote populatie van patiënten met chronische pijn zoals deze gezien worden in de dagelijkse praktijk: patiënten met lage rug- en beenpijn, nek-schouder-arm pijn of met pijn als gevolg van een vermoedelijke perifere zenuwbeschadiging ( $n=291$ ). Een cross-sectioneel multicenter studie design werd gebruikt om de validiteit van beide instrumenten te beoordelen. De pijn van de patiënt werd door twee ervaren en getrainde artsen geïdentificeerd op de aanwezigheid van een neuropathische pijncomponent (ja/nee). Deze dubbele beoordeling werd gebruikt als de zogenaamde gouden standaard. De mening van artsen op basis van het Grading Systeem<sup>17</sup> werd gebruikt als secundaire vergelijking.

De mate van overeenstemming tussen de beide artsen in de classificatie van de pijn van de patiënt in de originele validatie studies naar de PainDETECT<sup>19</sup> en de DN4<sup>24</sup> studies was respectievelijk 95% en 96%. In de PainDETECT<sup>25</sup> en DN4<sup>26</sup> validatiestudies zoals door ons zijn uitgevoerd was de overeenstemming tussen de artsen 78%. Dit verschil kan verklaard worden doordat in de originele validatie studies alleen patiënten met een duidelijke nociceptieve óf neuropathische pijn werden geïnccludeerd (pre-stratificatie) en patiënten met een gemengde pijn werden geëxcludeerd. Het excluderen van deze groep patiënten limiteert echter de generaliseerbaarheid van het instrument voor gebruik in de dagelijkse praktijk.<sup>13</sup>

Op basis van de resultaten uit ons validatie onderzoek bleek de Nederlandse versie van de PainDETECT geen effectief screeningsinstrument voor de aanwezigheid van een neuropathische pijncomponent vanwege de matige sensitiviteit (80%) en de lage specificiteit (55%). Het gebruik van de PainDETECT, ook als surrogaat voor klinische beoordeling zou op basis van de uitkomsten van deze studie moeten worden vermeden in de dagelijkse praktijk evenals in (klinisch-) onderzoek.<sup>26</sup> Het gebruik van de DN4 lijkt mogelijk nuttig te zijn bij de identificatie van een neuropathische pijncomponent die is gebaseerd op een matige sensitiviteit (75%) en specificiteit (76%). Echter, ook bij gebruik van de DN4 blijft een uitgebreid (lichamel-

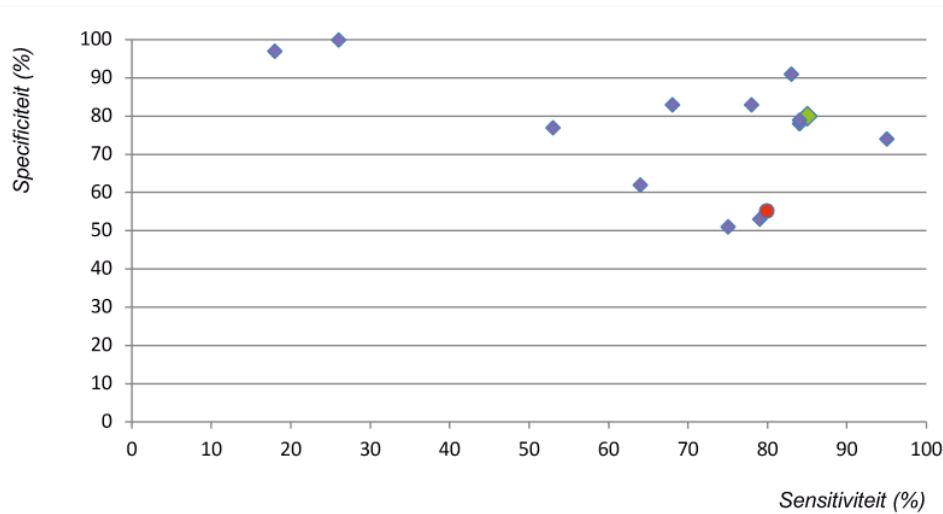
lijk) onderzoek door de arts nog steeds nodig vanwege het hoge aantal foute classificaties (25%).<sup>25</sup>

