

Effect en evidentie van GMI of PEPT op pijn en functie bij volwassenen met CRPS type 1

Samenvatting

Achtergrond: Jaarlijks lopen ongeveer 8000 mensen in Nederland het Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1 (CRPS1) op na een letsel zonder zenuw schade. De klachten hierbij zijn verre van congruent met het doorgemaakte trauma. 80% Van de patiënten geneest spontaan; de overige 20% blijkt slecht te reageren op de gangbare behandeling. Er is weinig consensus over de etiologie, de diagnostiek en over het behandelbeleid van patiënten met CRPS-1. Graded Motor Imagery (GMI) en Pain Exposure Physical Therapy (PEPT) zijn 2 zuiver fysiotherapeutische behandelingen. Deze therapieën zijn ontstaan vanuit 2 verschillende visies op de etiologie; PEPT vanuit de visie van een ontregeld pijnmodulerend systeem, GMI vanuit de visie van corticale reorganisatie.

Vraagstelling: Wat is het verschil in effect en in evidentie van het toepassen van GMI of PEPT op pijn en functie bij volwassenen met CRPS type 1?

Methode: Er is gezocht naar artikelen m.b.t. GMI of PEPT bij volwassenen met CRPS1 via de online databanken van Pubmed, Medline, CINAHL, Cochrane Library en Google Scholar. De artikelen zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit middels de PEDro-lijst of middels de 'Three minute critical appraisal of a case series'.

Resultaten: 7 Studies werden geïncludeerd. 4 Van deze 7 artikelen betroffen GMI; 3 RCT's en 1 case-serie. De overige 3 artikelen betroffen PEPT; 2 case series en 1 single case-study. De methodologische kwaliteit was afhankelijk van het type studie, waarbij de RCT's kwalitatief hoger scoorden.

GMI vermindert de pijn en verbetert de functie van het aangedane ledemaat bij volwassenen met CRPS1 (>6 maanden). De volgorde waarin de aspecten van de therapie uitgevoerd worden is van groot belang, evenals het houden aan het protocol.

PEPT is een veilig behandelmethodes gebleken voor volwassenen met CRPS1 (>3 maanden). De resultaten zijn veelbelovend qua effectiviteit m.b.t. pijn en functie. Het wachten is nu op het uitkomen van de RCT, deze is in ontwikkeling.

De geïncludeerde studies waren heterogeen in met name de uitkomstmaten, de duur van de aandoening en de uitvoering van de therapie.

Conclusie:

Zowel GMI (niveau 2 bewijs) als PEPT (niveau 3 bewijs) lijken effectief te zijn m.b.t. pijn en functie bij volwassen met CRPS1. Vanwege methodologische tekortkomingen van de geïncludeerde literatuur is er tussen deze 2 behandelvormen echter geen verschil te maken in effectiviteit.◇

Trefwoorden: Complex Regional Pain Syndrome, Physical therapy, Graded Motor Imagery, Pain Exposure Physical Therapy

Inleiding

Jaarlijks lopen ongeveer 8000 mensen in Nederland het Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1 (CRPS1) op na een letsel zonder zenuw schade. 80 % van hen geneest spontaan; van de overige 20% blijken de meesten slecht te reageren op de gangbare behandelingen. Een deel van de patiënten krijgt ernstige tot zeer ernstige chronische pijnklachten.

Van de 8000 personen in Nederland die CRPS1 krijgen zijn de meesten in de leeftijd tussen de 45-60 jaar. De verhouding man staat tot vrouw is 1:2.¹

Het klachtenbeeld van CRPS1 is zeer divers. Er is sprake van een autonome, sensibele en motorische stoornis. Zeker in de eerste fase van CRPS1 treden er symptomen prominent op de voorgrond die duiden op een heftige weefselreactie. De symptomen zijn aanwezig in een gebied ruimer dan en meestal distaal van het primaire letsel. Het pijnniveau bij CRPS1 kan sterk variëren; gedurende de dag en nacht, na inspanning of met temperatuurswisselingen.²

De International Association for The Study of Pain (IASP) heeft een definitie opgesteld voor

CRPS1 die ook gehanteerd wordt in de CBO-richtlijn. Deze is opgenomen in bijlage 1³ Ook heeft zij bepaald dat de naamgeving CRPS1 gebruikt moet worden, in plaats van Sudeck's dystrofie, sympatische reflexdystrofie e.a.¹

