

**NVVG Voorjaarsledenvergadering met wetenschappelijk programma**  
*Donderdag 6 april 2023*

# **Complex Regionaal Pijn Syndroom**

## **Gepersonaliseerde behandeling op basis van fenotypering**



Prof. dr. Frank Huygen  
Centrum voor Pijngeneeskunde  
Erasmusmc - UMCU



# Disclosure

- Member advisory boards ABBOT, Saluda, Salvia, Pfizer
- Member Change Pain Program Grunenthal EFIC (Grunenthal)
- Member scientific advisory boards Dutch and USA patient associations for CRPS
- Member Editorial board "Painpractice" , Neuromodulation" (Wiley Blackwell) , "Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding" (Tijdstroom), "Evidence based interventional painmedicine" (Wiley Blackwell) "Handboek pijngeneeskunde" (Tijdstroom)
- Member scientific overview committee INS
- Director in board International Research Consortium CRPS (40 research-centers worldwide)
- Vice Chair WIP Benelux section
- Chair Dutch Society of Neuromodulation
- Chair educational board EFIC
- Chair scientific committee EFIC Valencia 2019,
- Member of the scientific committee IASP Toronto 2022, INS Barcelona 2022
- Member central disciplinary tribunal for healthcare
- Financial support research programs Bsik, Zonmw, STW, VWS, Stichting Erasmusmc pijnfonds, ABBOT, Medtronic, Saluda, Boston Scientific (investigator initiated studies)

# Complex Regionaal Pijn Syndroom bestaat niet ?

## The clinical relevance of complex regional pain syndrome type I: The Emperor's New Clothes

Andrea T. Borchers, M. Eric Gershwin

Rheumatology, Allergy, and Clinical Immunology

Research output: Contribution to journal > Review article > peer-review

> [BMJ](#). 2014 Apr 28;348:g2631. doi: 10.1136/bmj.g2631.

## Complex regional pain syndrome medicalises limb pain

Christopher Bass

PMID: 24776533 DOI: 10.1136/bmj.g2631

**Letters** » Complex regional pain syndrome

### Diagnosis of complex regional pain syndrome needs to be tightened

*BMJ* 2014 ; 348 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g4029> (Published 24 June 2014)

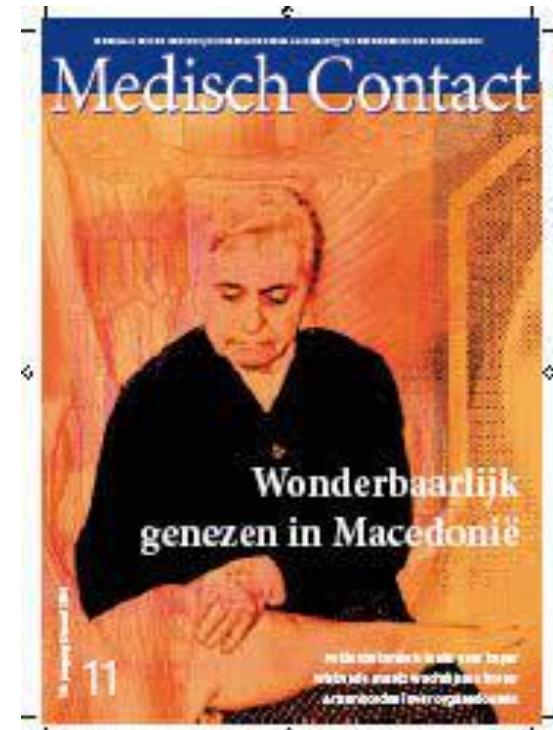
Cite this as: *BMJ* 2014;348:g4029

## Editorial: I have a dream ... reflex sympathetic dystrophy (RSD or Complex Regional Pain Syndrome - CRPS I) does not exist

F del Piñal

First Published June 18, 2013 | Editorial | [Find in PubMed](#) |  Check for updates

<https://doi.org/10.1177/1753193413477058>



# Complex Regionaal Pijn Syndroom bestaat niet ?

Journal of Pain Research

 Open Access Full Text Article

## Denying the Truth Does Not Change the Facts: A Systematic Analysis of Pseudoscientific Denial of Complex Regional Pain Syndrome

Dovepress

open access to scientific and medical research

REVIEW

Bharwani et al 2021

KD Bharwani  <sup>1,\*</sup>

AB Kersten  <sup>1,\*</sup>

AL Stone  <sup>2</sup>

F Birklein  <sup>3</sup>

S Bruehl  <sup>2</sup>

M Dirckx  <sup>1</sup>

PD Drummond  <sup>4</sup>

J Gierthmühlen  <sup>5</sup>

A Goebel  <sup>6</sup>

L Knudsen  <sup>7</sup>

FJPM Huygen  <sup>1</sup>

# Complex Regionaal Pijn Syndroom

- Een verzameling van lokaal verschijnende pijnlijke aandoeningen na een trauma, die voornamelijk distaal optreden en in intensiteit en duur het verwachte klinische beloop van het oorspronkelijke trauma overschrijden<sup>1</sup>
- CRPS is een klinische diagnose op basis van specifieke criteria (d.w.z. Harden Bruehl / Boedapest / nieuwe IASP-criteria)<sup>2</sup>
  - CRPS I: zonder aantoonbare zenuwletsel
  - CRPS II: met zenuwletsel



Images provided by speaker

# 'Nieuwe' IASP diagnostische criteria / Harden Bruehl criteria / Boedapest criteria

- **Aanhoudende pijn**, niet in verhouding tot het oorspronkelijke trauma
- **Symptomen** bij anamnese en/of lichamelijk onderzoek in de volgende categorieën\*
  - **Sensorisch**: Hyperesthesia/hyperalgesie en/of allodynie
  - **Vasomotorisch**: Temperatuurasymmetrie en/of huidskleurveranderingen en/of huidskleurasymmetrie
  - **Sudomotorisch/oedeem**: Oedeem en/of zweten veranderingen en/of zweten asymmetrie
  - **Motorisch/trofisch**: Verminderd bewegingsbereik en/of motorische disfunctie (zwakte, tremor, dystonie) en/of trofische veranderingen (haar, nagels, huid)
- **Geen andere diagnose** die symptomen bij anamnese en lichamelijk onderzoek beter verklaart

\*Patiënten moeten aan de volgende criteria voldoen:

- **Klinisch**: Anamnestisch ten minste één symptoom in drie van de vier categorieën
- **Research**: Anamnestisch ten minste één symptoom in alle vier de categorieën
- **Bij lichamelijk onderzoek** ten minste één symptoom in twee of meer categorieën

# Epidemiologie



Pain 103 (2003) 199-207

**Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study**

Paola Sandroni\*, Lisa M. Benrud-Larson, Robyn L. McClelland, Phillip A. Low

## Sandroni

- Incidentie 5,4 / 100,000 persoonsjaren

## De Mos

- Incidentie 20-26,2 / 100.000 persoonsjaren (95% BI: 23,0-29,7)
- Lets vaker in de bovenste extremiteit
- Fractuur komt het meest voor (43%)
- Vrouwen 3,4 keer vaker getroffen dan mannen
- Gemiddelde leeftijd bij diagnose: 52 jaar



Pain 129 (2007) 12-20

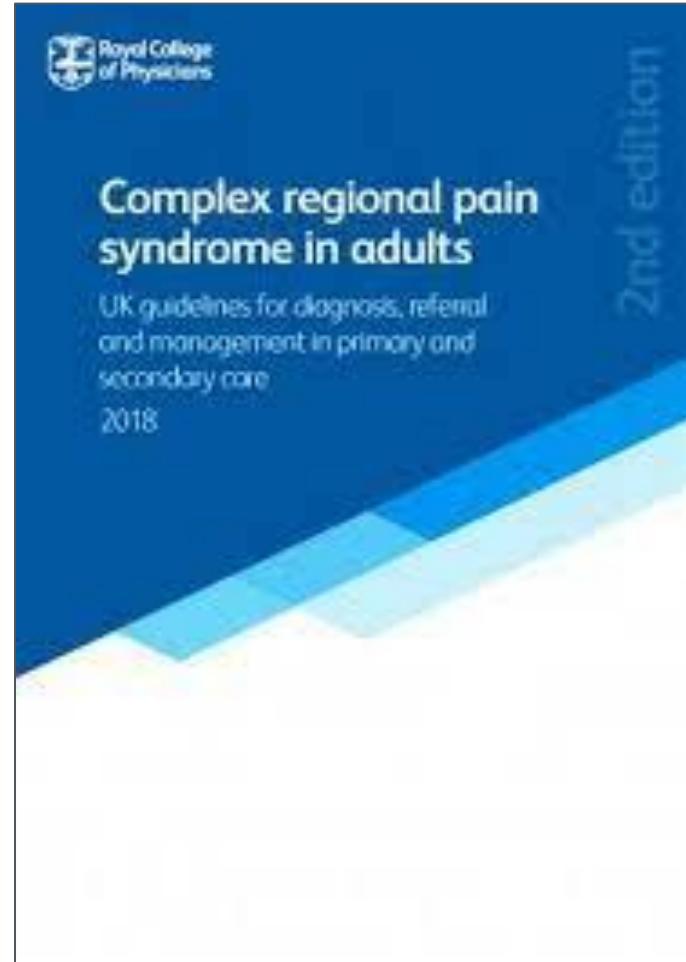
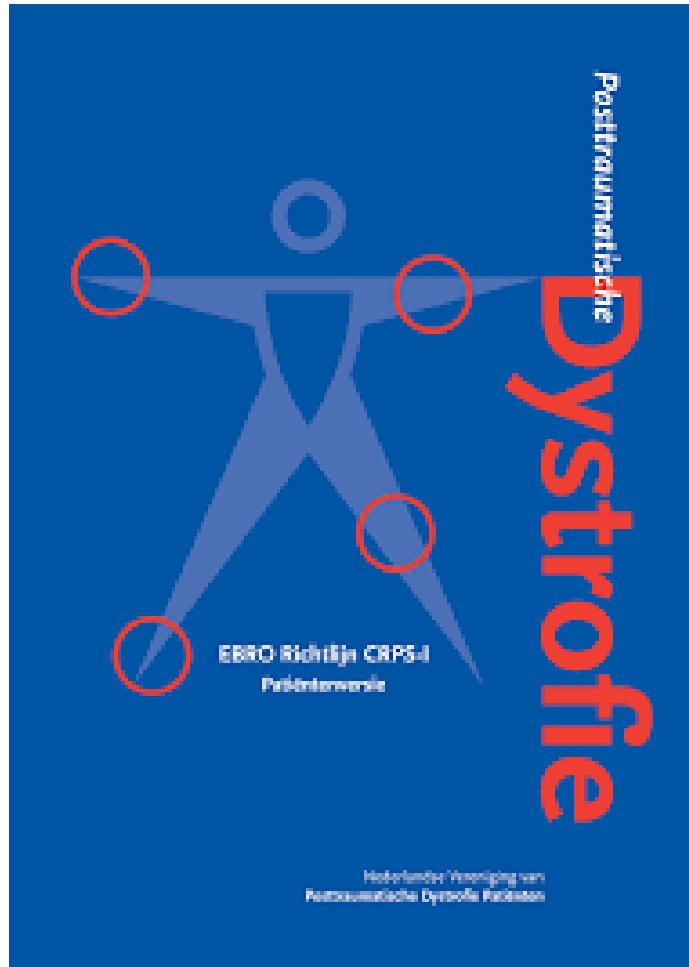
Research papers

**The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study**

M. de Mos <sup>a,\*</sup>, A.G.J. de Bruijn <sup>b</sup>, F.J.P.M. Huygen <sup>b</sup>, J.P. Dieleman <sup>a</sup>,  
B.H.Ch. Stricker <sup>a</sup>, M.C.J.M. Sturkenboom <sup>a</sup>



# Richtlijn CRPS: Geen enkele therapie werkt !



# Zijn er verschillende subtypes en heeft dit invloed op de keuze van therapie en effectiviteit van therapie? <sup>1,2</sup>