Andere validatiestudies die zijn gedaan met de PainDETECT hebben een sensitiviteit van 18%<sup>28</sup> - 95%<sup>29</sup> en een specificiteit van 51%<sup>30</sup> - 100%<sup>31</sup> (Figuur 1). De sensitiviteit van de DN4, zoals gepubliceerd in diverse studies, is 59%<sup>32</sup> - 100%<sup>33-35</sup> en heeft een specificiteit van 42%<sup>30</sup> - 97%<sup>36,37</sup>. De spreiding in deze klinimetrische waarden komt voort uit de inclusie van verschillende groepen patiënten, het wel of niet pre-stratificeren van de patiënten op basis van de aandoening/pijn classificatie, het in- of excluderen van gemengde pijn en bijvoorbeeld door het

**Figuur 1**

De verschillende uitkomsten van de sensitiviteit en de specificiteit van verschillende validatiestudies zoals uitgevoerd met de PainDETECT

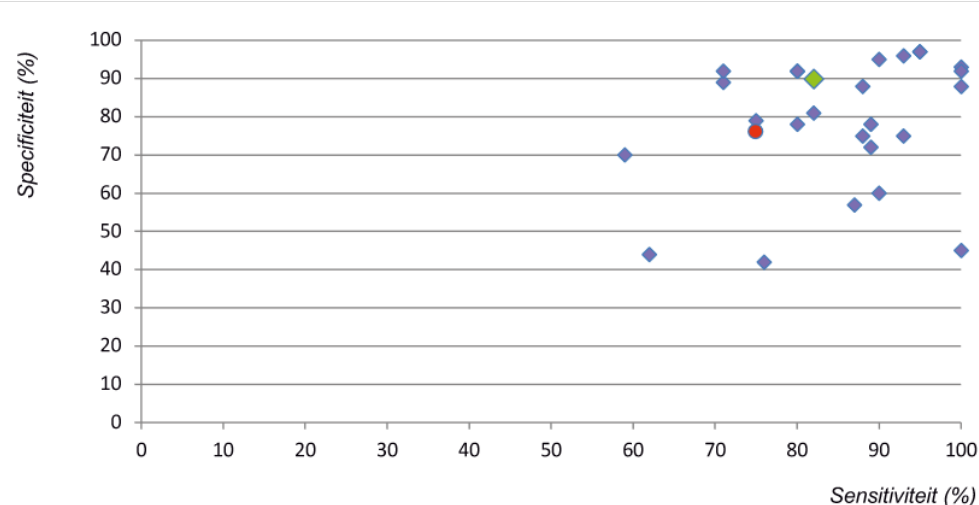
Groen is de originele publicatie;<sup>19</sup> Rood is de studie zoals opgenomen in het proefschrift;<sup>26</sup> blauw zijn de overige publicaties over de validatie van de PainDETECT.



**Figuur 2**

De verschillende uitkomsten van de sensitiviteit en de specificiteit van verschillende validatiestudies zoals uitgevoerd met de DN4

Groen is de originele publicatie;<sup>49</sup> Rood is de studie zoals opgenomen in het proefschrift;<sup>25</sup> blauw zijn de overige publicaties over de validatie van de DN4.





alleen includeren van patiënten met een minimaal niveau van pijn, bijvoorbeeld een score van vier of hoger op een schaal van 0-10.

**Antwoord op vraag 4:** Een oriënterend neurologisch onderzoek, maar niet het Nijmegen Aalborg Screening QST protocol, heeft een beperkte toegevoegde waarde in het classificeren van een neuropathische pijncomponent.

Het doel was om de associatie te bepalen tussen de klinisch gediagnosticeerde aanwezigheid of afwezigheid van een neuropathische pijncomponent, oriënterend neurologisch onderzoek en het Nijmegen-Aalborg Screening QST paradigma.<sup>24,38</sup> Het oriënterend neurologisch onderzoek is aanbevolen in diverse richtlijnen als methode om positieve en negatieve sensorische tekens vast te stellen.<sup>9,39-41</sup> Klinisch onderzoek kan echter geen bewijs leveren voor het zeker aanwezig zijn van een neuropathische pijncomponent, maar het kan wel aantonen dat er een veranderd functioneren is en waar de mogelijke laesie of aandoening in het somatosensorisch systeem zich bevindt.<sup>39,42</sup>

In onze studie bestond het oriënterend neurologisch onderzoek uit metingen van aanraking (vinger, kwast), hitte, kou, prikken (Pinprick, von Frey haar) en trilling.<sup>24,38</sup> De uitkomst van deze studie was dat warmte, koude, wind-up en prikken statistisch significant minder aanwezig was in patiënten met pijn met een neuropathische pijncomponent.