Volgens de CBO-richtlijn dient de klinisch diagnose van CRPS1 te geschieden aan de hand van de criteria volgens Veldman et al of volgens de Bruehl/IASP. De criteria volgens de Bruehl/IASP zijn weergegeven in bijlage 2. Onderzoek heeft uitgewezen dat aanvullende diagnostiek zoals röntgenfoto's of een botscan onvoldoende diagnostische waarde heeft.¹

Over de etiologie van CRPS1, lopen de meningen uiteen. Er zijn verschillende theorieën, o.a. ontstekingsreactie, ontregeld pijnmodulerend systeem, psychische component (conversie), disuse (mede iatrogen) of corticale reorganisatie. De meeste behandelingen zijn gebaseerd op de assumptie dat een ontsteking de oorzaak is. Een scala aan medicijnen wordt gebruikt, o.a. vaatverwijders, pijnstillers en prednison.⁴

In 2006 bracht het CBO een richtlijn uit m.b.t. de behandeling van CRPS. Ondertussen zijn er al weer tal van nieuwe behandelmethoden 'op de markt'. Deze zijn veelal niet opgenomen in de richtlijn, maar worden wel toegepast. Dit zorgt voor verwarring bij deze toch al onbegrepen aandoening. Daly AE et al. heeft in 2009 geprobeerd deze verwarring gedeeltelijk weg te nemen. Hij deed systematisch literatuuronderzoek om de evidentie en effecten van fysiotherapie bij volwassenen met CRPS1 te evalueren. Hij concludeerde dat Graded Motor Imagery (GMI) gebruikt zou moeten worden om de pijn te bestrijden bij volwassenen met CRPS1. In genoemde ST wordt beweerd dat er nog niet voldoende evidentie is voor stress-loading (o.a. pept) bij CRPS-1.⁵

Aanleiding voor dit literatuuronderzoek is het ontbreken van een duidelijke richtlijn m.b.t. het fysiotherapeutische handelen bij patiënten met CRPS1. 2 Zuivere, 'nieuwe' fysiotherapeutische interventies werden in een vergelijkend onderzoek geïncludeerd om het effect en de evidentie hiervan kritisch te onderzoeken, te evalueren en te vergelijken. Deze fysiotherapeutische interventies zijn Graded Motor Imagery (GMI) en Pain Exposure Physical Therapy (PEPT).

De vraagstelling van deze literatuurstudie is: wat is het verschil in effect en in evidentie van

het toepassen van GMI of PEPT op pijn en functie bij volwassenen met CRPS type 1?

Methode

Voor de beantwoording van genoemde vraagstelling werd gebruik gemaakt van de systematische methode voor literatuuronderzoek. Er werd gezocht naar effect en evidentie van het toepassen van GMI of van PEPT bij volwassenen op het niveau van de pijn en functie.

Literatuurverzameling

Bij de zoektocht naar literatuur werden zowel Randomized Controlled Trials (RCT), Clinical Controlled Trials (CCT), Case-series en single-case studies geïncludeerd. Er is gekozen om ook artikelen met een lagere evidentie te includeren, vanwege het gebrek aan kwalitatief goede onderzoeken.

De zoekstrategie werd uitgevoerd in de elektronische databanken: Pubmed, Medline, CINAHL, Cochrane Library en Google Scholar. Hierbij werden de volgende trefwoorden in verschillende samenstellingen gebruikt: Physical Therapy Speciality, Physical Therapy Modalities, Complex Regional Pain Syndromes, Reflex Sympathetic Dystrophy, Causalgia, Pain Exposure Physical Therapy, Implosive therapies, Pain Measurement, Exposure therapies, Imagery, GMI en Graded Motor Imagery.

Er is gebruik gemaakt van een mix van MESH-terms en textwords.

Een systematische zoekstrategie werd bemoeilijkt doordat er geen eenduidige MESH-terminen waren voor GMI en PEPT.

Selectiemethode van de resultaten van de zoekacties

De auteur heeft gekozen voor meerdere screeningsronden (van breed, naar steeds specifieker). Dit met de bedoeling geen literatuur te missen, en een zo volledig mogelijk antwoord te geven op de genoemde onderzoeksvraag.