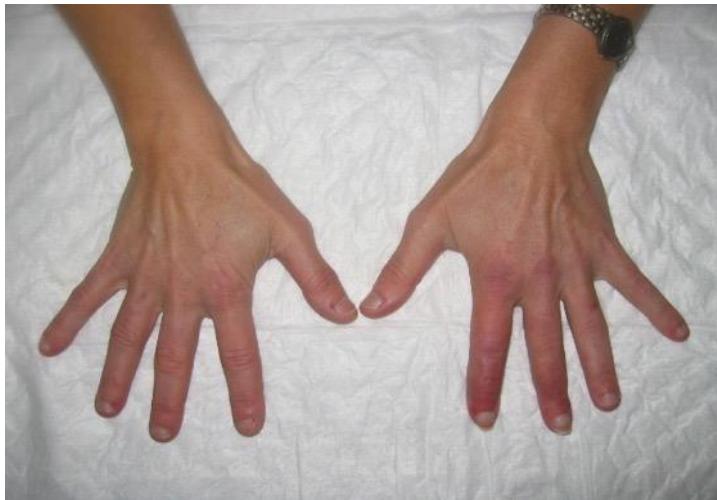
Ontsteking



Vasomotorische  
verstoring



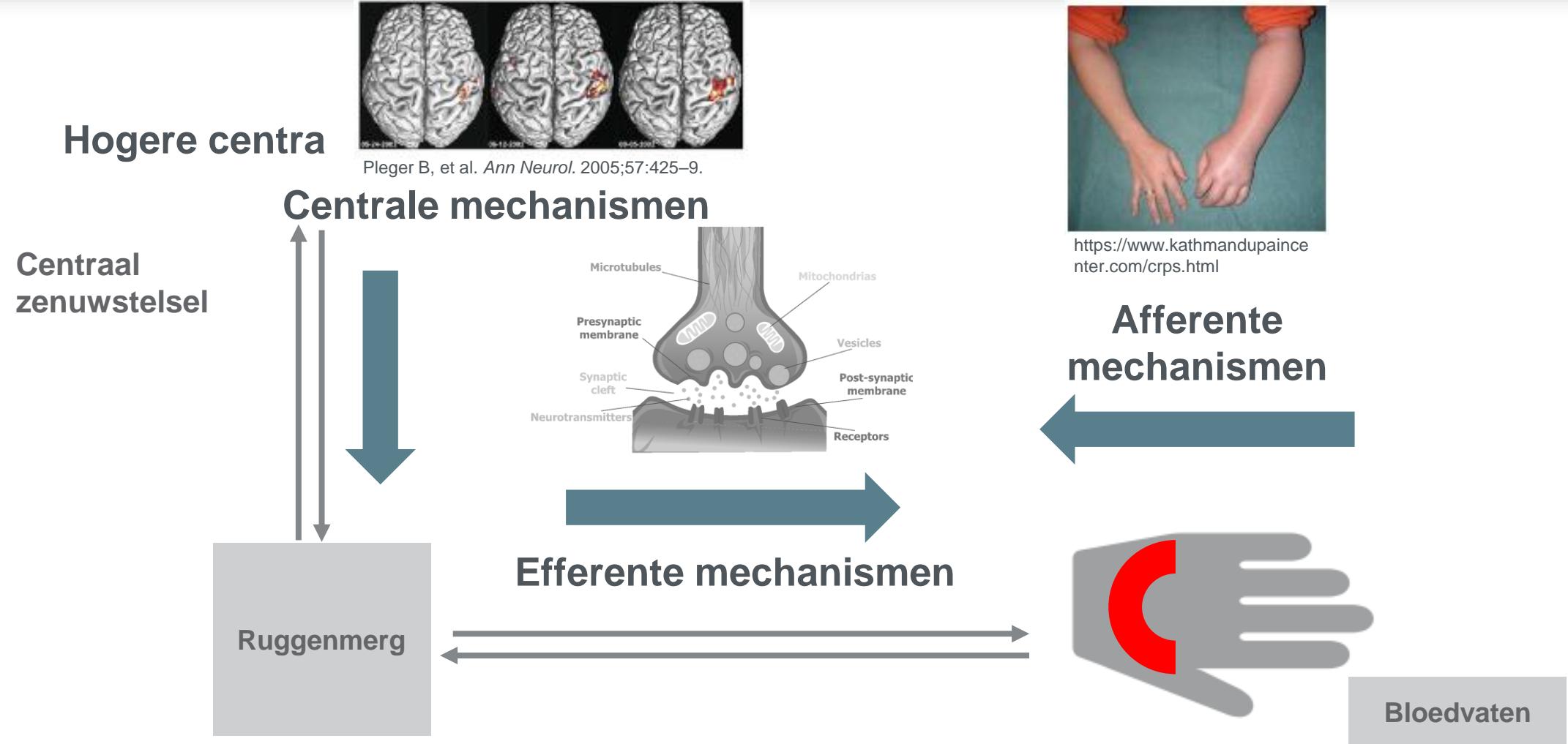
Dystonie



Neuropatische/  
nociplastische  
pijn

Images provided by speaker

# Pathofysiologie van CRPS

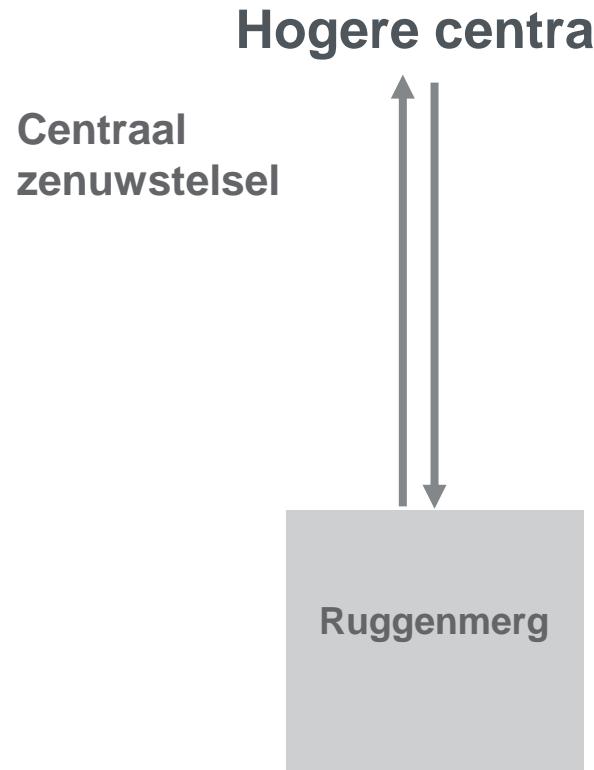


# Pathofysiologie van CRPS 1–6

- Ontsteking (IL-6, TNF $\alpha$ , CGRP)
- Endotheel dysfunctie (NO/ET-1)
- Afname small fiber neuronen
- Toename  $\alpha$ -receptoren



<https://www.kathmandupaincenter.com/crps.html>



**Afferente  
mechanismen**



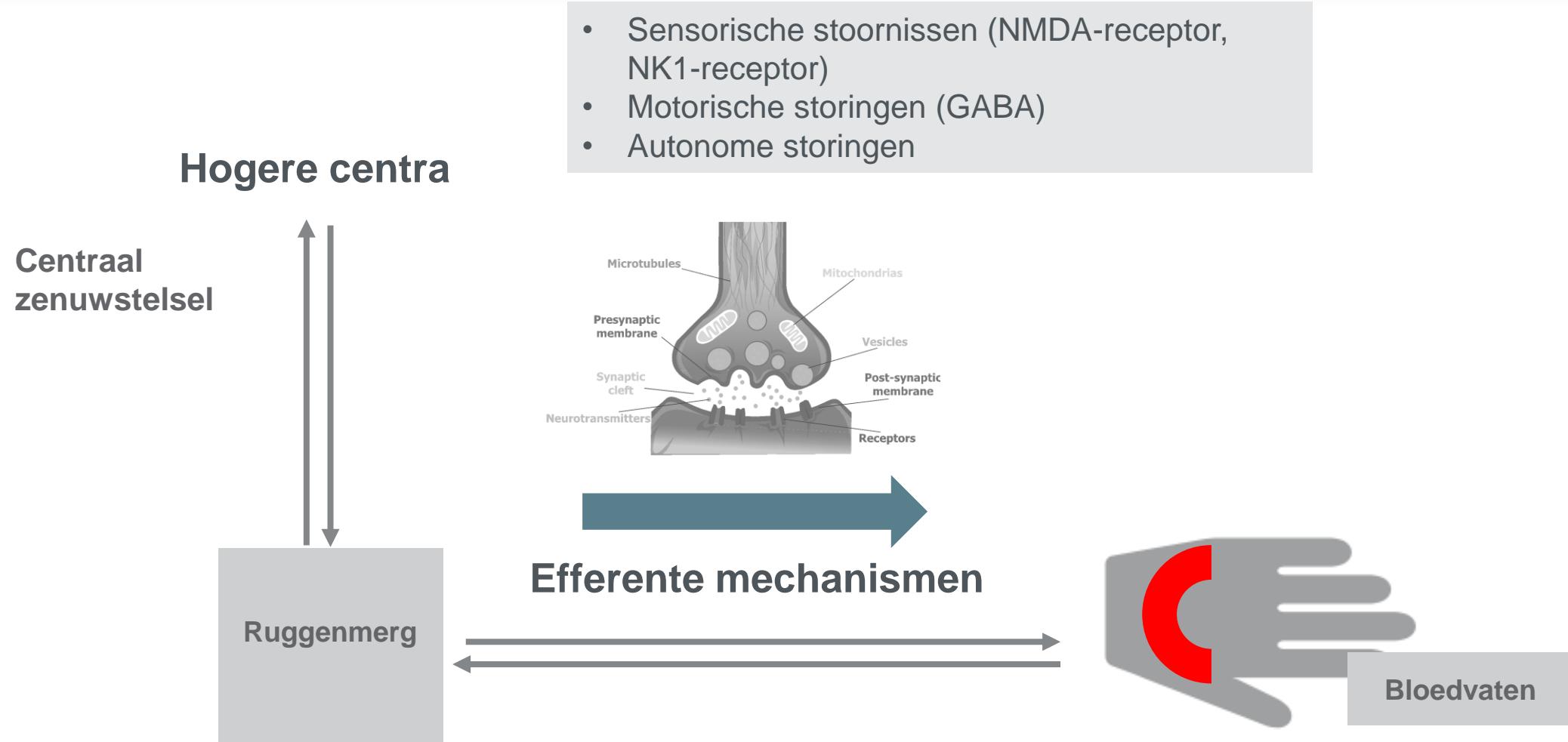
**Bloedvaten**

CGRP, calcitonin gene-related peptide; CRPS, complex regional pain syndrome; ET-1, endothelin-1; IL-6, interleukin-6; NO, nitric oxide; TNF, tumour necrosis factor.

(1) Huygen FJ, et al. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:101–13. (2) Huygen FJ, et al. *Immunol Lett.* 2004;91:147–54. (3) Birklein F, et al. *Neurology.* 2001;57:2179–84.

(4) Groeneweg GJ, et al. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2006;7:91. (5) Oaklander LA & Klein MM. *Pediatrics.* 2013;131:e1091–100. (6) Drummond PD. *Int J Low Extrem Wounds.* 2004;3:35–42.

# Pathofysiologie van CRPS

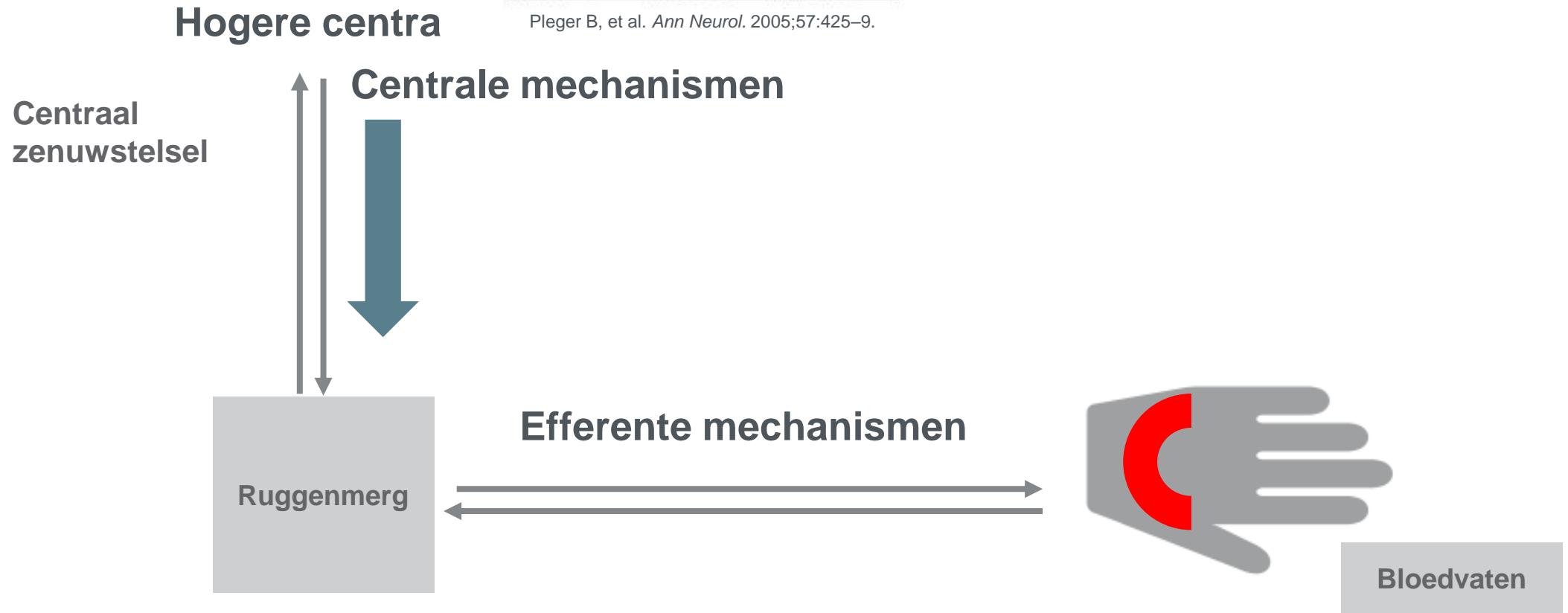


# Pathofysiologie van CRPS

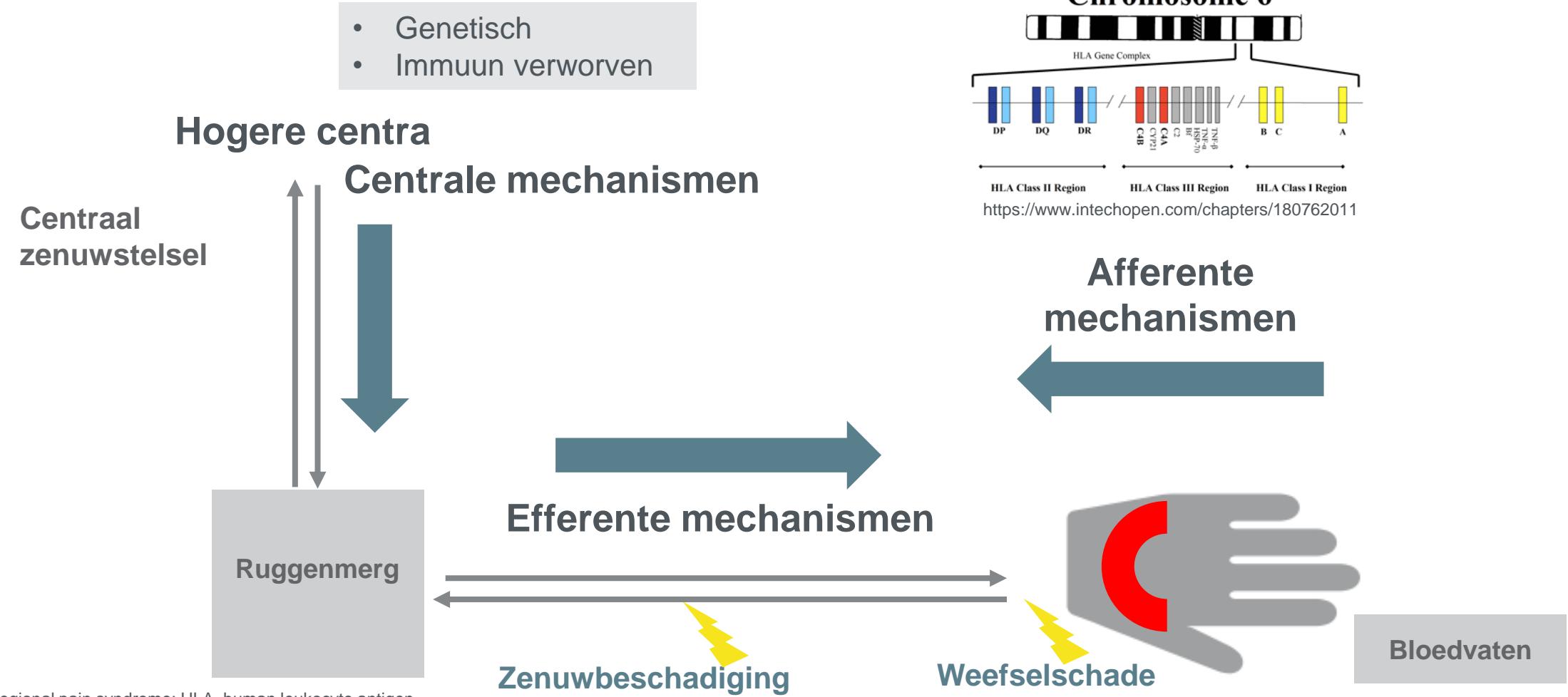


Pleger B, et al. *Ann Neurol.* 2005;57:425–9.