Het Nijmegen-Aalborg Screening QST paradigma (NASQ)<sup>24,38,43</sup> (drukalgometrie, elektrische pijndrempels en geconditioneerde pijnmodulatie door middel van een ijswaterrest) werd onderzocht om mogelijke nieuwe inzichten te genereren in de pijnverwerking van de patiënt. Volgens de IASP is centrale sensitatie "een verhoogde respons en verlaagde drempel van nociceptieve neuronen in het centrale zenuwstelsel op hun normale of sub-drempel afferente input". Deze studie was opgezet om te bepalen of de uitkomsten van het Nijmegen-Aalborg Screening QST protocol de classificatie van pijn ten goede kwam door bijvoorbeeld perifere of centrale sensitatie te identificeren. Het protocol toonde echter geen verband met neuropathische pijn. Wij vonden geen tekens van centrale sensitatie (wijdverspreide hyperalgesie, afnemende remming<sup>44</sup>) bij patiënten met en zonder NePC in ons onderzoek. Dit staat in contrast met bevindingen van Freynhagen et al<sup>45</sup> en Woolf et al<sup>46</sup> die suggereren dat centrale sensitatie het meest manifest is bij patiënten met NePC. Het is onduidelijk of dit te wijten is aan het feit dat onze patiënten geen centrale sensitatie hadden, omdat de testmethode niet voldoende was verfijnd om centrale sensitatie te detecteren, of anderszins. Ook zouden patiënten met een neuropathische pijncomponent een minder efficiënte CPM vertonen.<sup>47</sup> In deze studie hebben we echter geen verschillen in de CPM gevonden. De verschillen tussen onze resultaten en de literatuur kan te wijten zijn aan bijvoorbeeld het lage aantal geïncludeerde patiënten en het niet includeren van gezonde controle personen. Een andere reden kan de geforceerde scheiding tussen patiënten met en zonder een neuropathische pijncomponent zijn. Met de kennis van vandaag zouden onze studies mogelijk het voordeel hebben gehad van de onlangs voorgestelde drievoudige splitsing tussen nociceptieve, neuropathische en nociplastische pijn.<sup>48</sup> Het onderliggende mechanisme van nociplastische pijn is mogelijk de centrale sensitatie van de nociceptieve paden.<sup>48</sup>

Op basis van ons onderzoek kan worden geconcludeerd dat een gestandaardiseerd oriënterend neurologisch onderzoek zinvoller is dan het Nijmeegse-Aalborg screening QST paradigma om onderscheid te maken tussen patiënten met en zonder een neuropathische pijncomponent.

#### Wat is al bekend:

- Het classificeren van de pijn van de patiënt als nociceptieve pijn, neuropathische pijn en/of nociplastische pijn is soms lastig doordat er een wezenlijke overlap bestaat in de onderliggende pathofysiologische mechanismen. Er is tot op heden geen 'gouden standaard' voor het vaststellen van een neuropathische pijncomponent.

#### Wat voegt dit proefschrift toe:

- **Screeningsinstrumenten voor het vaststellen van neuropathische pijn moeten met de nodige voorzichtigheid worden ingezet.** Het gebruik kan leiden tot een misclassificatie van de pijn van de patiënt.
- **De classificatie van een neuropathische pijncomponent moet worden gebaseerd op een bij voorkeur gestandaardiseerde combinatie van anamnese, lichamelijk onderzoek, oriënterend neurologisch onderzoek en zo mogelijk met aanvullende diagnostische testen.** Dit zal leiden tot een betere classificatie van de pijn van de patiënt, nieuwe inzichten en verbetering van de behandeluitkomsten. Educatie over de classificatie van pijn zal hierin een belangrijke aanvulling kunnen zijn.
- **Kennis van de psychometrische eigenschappen van een screeningtool is van belang om de resultaten verkregen met het instrument te kunnen interpreteren en op waarde te kunnen schatten.** Vals positieve en vals negatieve resultaten kunnen bijvoorbeeld leiden tot een verkeerde pijnclassificatie.