In de eerste zoekactie werd alle literatuur rondom CRPS1 en zuiver fysiotherapeutische behandelmethoden geïncludeerd (geen combinatie met medische behandeling). Inclusiecriteria 1, 2 en 3 werden hierop toegepast, aangegeven d.m.v. limits. Alle hieruit voortkomende artikelen werden geïncludeerd in screeningsronde 2, waarbij de auteur de titels en abstracts getoetst heeft op inclusiecriteria 4, 5 en 6. Bij twijfel over het voldoen aan de gestelde inclusiecriteria

Legenda

Items

1. Zijn de in- en exclusiecriteria duidelijk beschreven?
2. Zijn de patiënten random toegewezen aan de groepen?
3. In de blinderingsprocedure van de randomisatie gewaarborgd (concealed allocation)?
4. Zijn de groepen wat betreft de belangrijkste prognostische indicatoren vergelijkbaar?
5. Zijn de patiënten geblindeerd?
6. Zijn de therapeuten geblindeerd?
7. Zijn de beoordelaars geblindeerd voor ten minste 1 primaire uitkomstmaat?
8. Wordt er ten minste 1 primaire uitkomstmaat gemeten bij >85% van de geïncludeerde patiënten?
9. Ontvingen alle patiënten de toegewezen experimentele of controlebehandeling of is er een intention-to-treat analyse uitgevoerd?
10. Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat de statistische vergelijkbaarheid tussen de groepen gerapporteerd?
11. Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat zowel puntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd?

PEDRO score classificatie:

- 9-10 punten zeer goed
- 6-8 punten Goed
- 4-5 punten redelijk
- 0-3 punten slecht

Studies	Items											Score	Mate/ Niveau van bewijs	Figuur 1, de scores van de geïdentificeerde studies op de methodologische kwaliteit volgens de PEDro-lijst.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			
Moseley GL (score conform database) (2004)	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	7/10	B/2	
Moseley GL (score conform database) (2005)	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	6/10	B/2	
Moseley GL (score conform database) (2006)	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	5/10	B/2	

werden de artikelen meegenomen naar screeningsronde 3. In deze ronde werd de fulltekst versie gelezen, en wederom getoetst aan alle opgestelde criteria.

Aanvullend op deze systematische zoektocht, zijn de overgebleven artikelen uit screeningsronde 3 gescreend op relevante referenties.

Er werd gebruik gemaakt van de volgende inclusiecriteria:

1. Onderzoekspopulatie moet bestaan uit volwassenen, >19 jaar;
2. Literatuur niet ouder dan 10 jaar;
3. Er moet een full-text versie beschikbaar zijn;
4. Er moet primair gebruik zijn gemaakt van PEPT of GMI als behandelwijze, dit moet ook als dusdanig genoemd worden;

5. De uitkomstmaten pijn en functie moeten ten minste genoemd worden;
6. CRPS1 moet ten minste vastgesteld zijn d.m.v. de Bruehl/IASP criteria.

Beoordeling van de methodologische kwaliteit
Om structuur te bieden aan de beoordeling van de gevonden artikelen is er gebruik gemaakt van beoordelingslijsten.

Voor de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de gerandomiseerde studies werd gebruik gemaakt van de Physiotherapy Evidence Database-score (PEDro-score). De auteur heeft voor de PEDro score gekozen omdat deze internationale bekendheid geniet en voor de meeste studies via het internet verifieerbaar is. Moeilijkheid is wel dat de items 5 en 6 praktisch bijna niet te realiseren zijn bij geïncludeerde studies; de maximale score kan bij voorbaat al niet gehaald worden.

	Studies	Items								Score	Mate/ Niveau van bewijs
Legenda Items: 1. Clear Study objective/question 2. Well-defined study protocol 3. Explicit inclusion and exclusion criteria for study participants 4. Specified time interval for patient recruitment 5. Consecutive patient enrollment 6. Clinically relevant outcomes 7. Prospective outcome data collection 8. High follow-up rate		1	2	3	4	5	6	7	8		
	EK JW et al	1	1	1	0	1	1	1	1	7/8	C/3
	Van de Meent H et al	1	1	1	0	1	1	1	1	7/8	C/3
	Spijker M et al	1	0	0	0	0	1	1	1	4/8	C/3
	Johnson S et al	1	1	1	1	1	0	1	0	6/8	C3

Figuur 2, de scores van de geïdentificeerde studies op de methodologische kwaliteit volgens de Chan.