- Corticale reorganisatie
- Psychologische factoren



# Pathofysiologie van CRPS

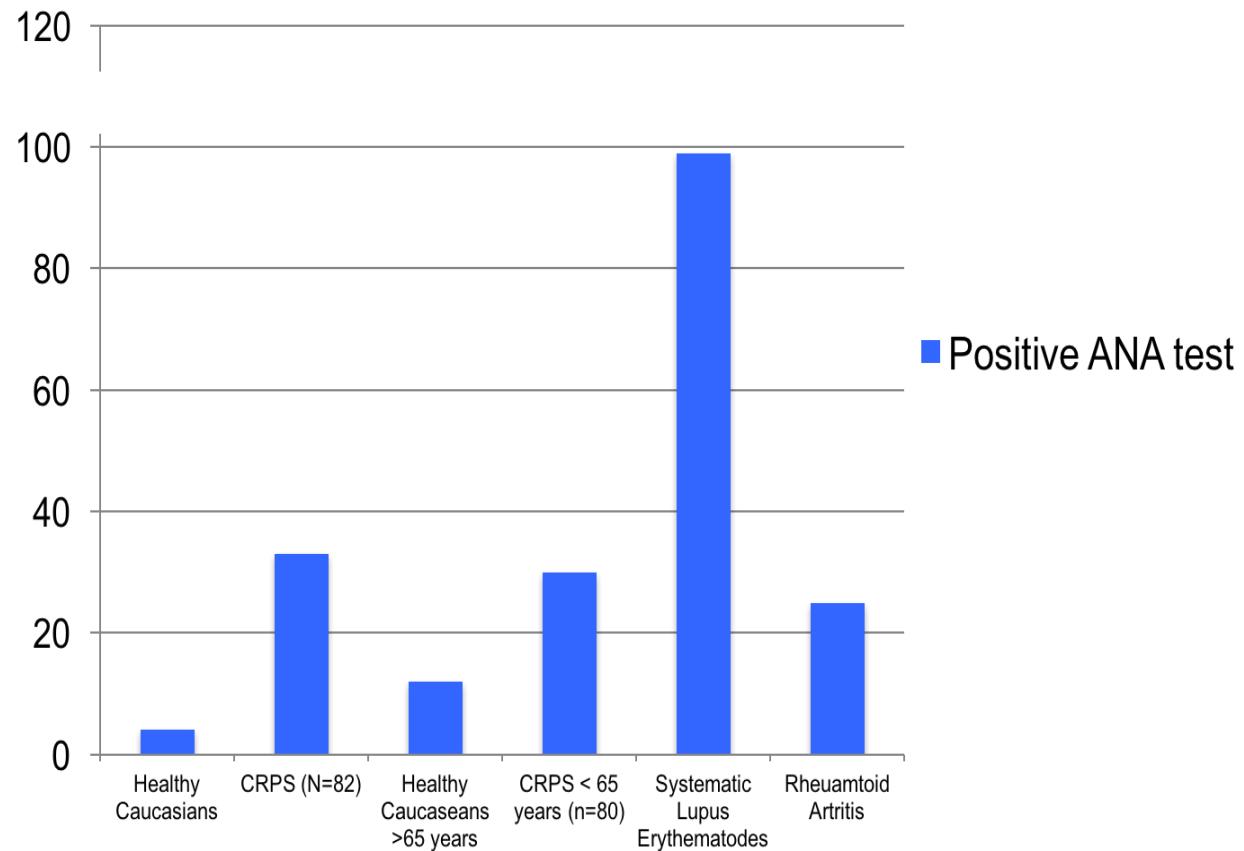


CRPS, complex regional pain syndrome; HLA, human leukocyte antigen.

(1) Huygen FJ, et al. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:101–13. (2) Mailis A & Wade J. *Clin Journ Pain.* 1994;10:210–7. (3) Kemler MA. *N Engl J Med.* 2000;343:618–24. (4) van de Beek WT, et al. *Pain.* 2003;103:93–7.

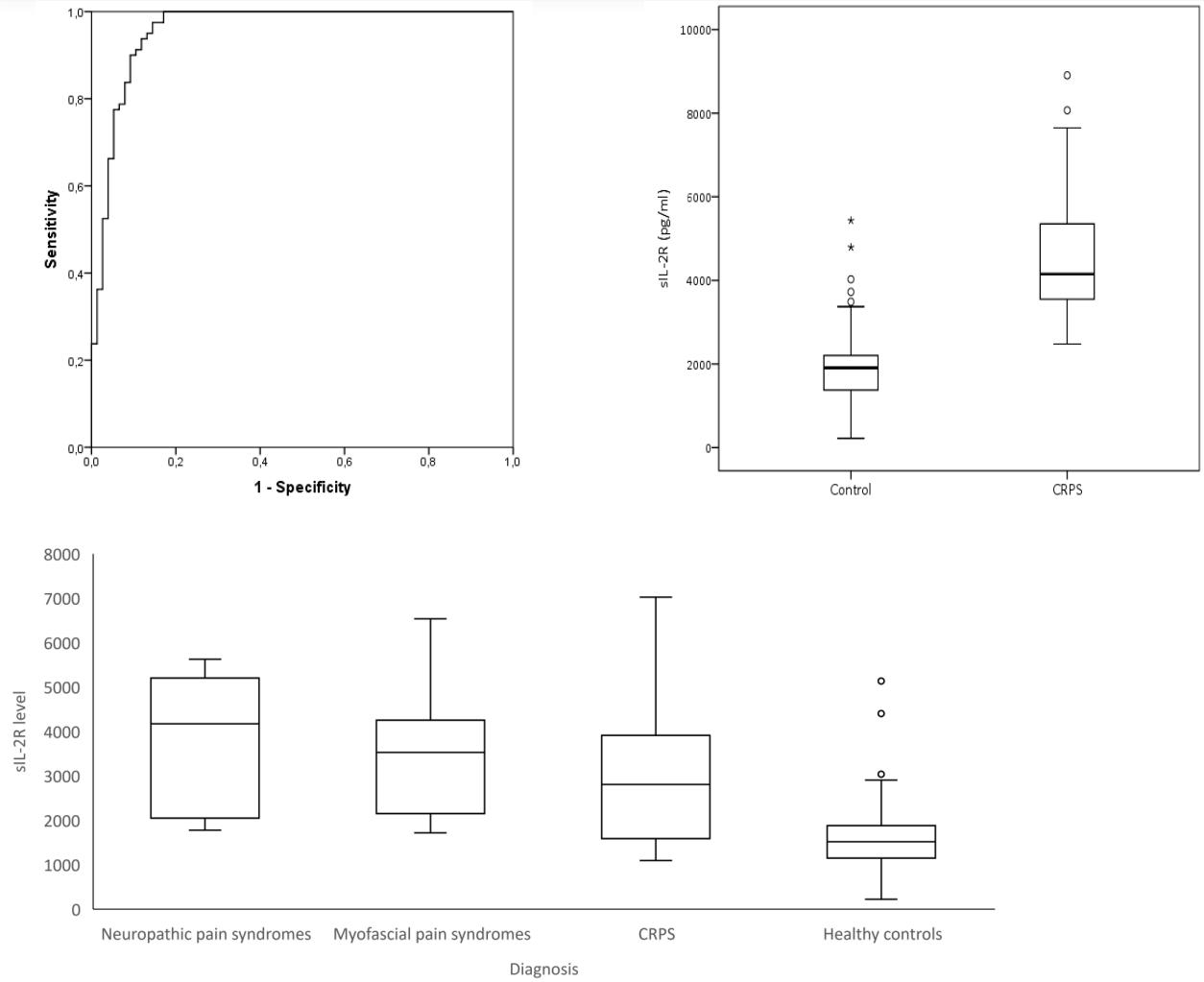
(5) Muneshige H, et al. *Acupunct Electrother Res.* 2003;28:183–92. (6) Goebel A, et al. *J Neuroimmunol.* 2005;162:184–9. (7) de Mos M, et al. *Pain Pract.* 2009;9:86–99.

# Auto-immuun of auto-inflammatoir ?



- Antinucleaire antilichaam gehalte's in CRPS liggen in de range van reumatoïde arthritis
- CRPS is een auto-inflammatoire ziekte

# Soluble Interleukin-2 receptor (sIL2r)



- Serum sIL2r is een maat voor auto-inflammatie, weerspiegelt T-cel activering
- Toename sIL2r a gehaltes in
  - Lymfoïde en niet-lymfoïde maligniteiten
  - Reumatoïde arthritis
  - Sarcoïdosis
- sIL2r is eerste klinische laboratoriumtest voor CRPS-ziekteactiviteit die kan worden gemeten in serum
- sIL2r is niet ziekte maar mechanisme specifiek

# Hoe kunnen we al deze stukjes samenbrengen?



# Multi-mechanisme ziekte – Auto-inflammatie



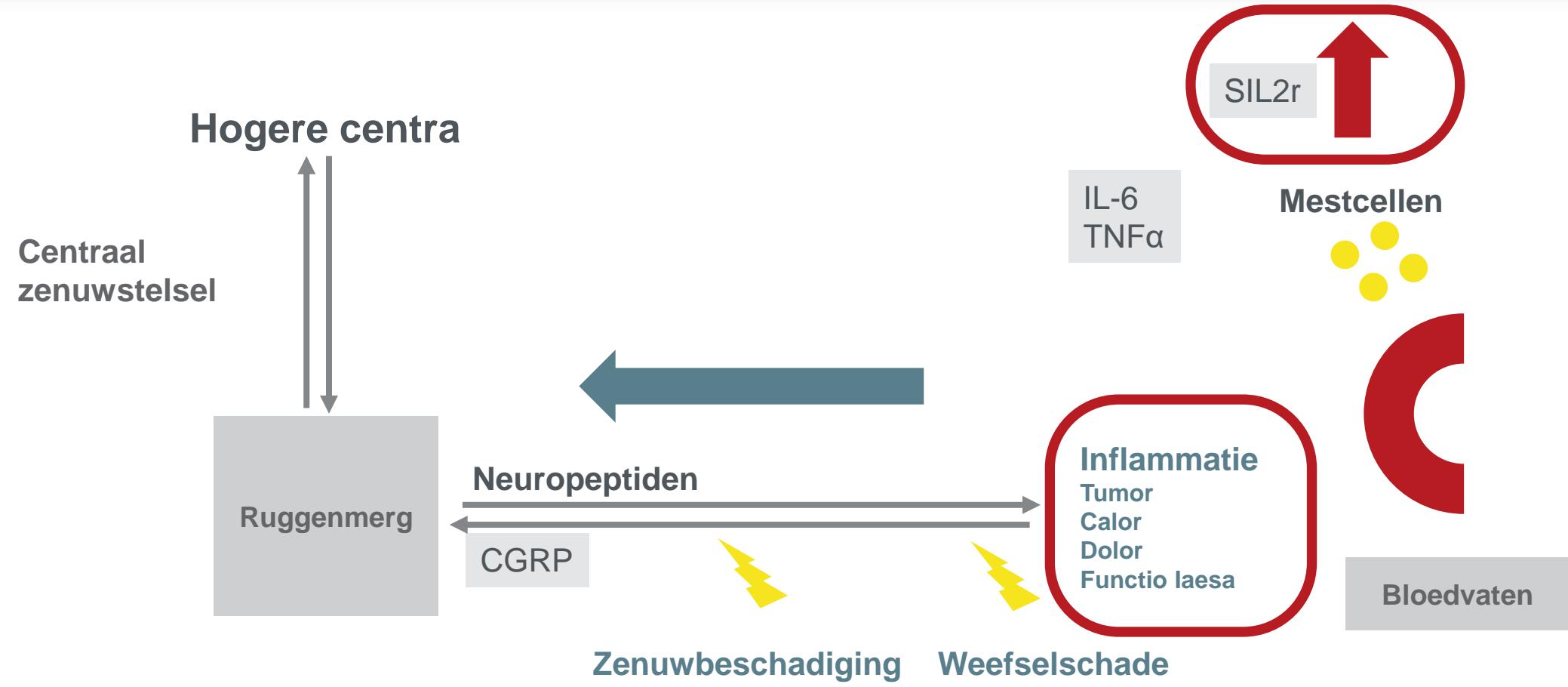
CGRP, calcitonin gene-related peptide; IL-6, interleukin-6; TNF, tumour necrosis factor.

(1) Huygen FJ, et al. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:101–13. (2) Ciaccia L. *Yale J Biol Med.* 2011;84:64–5. (3) Heijmans-Antoniissen C, et al. *Mediators Inflamm.* 2006;2006:28398.

(4) Dirckx M, et al. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:718201. (5) Goebel A. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1739–50. (6) Bharwani KD, et al. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:2764261.

- **Genetisch**
- **Immuun verworven**

# Multi-mechanisme ziekte – Auto-inflammatie



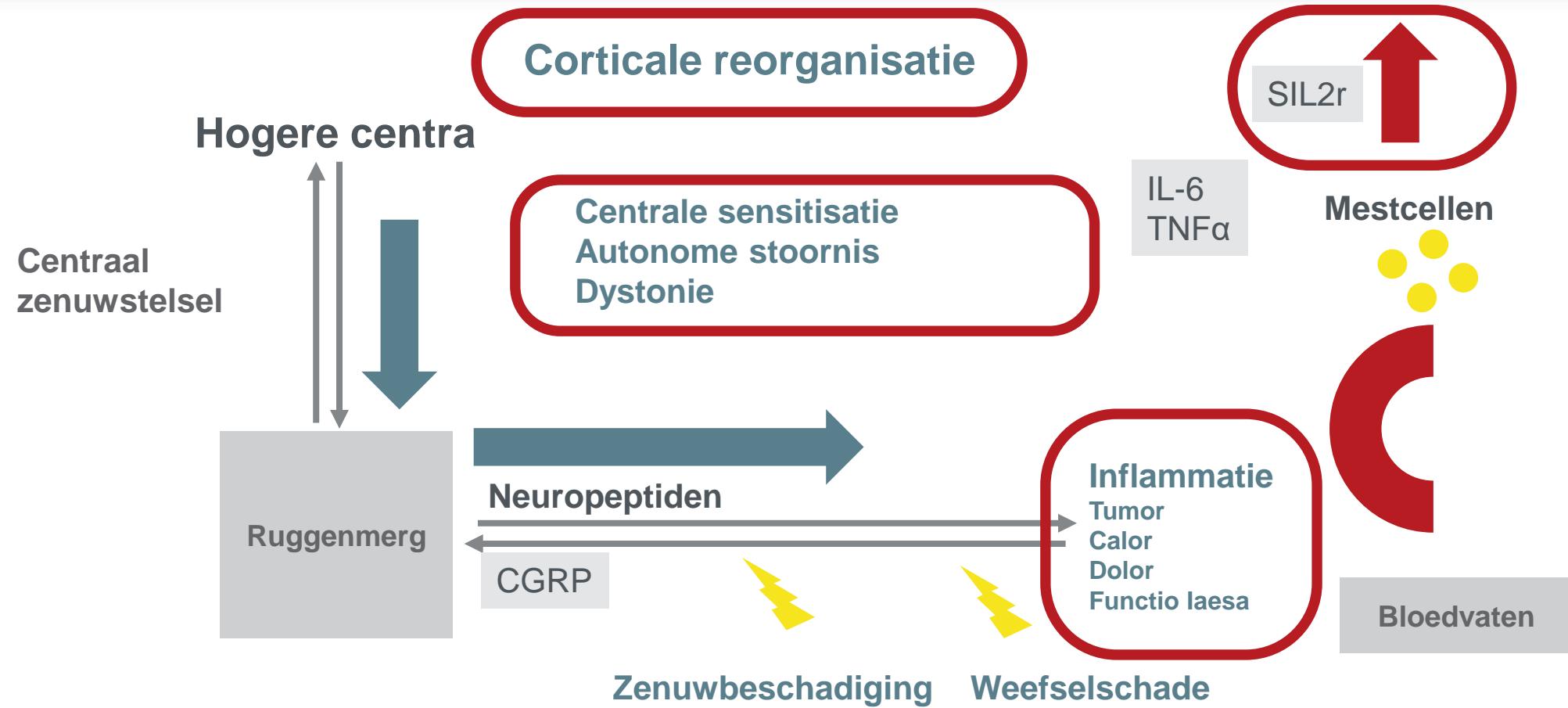
CGRP, calcitonin gene-related peptide; IL-6, interleukin-6; TNF, tumour necrosis factor.

(1) Huygen FJ, et al. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:101-13. (2) Ciaccia L. *Yale J Biol Med.* 2011;84:64-5. (3) Heijmans-Antoniissen C, et al. *Mediators Inflamm.* 2006;2006:28398.