## PINS AND NEEDLES, FACTS AND FEELINGS

EFFICACY OF SCREENING TOOLS  
FOR NEUROPATHIC PAIN  
IN DAILY CLINICAL PRACTICE

HANS TIMMERMAN

## Correspondentieadres

Dr. H. Timmerman  
Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Anesthesiologie, Pijn Centrum, locatie Beatricoord  
Postbus 30002  
9750 RA Haren  
E-mail: h.timmerman02@umcg.nl

Het proefschrift is te downloaden via:

[https://www.researchgate.net/publication/332013130\\_Pins\\_and\\_Needles\\_Facts\\_and Feelings\\_Efficacy\\_of\\_Screening\\_Tools\\_for\\_Neuropathic\\_Pain\\_in\\_Daily\\_Clinical\\_Practice\\_Thesis\\_Hans\\_Timmerman](https://www.researchgate.net/publication/332013130_Pins_and_Needles_Facts_and Feelings_Efficacy_of_Screening_Tools_for_Neuropathic_Pain_in_Daily_Clinical_Practice_Thesis_Hans_Timmerman)  
of <https://repository.uibn.ru.nl/bitstream/handle/2066/202623/202623.pdf?sequence=1>

## Literatuur

- Merskey, H.B., N., *Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms*. 1994: IASP Press.
- McCaffery, M., *Nursing practice theories related to cognition, bodily pain and man-environmental interactions*. 1968, Los Angeles, USA: UCLA Students Store.
- Cohen, S.P. and J. Mao, *Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications*. *BMJ*, 2014; 348: f7656.
- Baron, R., *Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective*. *Nat Clin Pract Neurol*, 2006; 2(2):95-106.
- van Hecke, O., et al., *Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies*. *Pain*, 2014; 155(4):654-62.
- Freeman, R., *Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy*. *Curr Diab Rep*, 2009; 9(6):423-31.
- Borsook, D., *Neurological diseases and pain*. *Brain*, 2012; 135(Pt 2):320-44.
- Colloca, L., et al., *Neuropathic pain*. *Nat Rev Dis Primers*, 2017; 3:17002.
- Baron, R., A. Binder, and G. Wasner, *Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment*. *Lancet Neurol*, 2010; 9(8):807-19.
- McCarberg, B., et al., *Neuropathic pain: a narrative review of etiology, assessment, diagnosis, and treatment for primary care providers*. *Curr Med Res Opin*, 2017; 33(8):1361-9.
- Steeds, C.E., *The anatomy and physiology of pain*. *Surgery*, 2016; 34(2).
- Magrinelli, F., G. Zanette, and S. Tamburin, *Neuropathic pain: diagnosis and treatment*. *Pract Neurol*, 2013; 13(5):292-307.
- Mathieson, S., et al., *Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review*. *J Clin Epidemiol*, 2015; 68(8):957-66.
- Mulvey, M.R., et al., *Neuropathic pain in cancer: systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles*. *Br J Anaesth*, 2017; 119(4):765-74.
- Jones, R.C., 3rd and M.M. Backonja, *Review of neuropathic pain screening and assessment tools*. *Curr Pain Headache Rep*, 2013; 17(9):363.
- Timmerman, H., E.N. van den Broeke, and O.H. Wilder-Smith, *Meetinstrumenten voor Pijn (in: Handboek Pijn geneeskunde)*. *Handboek Pijn geneeskunde*, ed. F.J.P. Huygen, et al. 2014; Utrecht: de Tijdstroom.
- Treede, R.D., et al., *Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes*. *Neurology*, 2008; 70(18):1630-5.
- Finnerup, N.B., et al., *Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice*. *Pain*, 2016; 157(8):1599-606.
- Freyhagen, R., et al., *painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain*. *Curr Med Res Opin*, 2006; 22(10):1911-20.
- Wild, D., et al., *Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation*. *Value Health*, 2005; 8(2):94-104.
- Timmerman, H., et al., *Cross-Cultural Adaptation to the Dutch Language of the PainDETECT-Questionnaire*. *Pain Pract*, 2012.
- Timmerman, H., et al., *Assessment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer: The Interobserver Reliability. An Observational Study in Daily Practice*. *Pain Physician*, 2013; 16(6):569-80.
- Landis, J.R. and G.G. Koch, *The measurement of observer agreement for categorical data*. *Biometrics*, 1977; 33(1):159-74.