De PEDro-score bevat 11 items, welke zijn weergegeven in de figuur 1. Van deze 11 items beoordelen 10 items de interne en/of statistische validiteit. Van deze 10 items (genummerd 2 tot en met 11) wordt een somscore vastgesteld door het aantal positief scorende items bij elkaar op te tellen. Een item dat in een studie niet wordt gerapporteerd, krijgt score 0. Het item krijgt 1 punt als de vraag met ‘ja’ kan worden beantwoord. De range van de score loopt daarmee uiteen van 0-10 punten. De externe validiteit (item 1) wordt niet in de somscore meegenomen. Dit item wordt als positief beoordeeld indien een opsomming van de in- en exclusiecriteria en de herkomst van de deelnemende personen patiënten zijn omschreven. De classificatie van methodologische kwaliteit is weergegeven in figuur 1.^{6 7}

Voor de beoordeling van de case-series en de single case-studies werd gebruik gemaakt van de ‘Three-Minute Checklist’ van Chan⁸ (figuur 2). Dit is een checklist opgesteld voor observatiestudies uitgevoerd in onderzoeken zonder controlegroep. Omdat deze studies geen controlegroep hebben, is er een grotere kans op bias (m.n. selectiebias). De lijst bestaat uit 8 items. Per item wordt gekeken of het aanwezig is in het te beoordelen artikel. Zo ja, dan scoort het artikel 1 punt op dat item. De auteur heeft een minimale kwaliteitsscore van 5 als voldoende beoordeeld. Moeilijkheid bij het gebruik van de lijst, was dat deze lijst niet gevalideerd is. Naast de checklist zelf, zijn er geen deelcriteria waarin de puntenverdeling opgenomen is. De auteur heeft haar eigen interpretatie toegepast.

Beoordeling van bewijskracht
 Nadat alle geïnccludeerde studies getoetst zijn naar hun mate van methodologische kwaliteit, heeft de auteur de genoemde artikelen

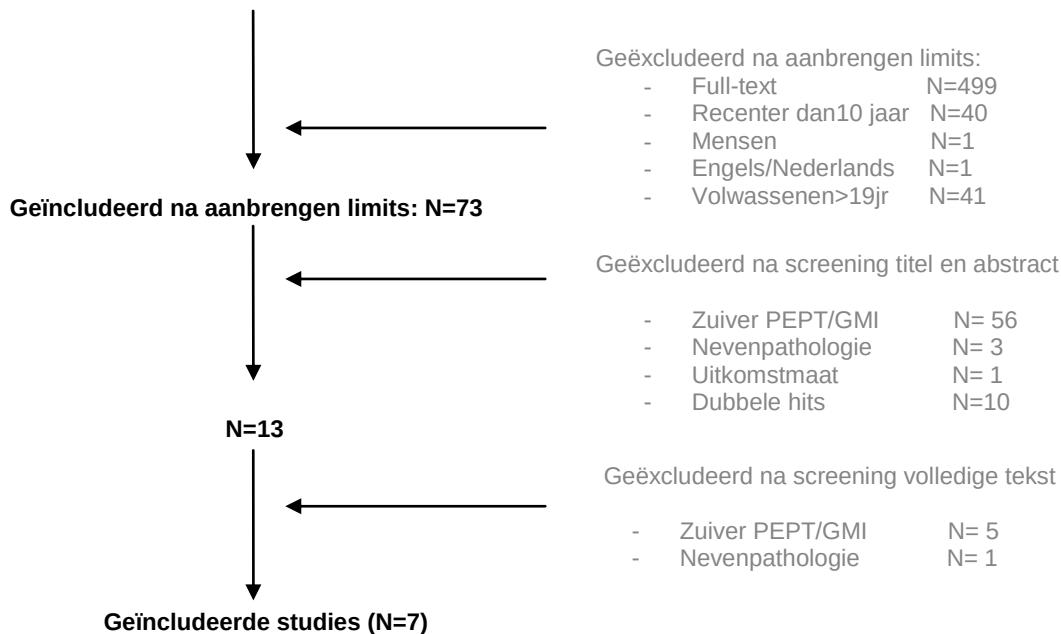
ingedeeld op bewijskracht. Deze bewijskracht is ingedeeld op basis van de landelijke afspraken (EBRO/CBO), te zien in bijlage 3. Op basis van methodologische kwaliteit kreeg iedere studie een bepaalde status (A1, A2, B, C, D). Na het vaststellen van de status werd gekeken hoeveel artikelen met een bepaalde status de betrokken interventies beschreven. Dit laatste zorgde voor het vaststellen van het uiteindelijke niveau van bewijs.