(4) Dirckx M, et al. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:718201. (5) Goebel A. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1739-50. (6) Bharwani KD, et al. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:2764261.

- **Genetisch**
- **Immuun verworven**

# Multi-mechanisme ziekte – Neuroplastische veranderingen

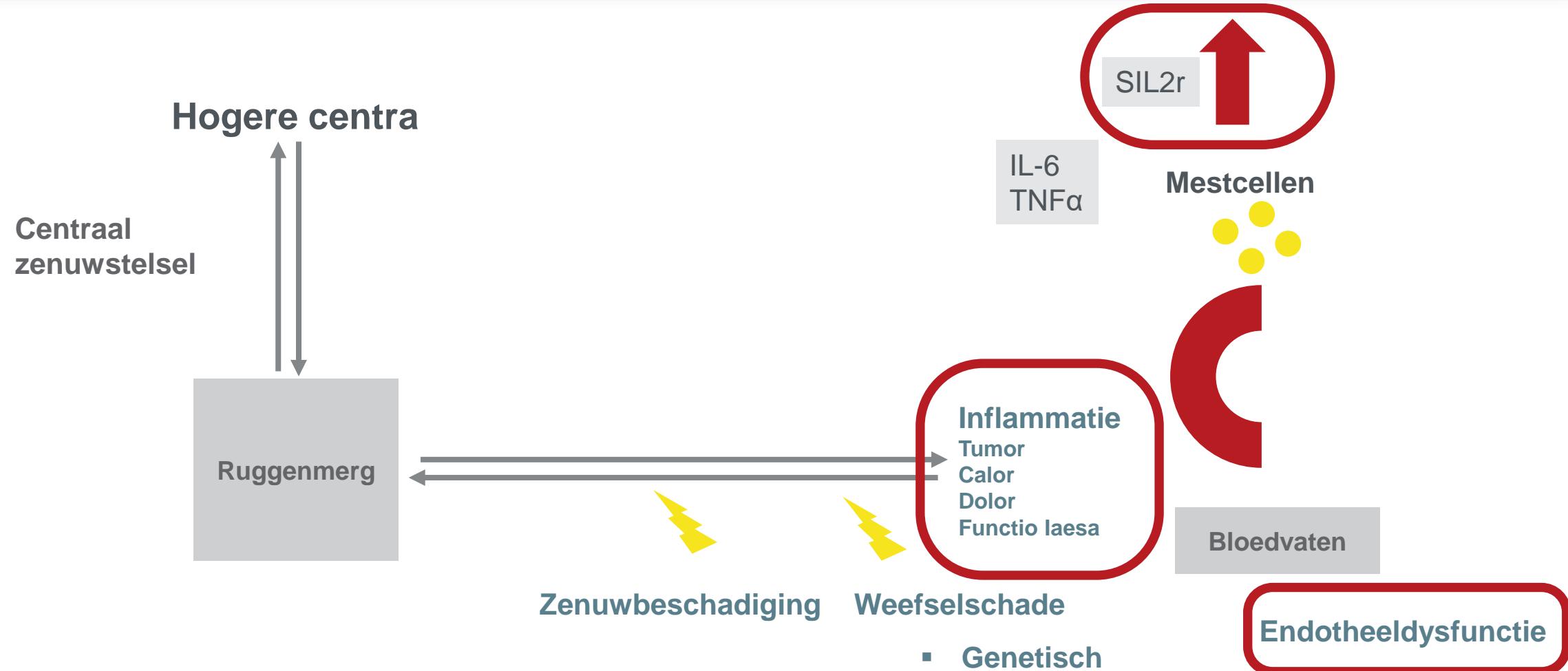


CGRP, calcitonin gene-related peptide; IL-6, interleukin-6; TNF, tumour necrosis factor.

(1) Huygen FJ, et al. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:101–13. (2) Heijmans-Antoniissen C, et al. *Mediators Inflamm.* 2006;2006:28398.

(3) Dirckx M, et al. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:718201. (4) Goebel A. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1739–50. (5) Bharwani KD, et al. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:2764261.

# Multi-mechanisme ziekte – Endotheeldysfunctie

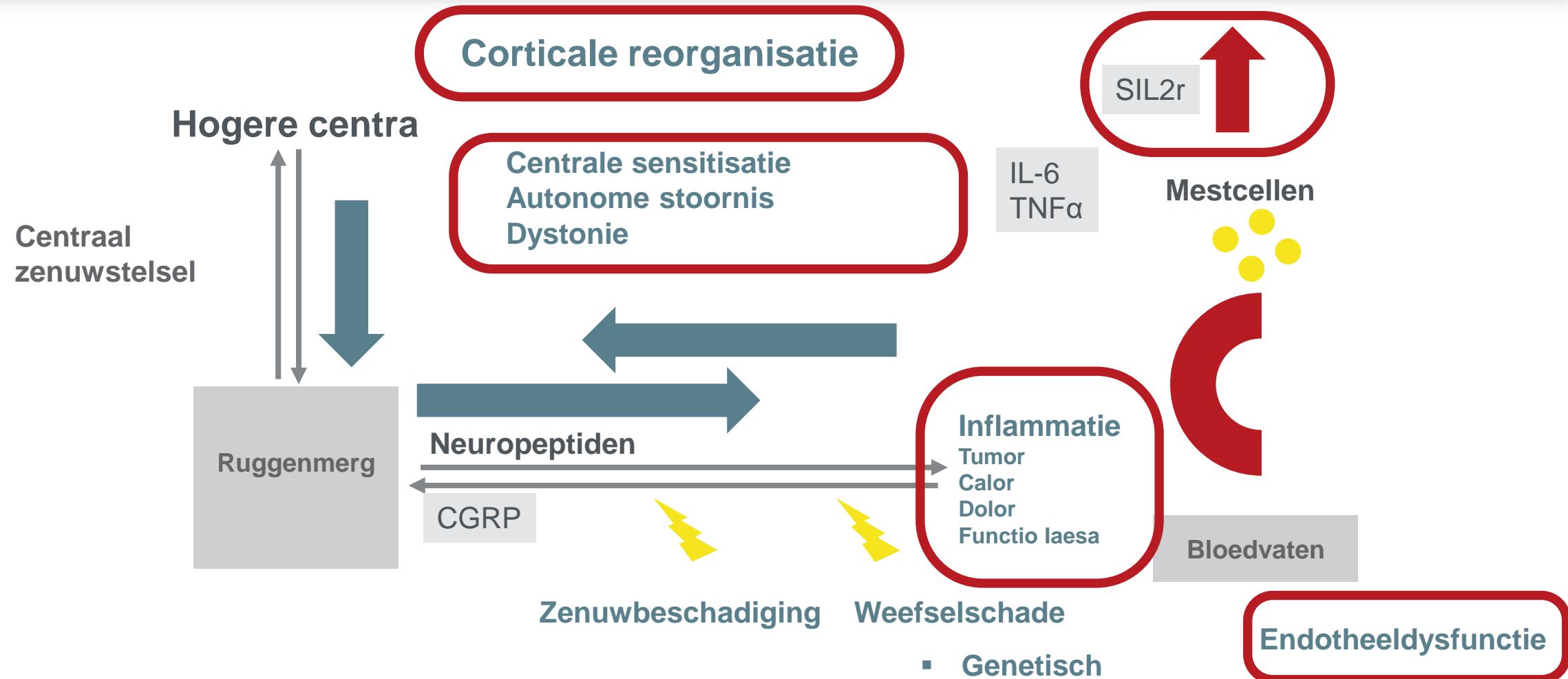


CGRP, calcitonin gene-related peptide; IL-6, interleukin-6; TNF, tumour necrosis factor.

(1) Huygen FJ, et al. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:101–13. (2) Ciaccia L. *Yale J Biol Med.* 2011;84:64–5. (3) Heijmans-Antoniissen C, et al. *Mediators Inflamm.* 2006;2006:28398.

(4) Dirckx M, et al. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:718201. (5) Goebel A. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1739–50.

# Multi-mechanisme ziekte – Meerdere mechanismen spelen tegelijk een rol



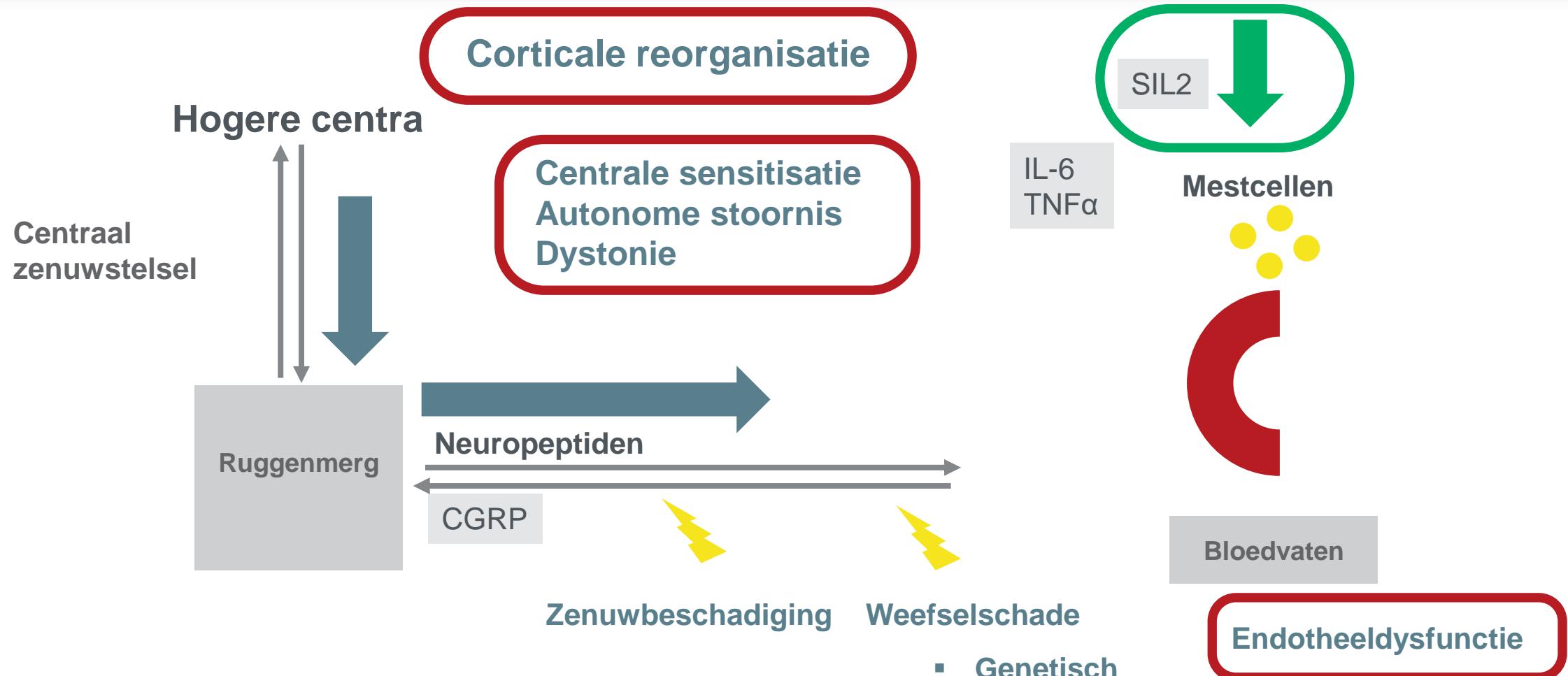
CGRP, calcitonin gene-related peptide; IL-6, interleukin-6; TNF, tumour necrosis factor.

(1) Huygen FJ, et al. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:101–13. (2) Heijmans-Antoniissen C, et al. *Mediators Inflamm.* 2006;2006:28398.

(3) Dirckx M, et al. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:718201. (4) Goebel A. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1739–50. (5) Bharwani KD, et al. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:2764261.

# Ontsteking kan verdwijnen bij een deel van de patiënten

– Wat overblijft is restschade



CGRP, calcitonin gene-related peptide; IL-6, interleukin-6; SIL2, soluble interleukin-2; TNF, tumour necrosis factor.

(1) Huygen FJ, et al. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:101-13. (2) Heijmans-Antoniissen C, et al. *Mediators Inflamm.* 2006;2006:28398.

(3) Dirckx M, et al. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:718201. (4) Goebel A. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1739-50. (5) Bharwani KD, et al. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:2764261.