- Timmerman, H., et al., *Detecting the neuropathic pain component in the clinical setting: a study protocol for validation of screening instruments for the presence of a neuropathic pain component*. *BMC Neurol*, 2014; 14(1):94.
- Timmerman, H., et al., *Investigating the validity of the DN4 in a consecutive population of patients with chronic pain*. *PLoS One*, 2017; 12(11):e0187961.
- Timmerman, H., et al., *Avoiding Catch-22: validating the PainDETECT in a population of patients with chronic pain*. *BMC Neurol*, 2018; 18(1):91.
- van Seventer, R., et al., *Validation of the Dutch version of the DN4 diagnostic questionnaire for neuropathic pain*. *Pain Pract*, 2013; 13(5):390-8.
- Perez, C., et al., *Prevalence of pain and relative diagnostic performance of screening tools for neuropathic pain in cancer patients: A cross-sectional study*. *Eur J Pain*, 2015; 19(6):752-61.
- Sung, J.K., et al., *Korean Version of the painDETECT Questionnaire: A Study for Cultural Adaptation and Validation*. *Pain Pract*, 2017; 17(4):494-504.
- Epping, R., et al., *The diagnostic accuracy and test-retest reliability of the Dutch PainDETECT and the DN4 screening tools for neuropathic pain in patients with suspected cervical or lumbar radiculopathy*. *Musculoskelet Sci Pract*, 2017; 30:72-9.
- Tzamakou, E., et al., *Detection of Neuropathic Pain in End-Stage Cancer Patients: Diagnostic Accuracy of Two Questionnaires*. *Pain Pract*, 2018; 18(6):768-76.
- Sadler, A., J. Wilson, and L. Colvin, *Acute and chronic neuropathic pain in the hospital setting: use of screening tools*. *Clin J Pain*, 2013; 29(6):507-11.
- Santos, J.G., et al., *Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire*. *J Pain*, 2010; 11(5):484-90.
- Haroun, O.M., et al., *Investigation of neuropathic pain in treated leprosy patients in Ethiopia: a cross-sectional study*. *Pain*, 2012; 153(8):1620-4.
- Kim, H.J., et al., *Validation of the Korean Version of the DN4 Diagnostic Questionnaire for Neuropathic Pain in Patients with Lumbar or Lumbar-Radicular Pain*. *Yonsei Med J*, 2016; 57(2):449-54.
- Unal-Cevik, I., S. Sarioglu-Ay, and D. Evcik, *A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4*. *J Pain*, 2010; 11(11):1129-35.
- Hamdan, A., et al., *Diagnostic accuracy of two questionnaires for the detection of neuropathic pain in the Spanish population*. *Eur J Pain*, 2014; 18(1):101-9.
- Timmerman, H., et al., *The added value of bedside examination and screening QST to improve neuropathic pain identification in patients with chronic pain*. *J Pain Res*, 2018; 11:1307-18.
- Haanpaa, M., et al., *NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment*. *Pain*, 2011; 152(1):14-27.
- Haanpaa, M.L., et al., *Assessment of neuropathic pain in primary care*. *Am J Med*, 2009; 122(10 Suppl):S13-21.
- Crucchi, G., et al., *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009*. *Eur J Neurol*, 2010; 17(8):1010-8.
- Attal, N., et al., *Assessing symptom profiles in neuropathic pain clinical trials: can it improve outcome?* *Eur J Pain*, 2011; 15(5):441-3.
- van Helmond, N., et al., *A Quantitative Sensory Testing Paradigm to Obtain Measures of Pain Processing in Patients Undergoing Breast Cancer Surgery*. *J Vis Exp*, 2018(131).
- Arendt-Nielsen, L., et al., *Assessment and manifestation of central sensitization across different chronic pain conditions*. *Eur J Pain*, 2018; 22(2):216-41.
- Freyhagen, R. and R. Baron, *The evaluation of neuropathic components in low back pain*. *Curr Pain Headache Rep*, 2009; 13(3):185-90.
- Woolf, C.J., *Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain*. *Pain*, 2011; 152(3 Suppl):S2-15.
- Granovsky, Y., *Conditioned pain modulation: a predictor for development and treatment of neuropathic pain*. *Curr Pain Headache Rep*, 2013; 17(9):361.
- Kosek, E., et al., *Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states?* *Pain*, 2016; 157(7):1382-6.
- Bouhassira, D., et al., *Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)*. *Pain*, 2005; 114(1-2):29-36.