Resultaten
 De eerste oriënterende zoekactie waarin alle zuiver fysiotherapeutische behandelingen geïnccludeerd werden m.b.t. CRPS1, leverde 513 hits op in Pubmed, 116 hits in Cinahl Plus, 26 hits in the Cochrane Library en 18 100 hits in Google Scholar. Nadat de limits als weergegeven in figuur 3 toegepast werden, resteerden er 43 hits in Pubmed, 4 hits in Cinahl en 26 hits in The Cochrane Library: opgeteld 73 hits. Bij Google Scholar was het niet mogelijk om dusdanig te limiteren dat er tot een proportioneel aantal hits gekomen zou worden. Op basis daarvan heeft de auteur besloten om Google Scholar niet te includeren in de systematische literatuurzoektocht.

De 73 overgebleven hits werden geïnccludeerd in de tweede screeningsronde. Gezien het grote aantal hits werd besloten om de dubbele hits er pas na de tweede screeningsronde uit te halen. In screeningsronde 2 werden de titels en abstracts gecheckt op inclusiecriteria. Er bleven 13 artikelen over. De auteur heeft van deze artikelen de full-text versie gelezen, en heeft vervolgens 7 artikelen geïnccludeerd voor dit onderzoek. Exclusie geschiedde m.n. op basis van het hanteren inclusie criterium 4. De auteur heeft hier een duidelijk beleid gehanteerd: de therapie moet GMI of PEPT genoemd worden; als de behandelwijze

Gevonden artikelen na 1^e screeningsronde in diverse databanken, waarbij Google Scholar al is geëxcludeerd (Pubmed N=513, Cinahl Plus N=116, The Cochrane Library N=26)

(N=655)



Figuur 3, stroomdiagram van de zoekstrategie

soortgelijk is aan GMI of PEPT maar niet als dusdanig genoemd wordt, wordt deze niet geïnccludeerd in dit artikel.

Beoordeling van methodologische kwaliteit

De auteur heeft alle geïnccludeerde RCT's via internet kunnen verifiëren op hun PEDro-score. De case-studies en case-series zijn door de auteur zelf beoordeeld a.d.v. de 'Three minute critical appraisal of a case series' van Chan⁸. Deze checklist is niet gevalideerd. Een richtlijn voor het toekennen van de scores ontbrak. De auteur heeft naar eigen inzicht een richtlijn opgesteld.

In figuur 1 staan de kwaliteitsscores van de geïnccludeerde RCT's weergegeven. De PEDro-scores variëren van 0-10. De gemiddelde kwaliteitsscore (3 artikelen, allen GMI) was 6. 2 RCT's werden goed beoordeeld op methodologische kwaliteit, en 1 RCT werd redelijk beoordeeld op methodologische kwaliteit. Zoals verwacht scoorde geen enkele RCT een punt op de items 5 en 6.

In figuur 2 staan de kwaliteitsscores van de geïnccludeerde case-studies/case-series weergegeven. De gemiddelde kwaliteitsscore was een 6. 3 Artikelen handelende over PEPT, hiervan was de gemiddelde score een 6; 2 keer een score 7, 1 keer een score 4

(onvoldoende). 1 artikel handelde over GMI, deze had een 6 als kwaliteitsscore.

Beoordeling van bewijskracht

Figuur 1 en 2 beschrijven de bewijskracht van de geïnccludeerde studies. 43% van de geïnccludeerde studies (allen GMI) bevindt zich op niveau B van de mate van bewijs, wat inhoudt dat de onderbouwing van de studie gebaseerd is op gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek. 57% van de geïnccludeerde studies bevindt zich op niveau C van mate van bewijs. Van deze 57% handelt 25% over GMI, en 75% over PEPT. Niveau C geeft aan dat de onderbouwing van de studies gebaseerd is op niet vergelijkend onderzoek. Dientengevolge is 43% van de conclusies gebaseerd op bewijskracht 2 (100% GMI) en 57% van de conclusies is gebaseerd op niveau 3 bewijs (75% pept, 25% GMI).

Effect en evidentie

Er zijn 4 studies geïnccludeerd m.b.t. effect en evidentie van het toepassen van GMI, en 3 studies m.b.t. effect en evidentie van het toepassen van PEPT op patiënten met CRPS1. De geïnccludeerde studies zijn homogeen in de zin dat het om volwassenen gaat waarbij CRPS1 vastgesteld is d.m.v. de Bruehl/IASP-criteria, en dat ze minimaal pijn

en functie als uitkomstmaat hebben. De studies zijn heterogeen qua eigenschappen als de duur van de klachten, gebruik meetinstrumenten en de uitvoering van de therapie. Statistische pooling was hierdoor niet mogelijk.^{9 10}