- Genetisch
- Immuun verworven

# CRPS subtypes<sup>1,2</sup>

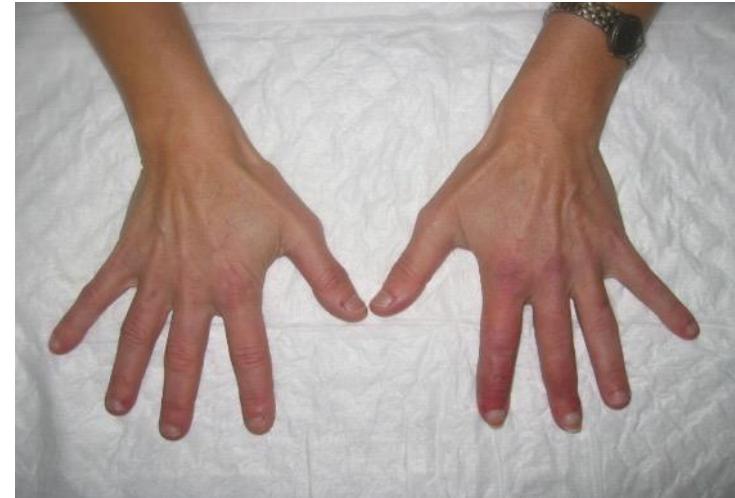
Inflammatie



Vasomotore  
ontregeling

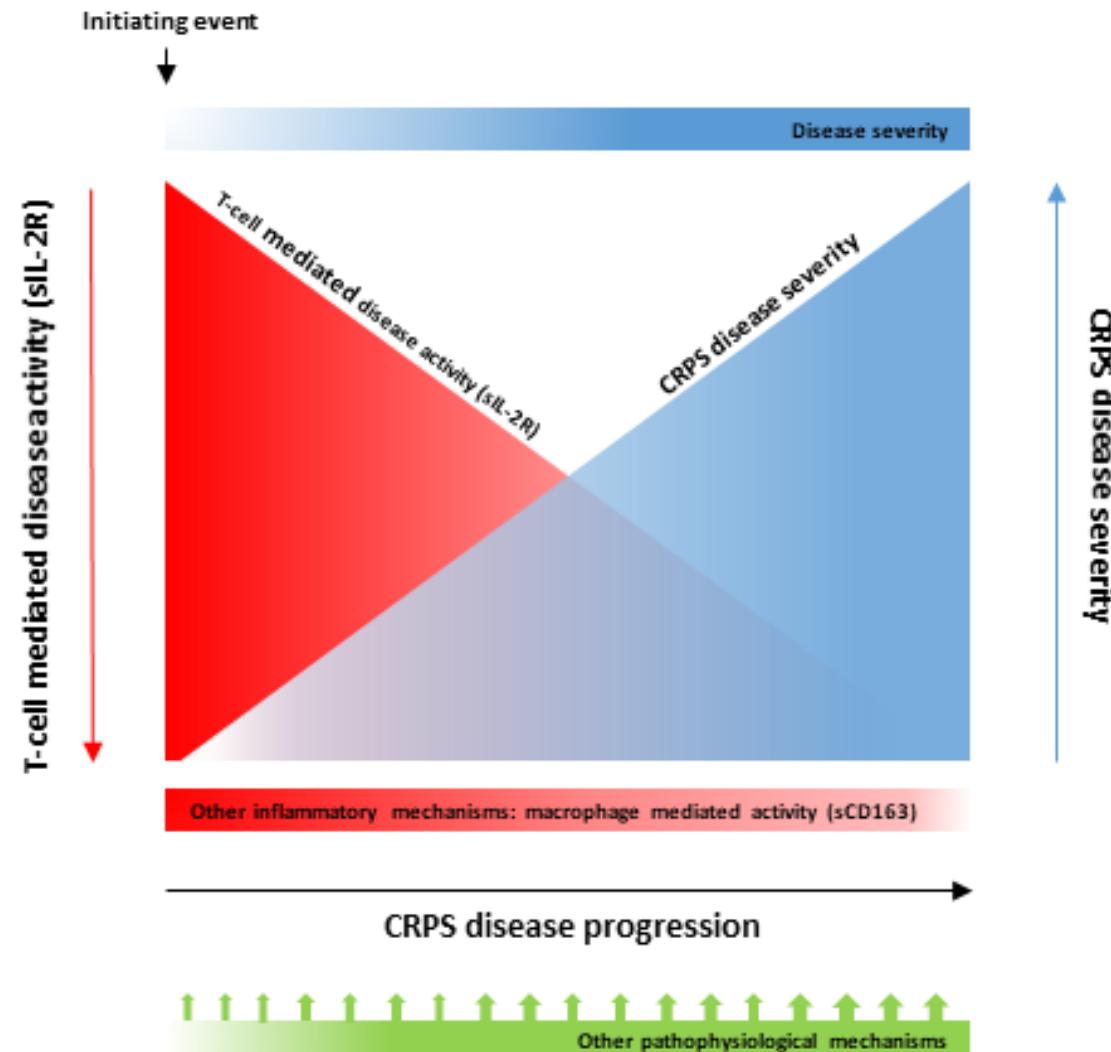


Dystonie



Neuropathische/  
nociplasts he  
pijn

# Verloop van crps-ziekteactiviteit



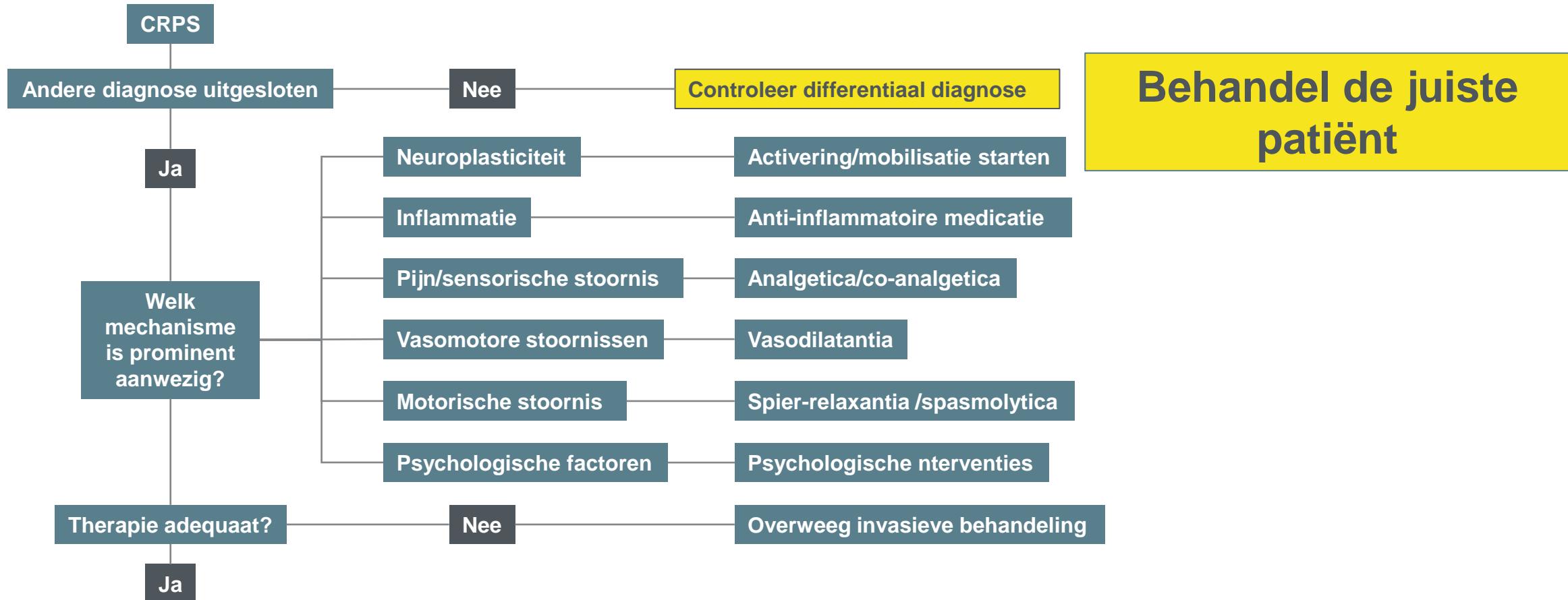
# Aangepaste IASP diagnostische criteria voor CRPS in Valencia

Patiënten die eerder volledig aan de CRPS-criteria voldeden, maar die momenteel CRPS-kenmerken vertonen die onvoldoende zijn om volledig aan de diagnostische criteria te voldoen, moeten worden ingedeeld in:

## **CRPS met remissie van sommige uitingen**

- Een vermindering van het aantal diagnostische CRPS symptomen (zowel anamnestisch als bij lichamelijk onderzoek) vormt niet noodzakelijkerwijs een verbetering

# Wat zijn de overwegingen voor de behandeling?



Adapted from Bharwani et al. 2017

# Wees je bewust van de enorme differentiaal diagnoses bij CRPS

## Neuropathische pijnsyndromen

- Perifere (poly)neuropathie
- Zenuwbeknelling
- Radiculopathie
- Postherpetische neuralgie
- Pijn na een beroerte
- Plexopathie
- Motorneuronziekte

## Vaatziekten

- Trombose
- Acrocyanose
- Atherosclerose
- Ziekte van Raynaud
- Erythromelalgie
- 

## Ontsteking

- Ontsteking NOS
- Infectie van de huid, spier, gewricht of bot
- Seronegatieve artritis
- Reumatologische aandoeningen

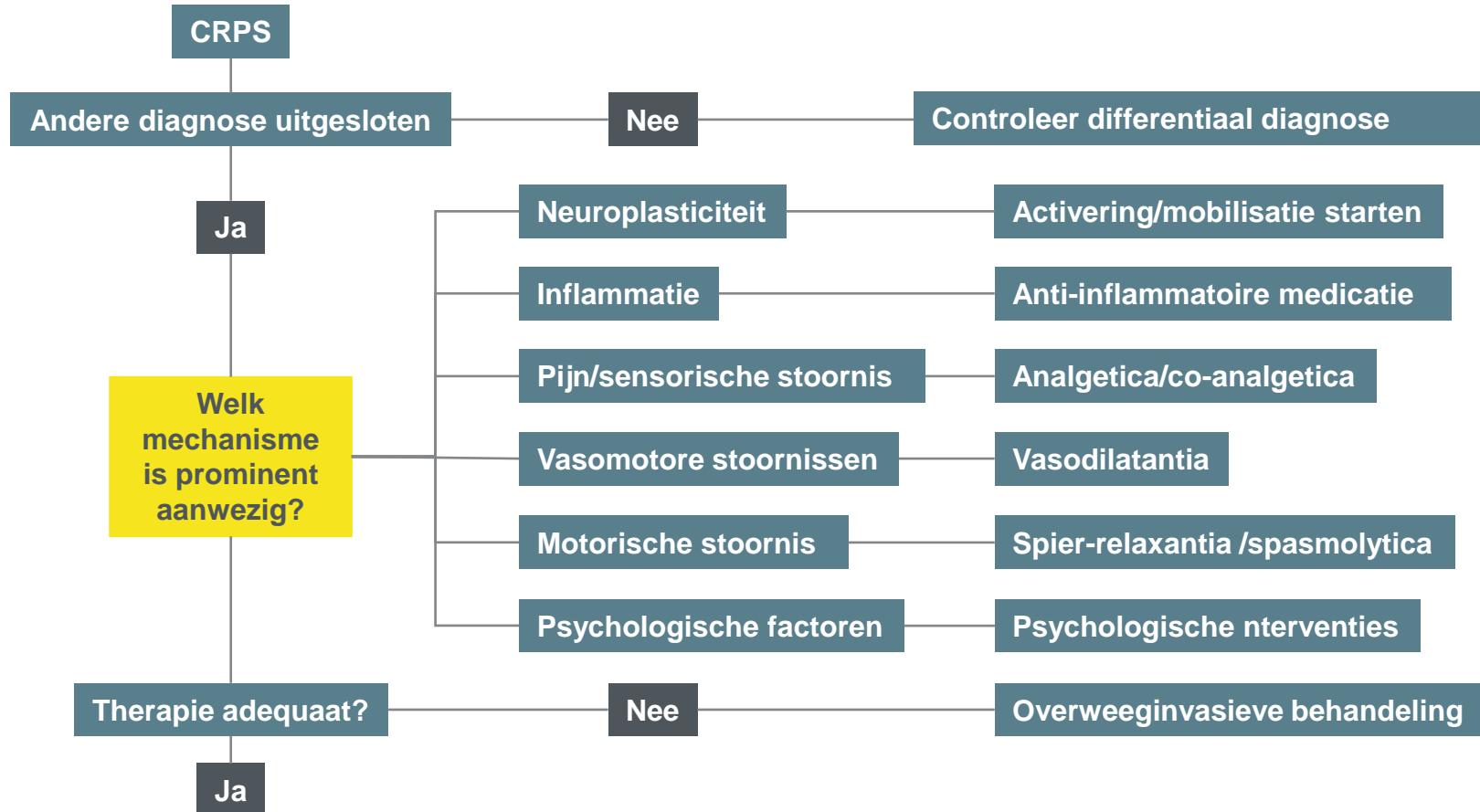
## Myofasciale pijn

- Overmatig gebruik
- Onbruik
- Tenniselleboog
- Repetitive strain injury
- Fibromyalgie

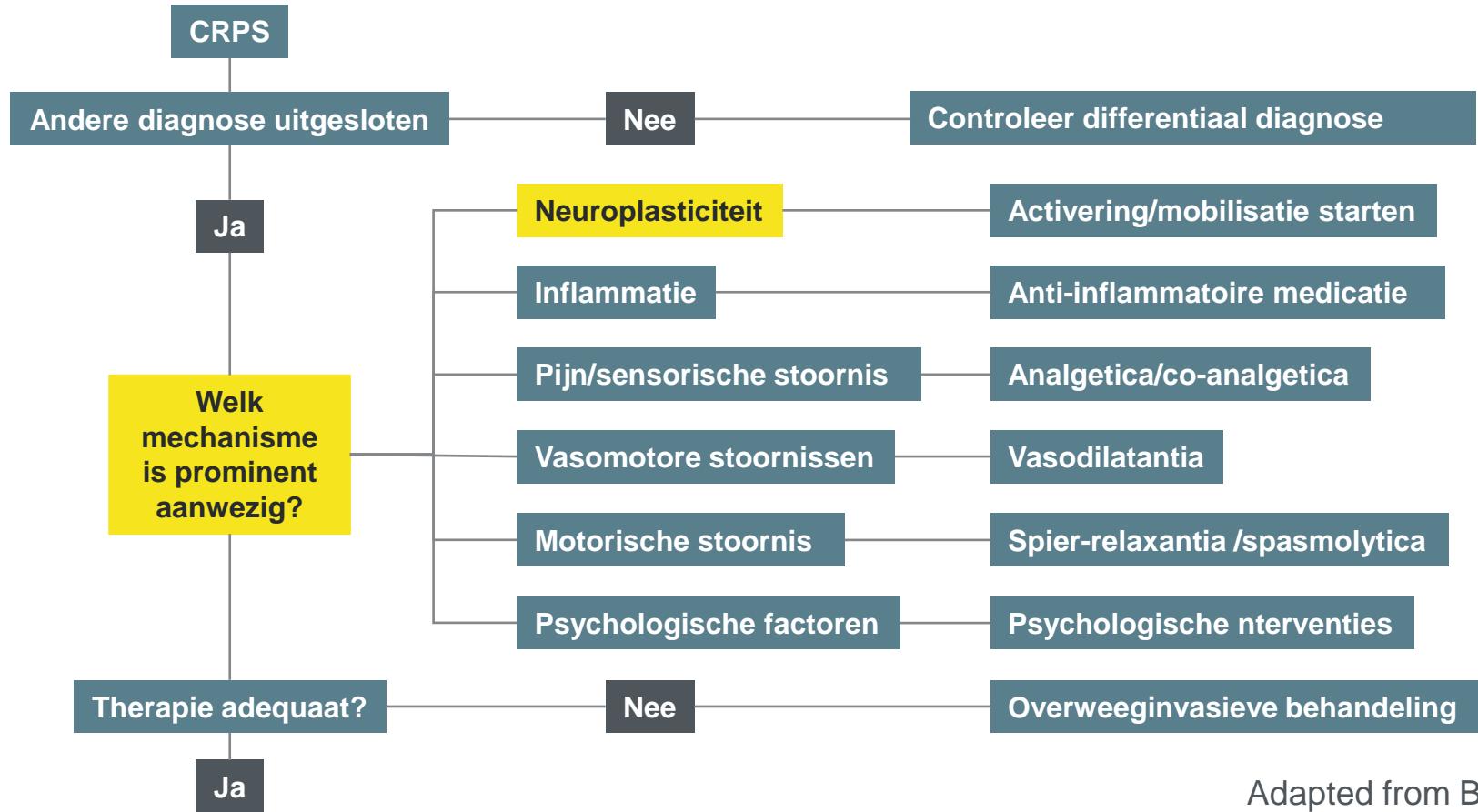
## Psychiatrische ziekten

- Somatoforme pijnstoornis
- Munchausen-syndroom

# Wat zijn de overwegingen voor de behandeling?



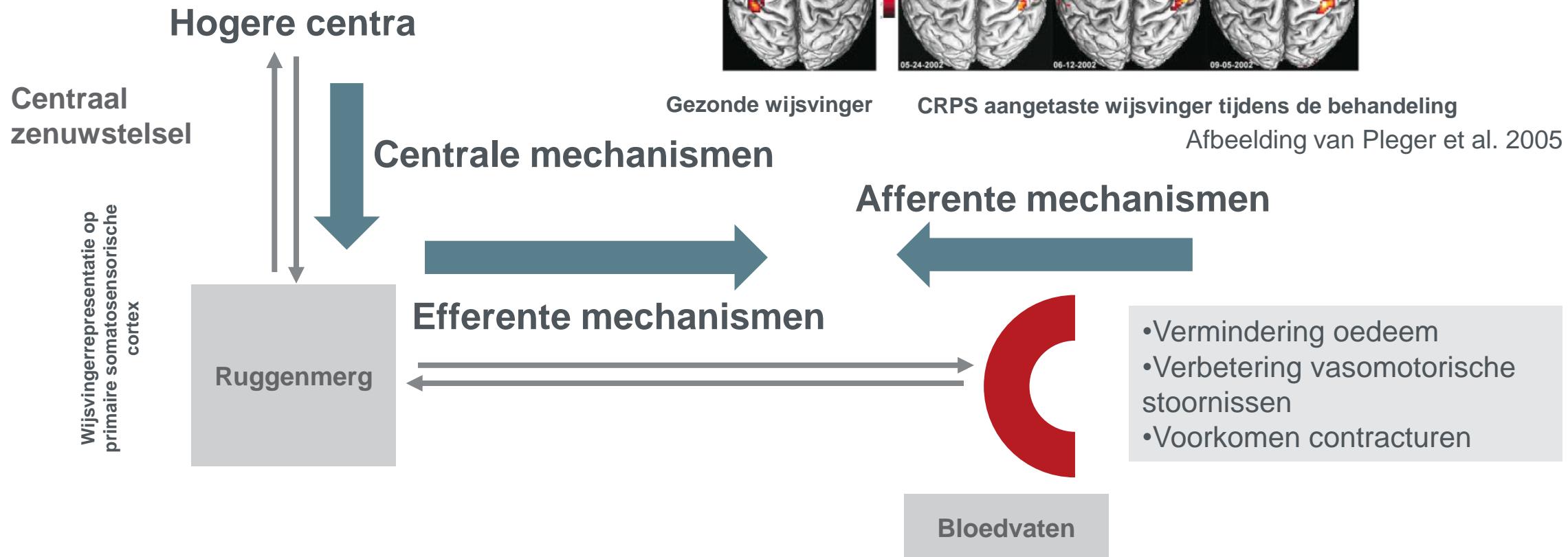
# Wat zijn de overwegingen voor de behandeling?



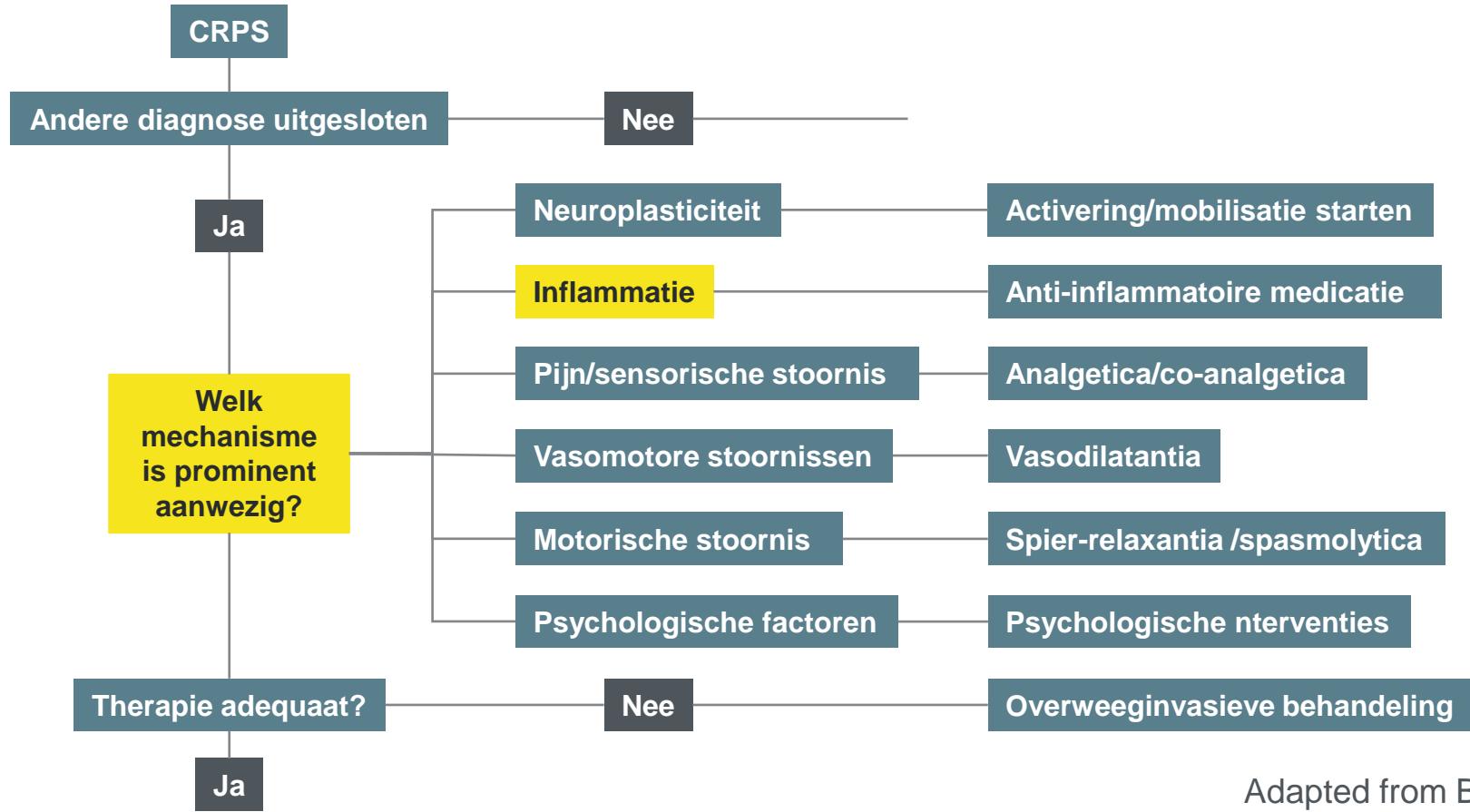
Adapted from Bharwani et al. 2017

# Activatie / Mobilisatie (1)

- Vermindering bewegingsangst
- Vermindering centrale sensibilisatie en corticale reorganisatie

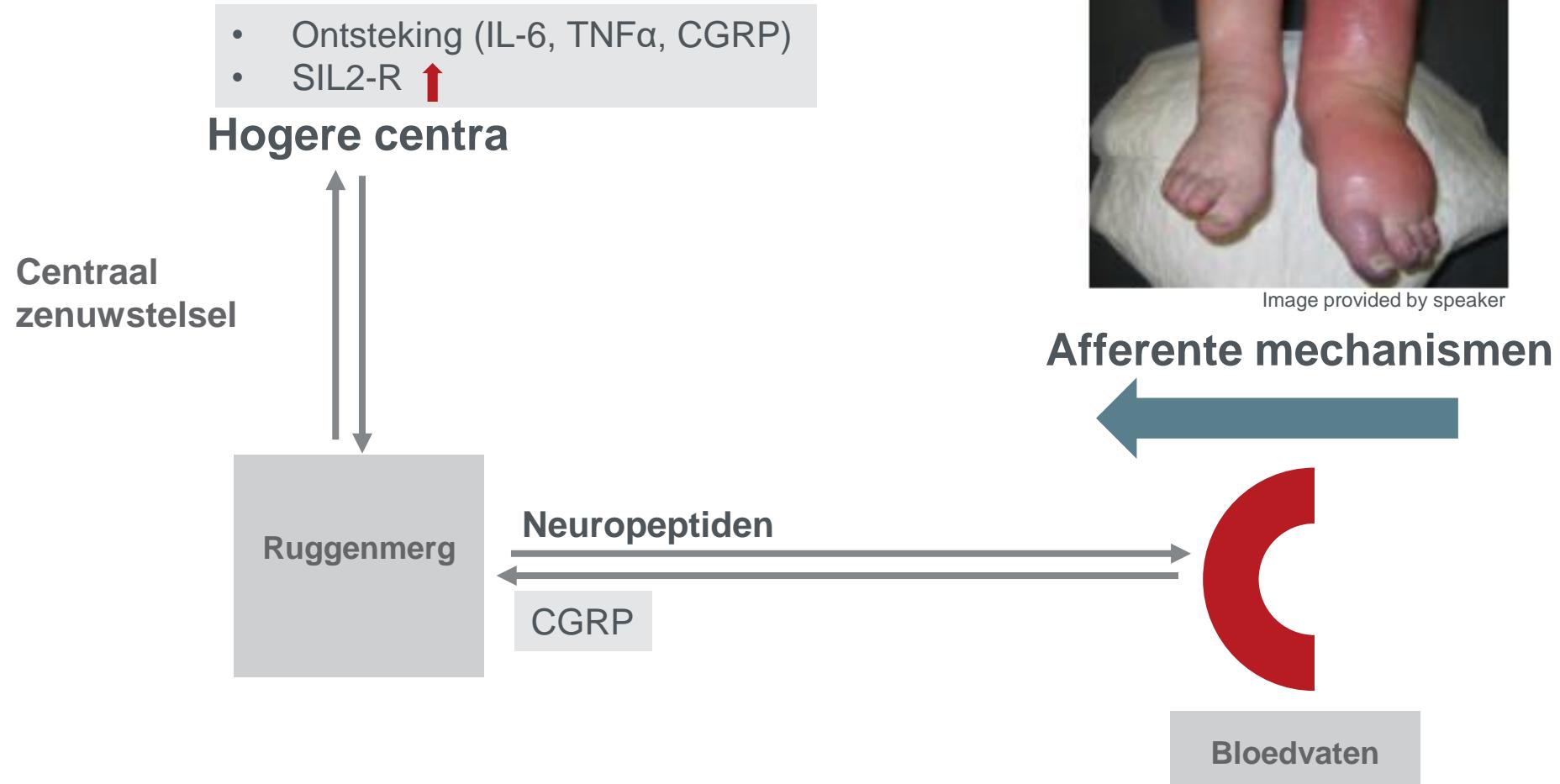


# Wat zijn de overwegingen voor de behandeling?



Adapted from Bharwani et al. 2017

# Ontstekingsremmende geneesmiddelen (corticosteroïden, bifosfonaten, anti-TNF) 1-4

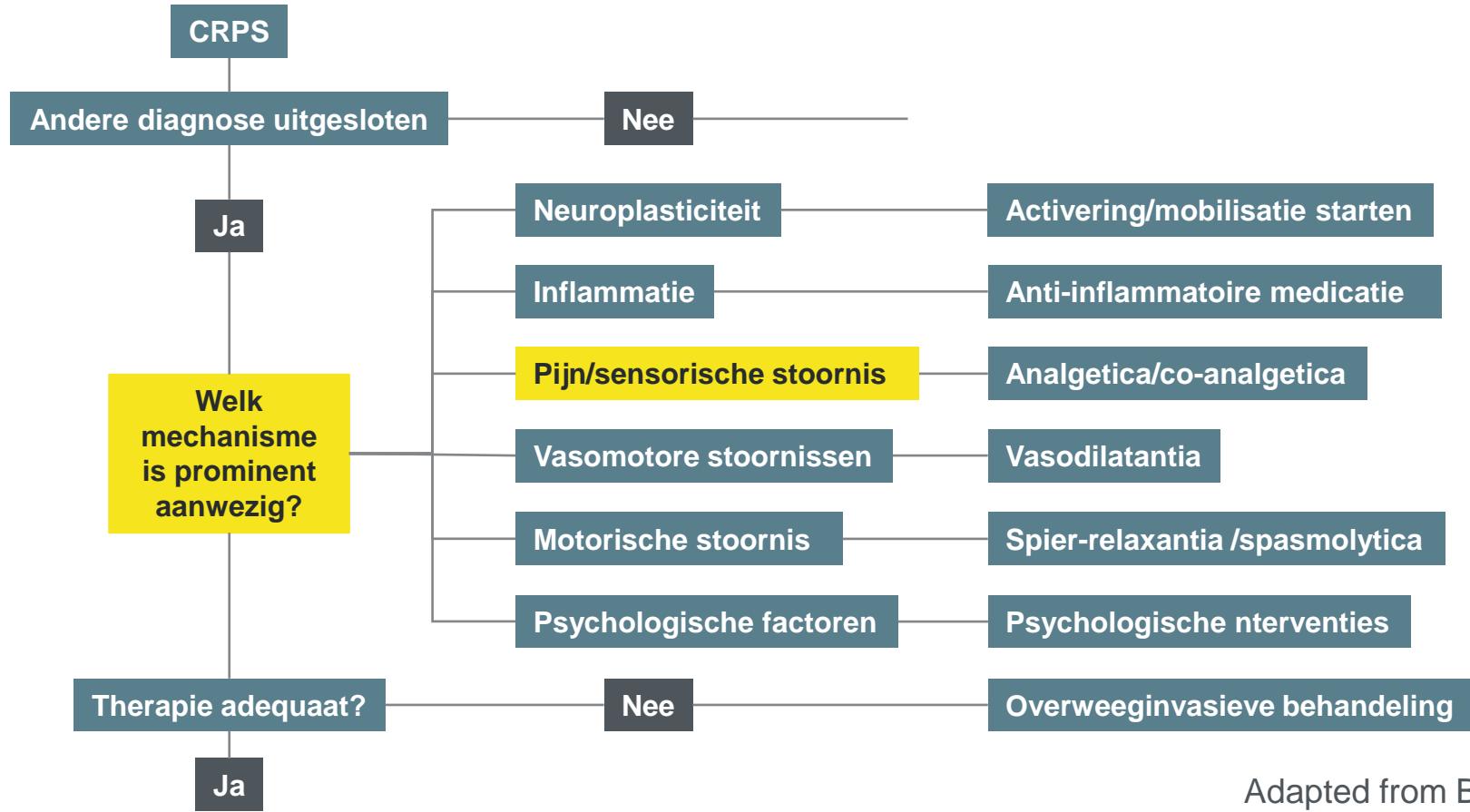


CGRP, calcitonin gene-related peptide; IL-6, interleukin-6; SIL2-R, soluble interleukin-2 receptor; TNF, tumour necrosis factor.

(1) Huygen FJ, et al. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:101-13. (2) Huygen FJ, et al. *Immunol Lett.* 2004;91:147-54. (3) Birklein F, et al. *Neurology.* 2001;57:2179-84.

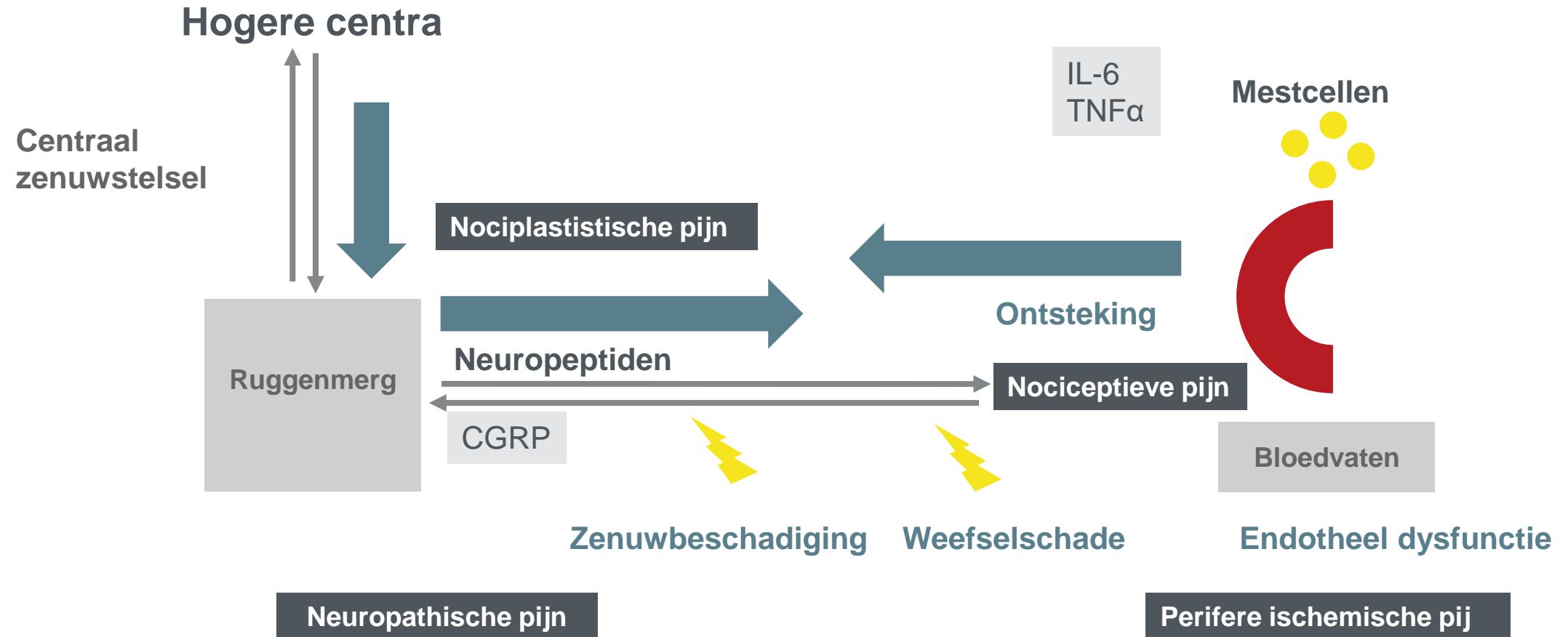
(4) Goebel A. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1739-50.

# Wat zijn de overwegingen voor de behandeling?



Adapted from Bharwani et al. 2017

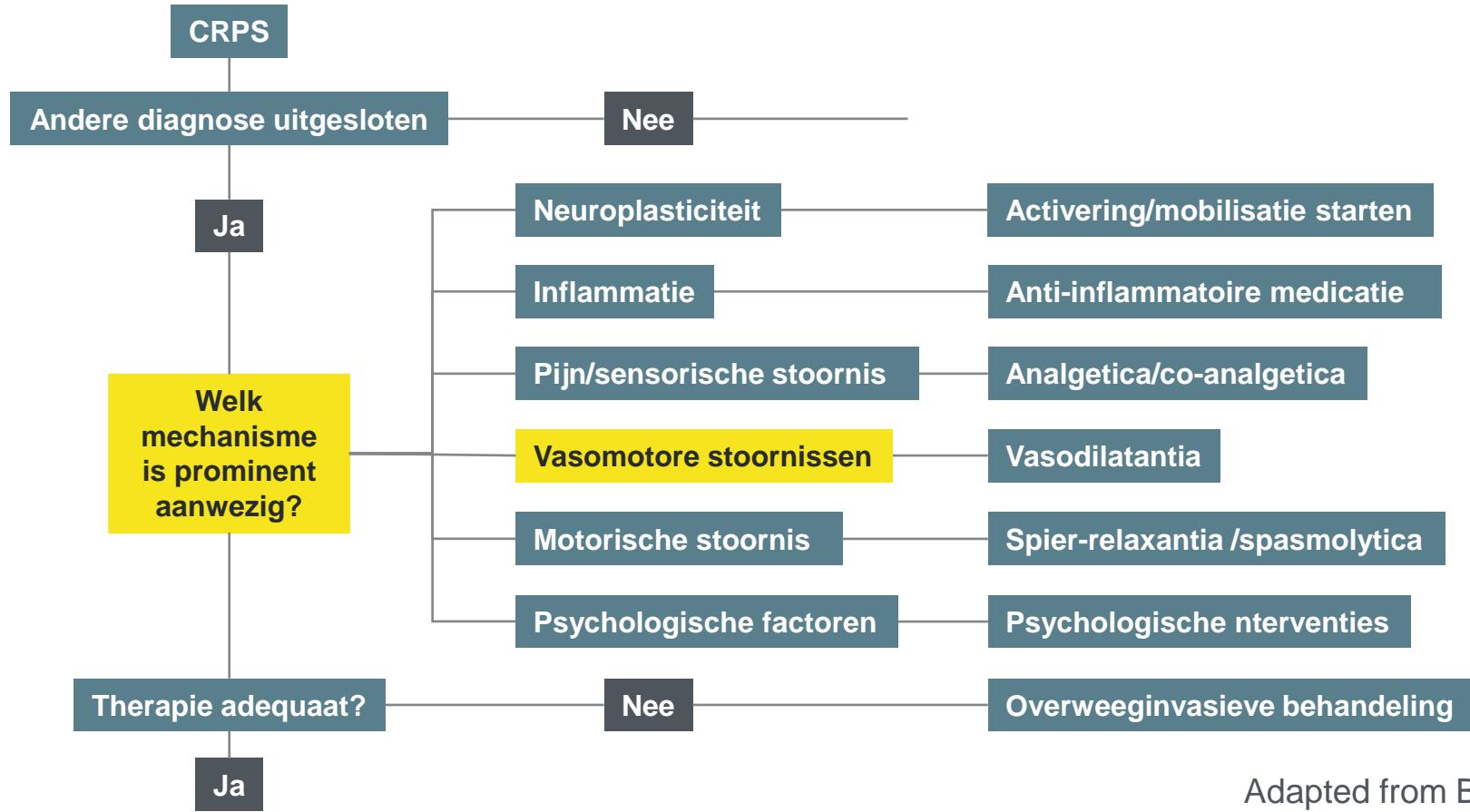
# (Co)-analgetica, Ketamine 1,2



CGRP, calcitonin gene-related peptide; IL-6, interleukin-6; TNF, tumour necrosis factor.

(1) Huygen FJ, et al. *Eur J Pharmacol*. 2001;429:101–13. (2) Mangnus TJ, et al. *Pain Pract*. 2021; doi: 10.1111/papr.13056 [Online ahead of print].

# Wat zijn de overwegingen voor de behandeling?



Adapted from Bharwani et al. 2017

# Vaatverwijders (bijvoorbeeld verapamil, nitro oxide, tadalafil)<sup>1–4</sup>

- Sympathische disfunctie/verhoging receptoren
- Endotheel dysfunctie (NO/ET-1)

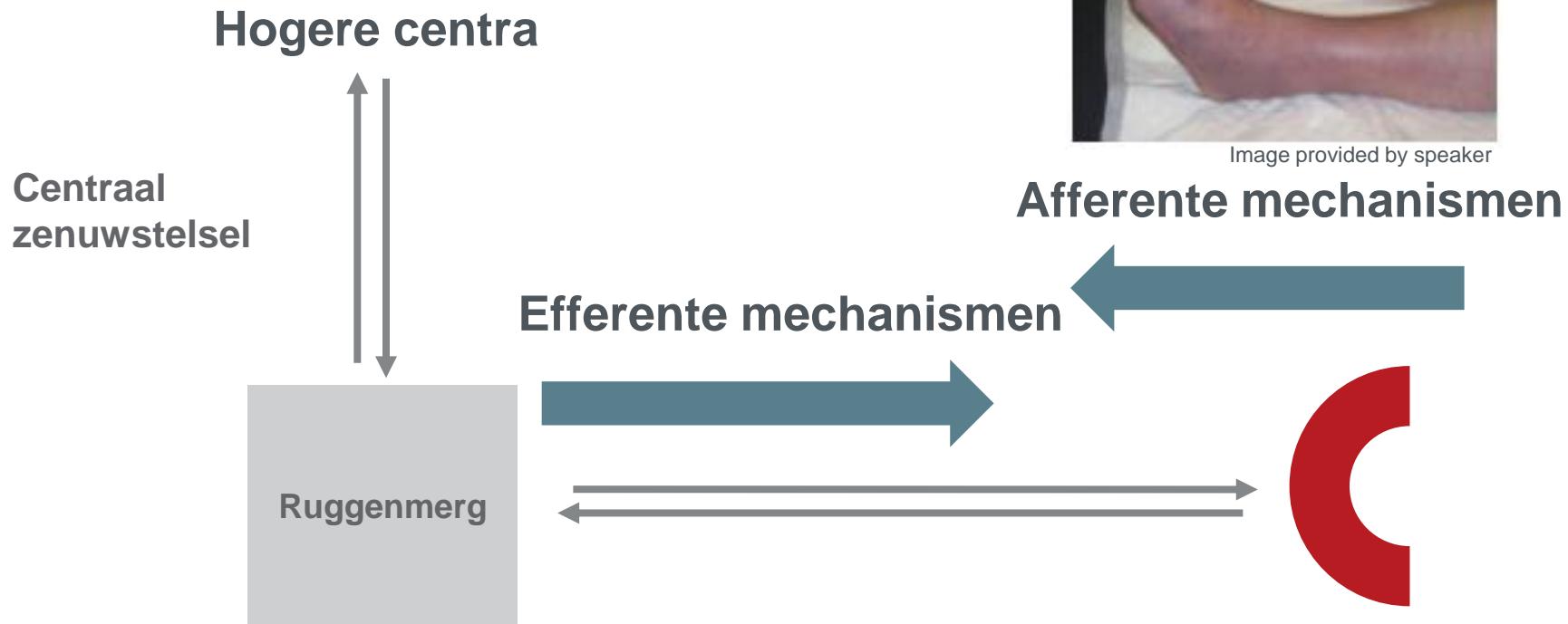


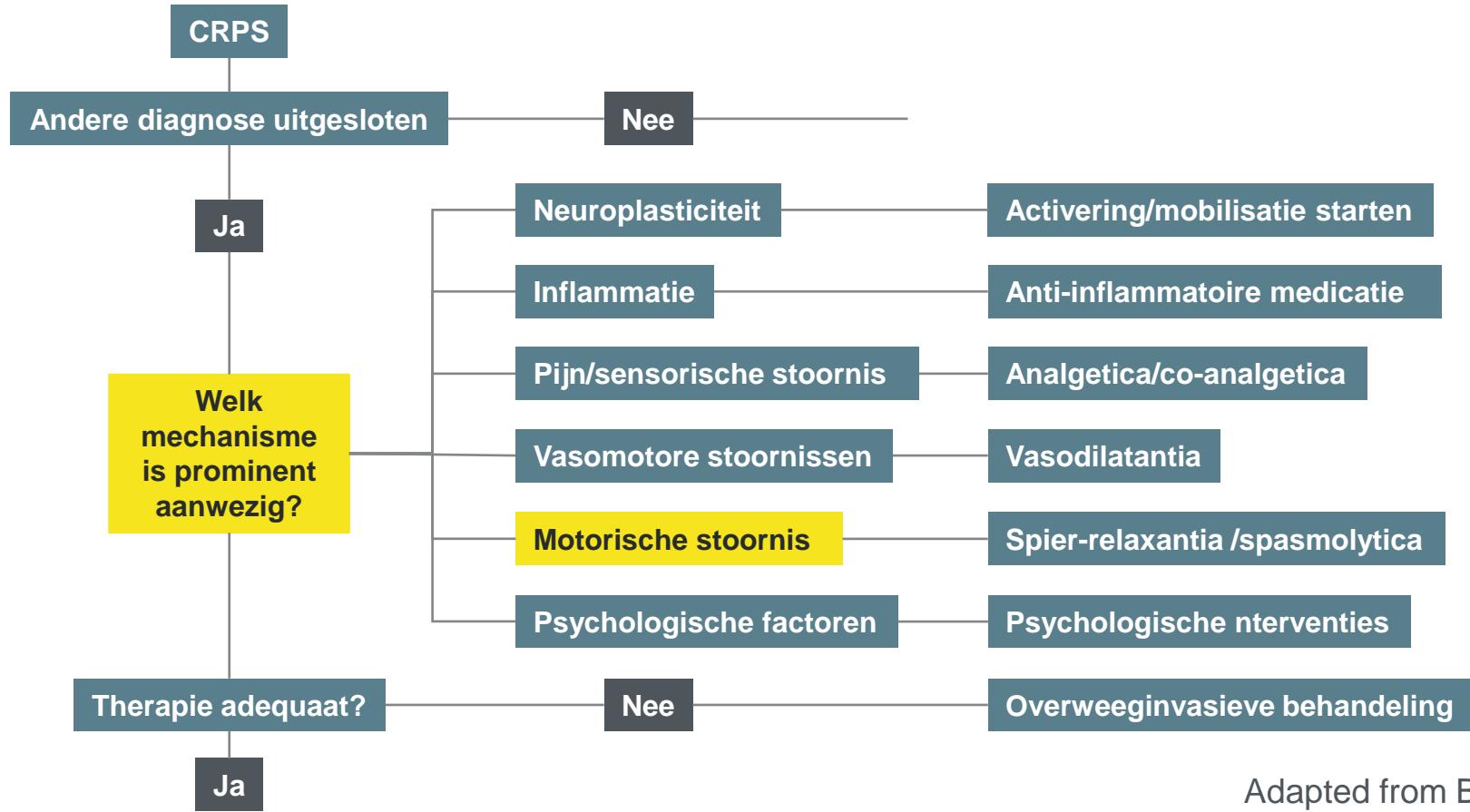
Image provided by speaker

ET-1, endothelin-1; NO, nitric oxide.

(1) Huygen FJ, et al. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:101–13. (2) Wasner G, et al. *Spinal Cord.* 2003;41:61–75.

(3) Drummond PD. *Int J Low Extrem Wounds.* 2004;3:35–42. (4) Groeneweg GJ, et al. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2006;7:91.

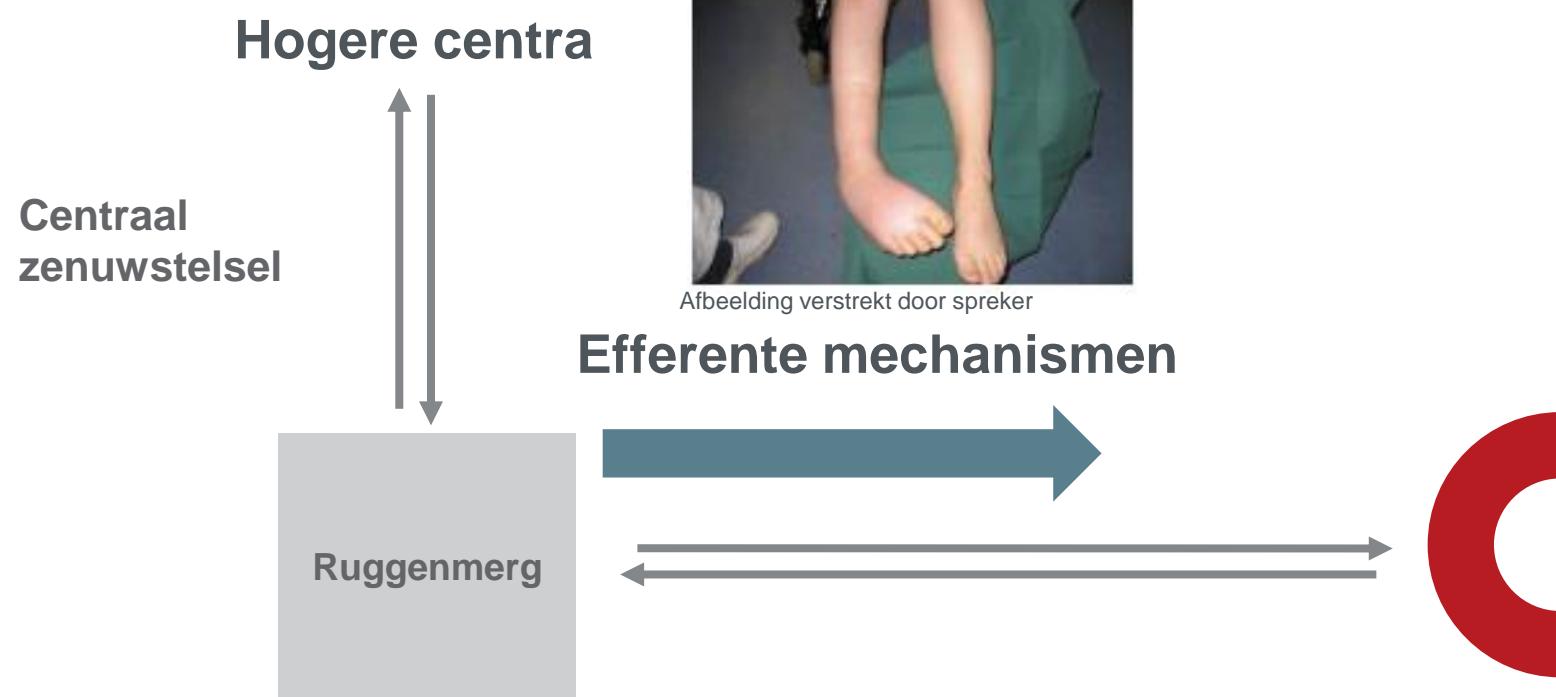
# Wat zijn de overwegingen voor de behandeling?



Adapted from Bharwani et al. 2017

# Spasmolytica (bijvoorbeeld clonazepam, baclofen, botuline toxine)<sup>1,2</sup>

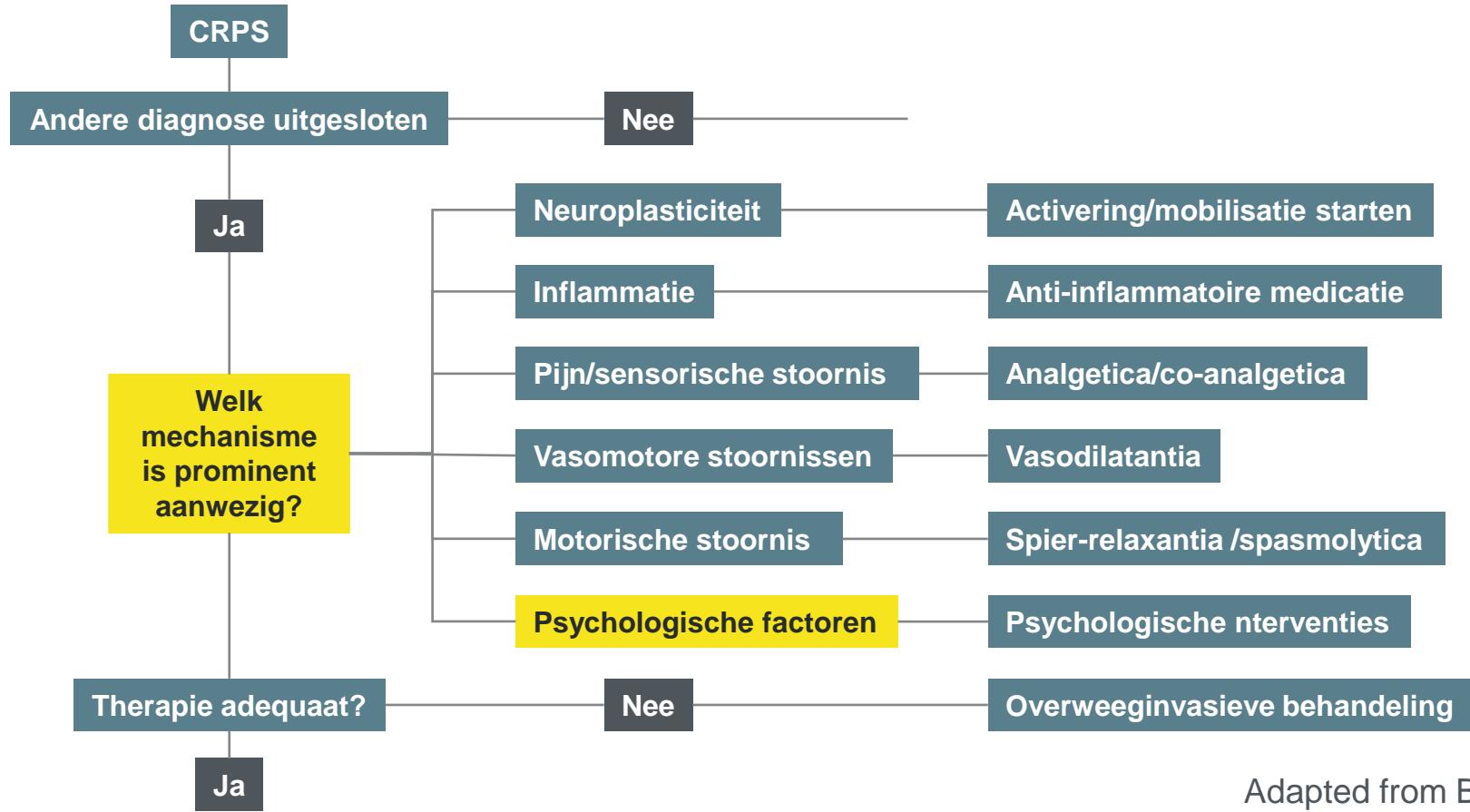
- Motorische storingen (GABA)



GABA, gamma-aminobutyric acid.

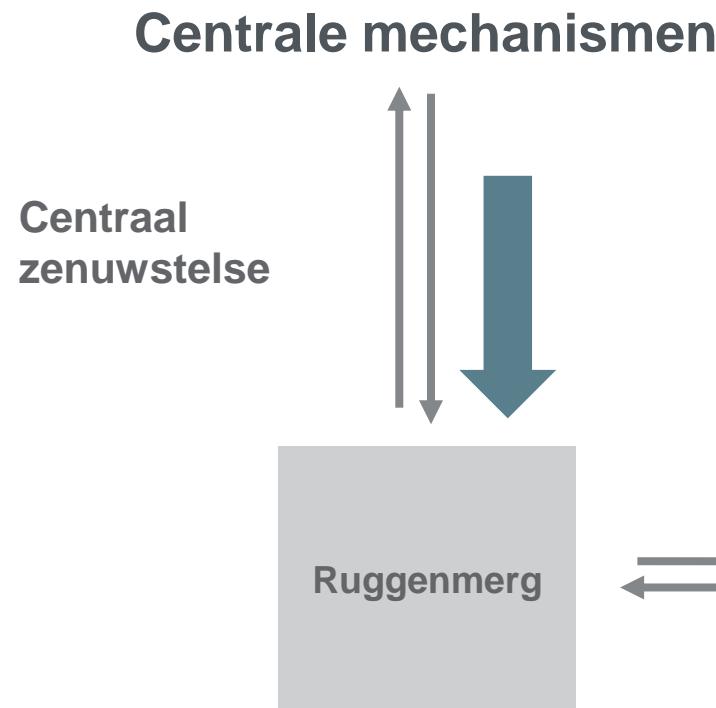
(1) Huygen FJ, et al. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:101–13. (2) van Rijn MA, et al. *Pain.* 2007;130:287–93.

# Wat zijn de overwegingen voor de behandeling?



Adapted from Bharwani et al. 2017

# Psychologische begeleiding<sup>1,2</sup>



- Psychologische factoren
- Oorzaak versus gevolg

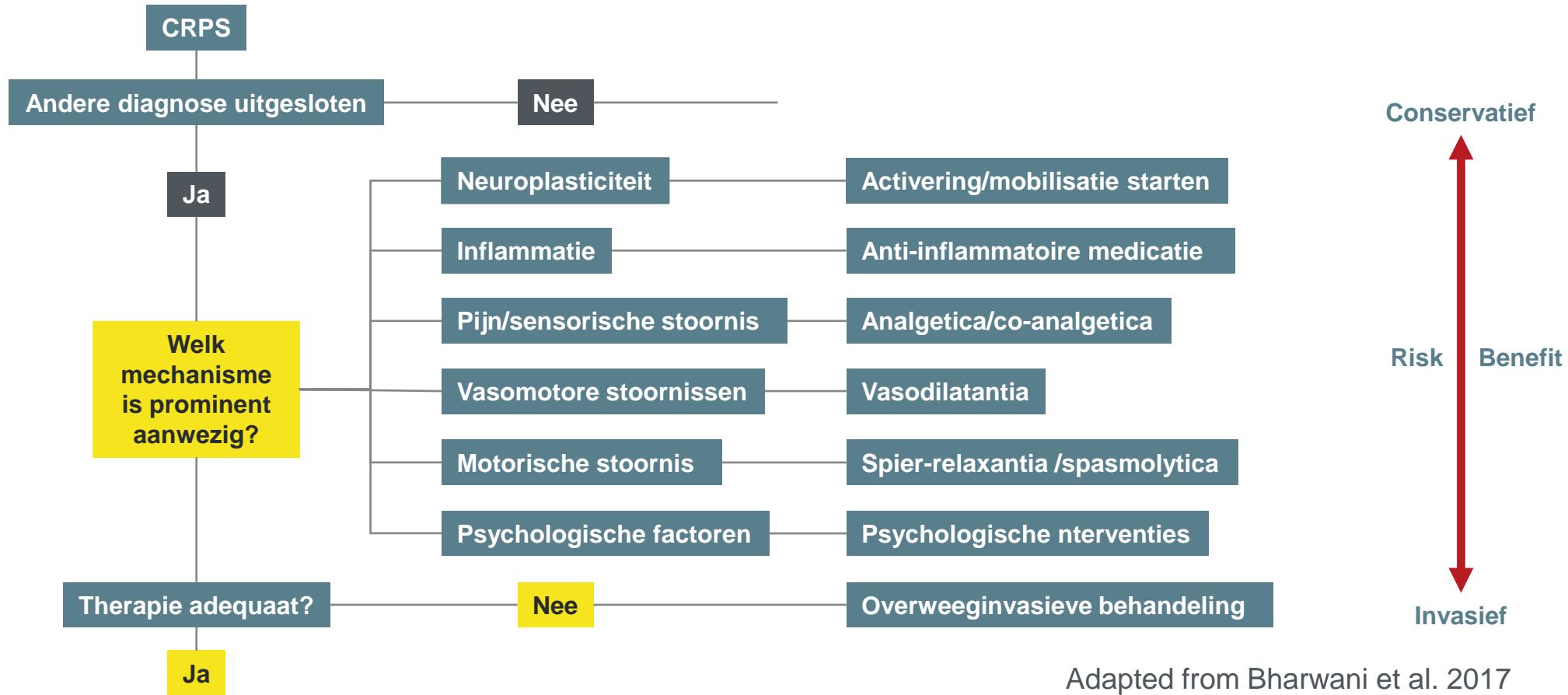


Wijzijnmind.bl



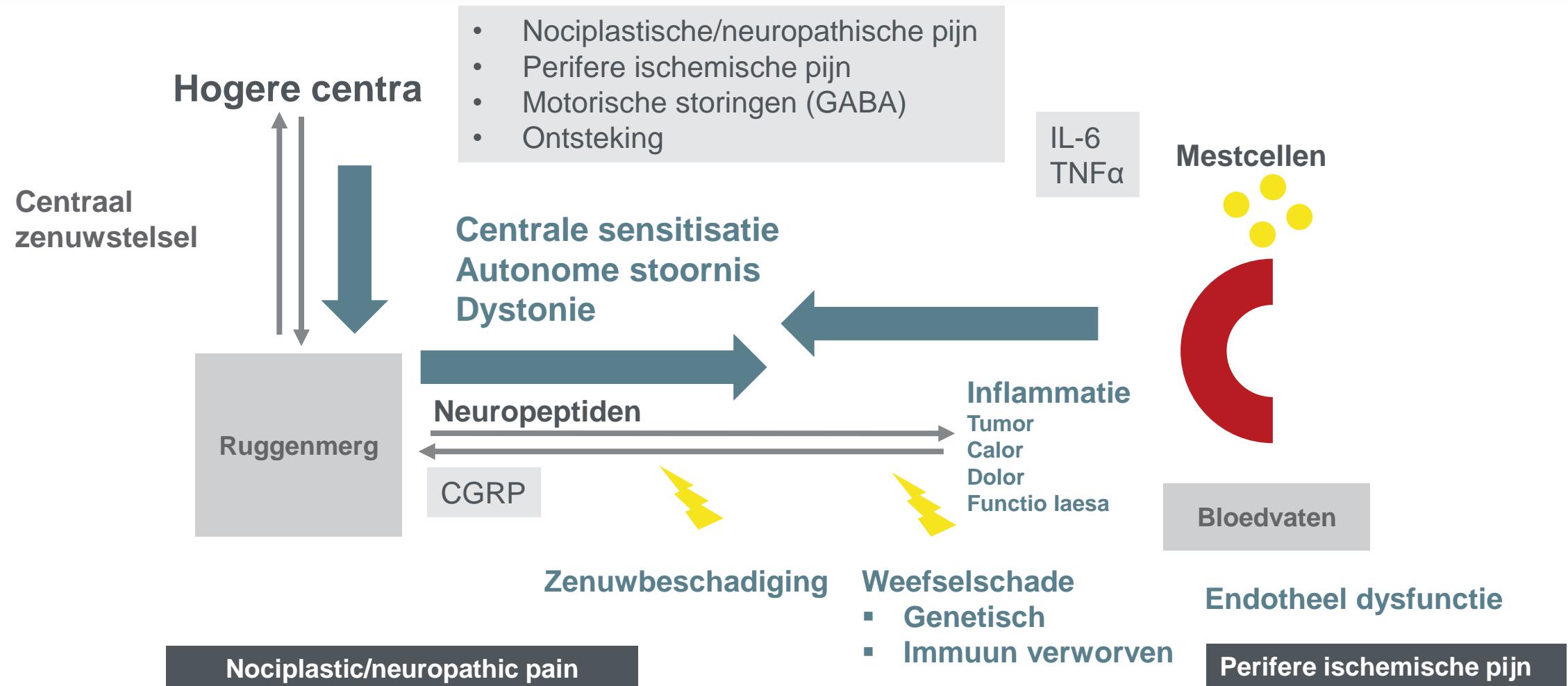
Bloedvaten

# Wat zijn de overwegingen voor de behandeling?



Adapted from Bharwani et al. 2017

# Invasieve behandeling (bijv. sympathisch blok, ruggenmerg of dorsale wortel ganglionstimulatie, intrathecale Baclofen)<sup>1–3</sup>



CGRP, calcitonin gene-related peptide; IL-6, interleukin-6; TNF, tumour necrosis factor.

(1) Huygen FJ, et al. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:101–13. (2) Kemler MA, et al. *N Engl J Med.* 2000;343:618–24. (3) Deer TR, et al. *Pain.* 2017;158:669–81.

# Take-home message

Drugs (2022) 82:511–531  
<https://doi.org/10.1007/s40265-022-01685-4>

REVIEW ARTICLE



## From a Symptom-Based to a Mechanism-Based Pharmacotherapeutic Treatment in Complex Regional Pain Syndrome

Thomas J. P. Mangnus<sup>1</sup> · Krishna D. Bharwani<sup>1</sup> · Maaike Dirckx<sup>1</sup> · Frank J. P. M. Huygen<sup>1</sup>

- CRPS is een multi-mechanisme ziekte (auto-ontsteking versus restschade)
- Fenotypering is belangrijk voor gepersonaliseerde behandeling

# Dank u voor uw aandacht



Nieuw depot Museum Boymans van Beuningen Rotterdam, buur van Eramusmc Rotterdam