Effect en evidentie van GMI

GMI gaat uit van een corticale reorganisatie bij patiënten met CRPS1. Recent is er door verschillende onderzoeken gesuggereerd dat bij patiënten met CRPS1 de communicatie tussen zowel de motorische als de sensorische cortex en tussen het aangedane ledemaat verstoord is. Deze corticale afwijkingen werden ook gevonden bij patiënten met fantoompijn, en bij patiënten na een stroke. Binnen deze 2 genoemde groepen is de behandeling gericht op de activatie van de corticale netwerken die de aangedane ledematen verzorgen. Een voorbeeld hiervan is mirror-therapy. Mirror-therapy is niet effectief gebleken bij patiënten met langdurige CRPS1-klachten (>2jaar).¹¹ De oorzaak hiervan kan volgens Moseley^{12 13} gezocht worden in de pijnlijkheid van de bewegingen bij CRPS1. Zijn hypothese was dat dat mirror-therapy met activatie van de corticale netwerken, zonder bewegingen van de extremiteiten de pijn en de zwelling zou verminderen bij patiënten met chronische CRPS1. In theorie zou dan de primaire cortex eerst voorbereid worden op activiteit door de corticale neuronen te activeren die betrokken zijn bij de voorbereiding van de beweging.

Moseley is de grondlegger van het protocol m.b.t. GMI, en heeft ook veel onderzoek gedaan naar de toepassing ervan. GMI wordt gegeven in 3 stadia van elke 2 weken. De eerste 2 weken krijgt de patiënt 'recognition of the hand laterality'. Dit is het herkennen van verschillende foto's van de linker- of rechterhand. Dit wordt 3 keer p/uur uitgevoerd, behalve 's nachts. Het is de bedoeling dat dit zo snel mogelijk wordt uitgevoerd. Het tweede stadium is 'Imagined Movements'. De patiënt krijgt verschillende foto's te zien en moet in gedachten dezelfde houding met zijn hand positioneren. Dit wordt 3 keer per uur uitgevoerd, behalve 's nachts. De nadruk ligt hierbij op de precisie en niet op de snelheid. In het derde stadium krijgt de patiënt mirror-therapy. Met de niet aangedane hand worden tien niet-complexe handbewegingen uitgevoerd, zoals op een foto staat afgebeeld. Tijdens het nadoen kijkt de patiënt naar de spiegelreflectie. Dit wordt 3 keer per uur uitgevoerd, behalve 's nachts. De patiënt heeft veel contacturen met de therapeut. Er is geen verplichting tot het

afbouwen of stopzetten van de gebruikte medicijnen.¹²

In 2004 concludeerde Moseley¹² in zijn RCT dat GMI effectief is voor chronische CRPS1 (>6 maanden). In zijn onderzoek werden 13 personen geïnccludeerd met CRPS1 (criteria van Bruehl/IASP) a.g.v. een niet gecompliceerde polsbreuk. 6 Van de 13 personen zetten hun huidige behandeling voort en 7 patiënten kregen een 6-weekse GMI-behandeling volgens protocol. Na 12 weken kreeg de controle groep dezelfde GMI behandeling.

Primaire uitkomstmaat was de Neuropatische Pijn Schaal (NPS). Deze vragenlijst bevat 10 items die verschillende aspecten van pijn meten. Er wordt gescoord op een 11 puntschaal van 0-10 (0=afwezig, 10=ondraagbaar)¹⁴ Andere uitkomstmaten waren vingeromtrek en de reactietijd op de herkenningstaak van de aangedane ledemaat. Na de follow-up van 6 weken was er een significante verbetering meetbaar op zowel de NPS, als op de vingeromtrek en op de reactietijd van het uitvoeren van de herkenningstaken. Ook voldeed de helft van de deelnemende patiënten niet meer aan de gestelde criteria van Bruehl/IASP. Deze verbetering was ook meetbaar in de controlegroep, maar alleen nadat zij de GMI behandeling ondergaan hadden. Na de 12 weken voortzetting van hun huidige behandelingen was er geen enkele verbetering waarneembaar (figuur 4, bijlage 4)

In 2005 schreef Moseley¹⁵ nog een artikel om te onderzoeken of de effecten vanuit het onderzoek uit 2004¹² te verklaren waren aan de hand van langdurige aandacht voor de aangedane ledemaat of aan de hand van het in volgorde activeren van de corticale motorische netwerken.

In het onderzoek werden 20 personen geïnccludeerd met CRPS1 (criteria van Bruehl/IASP) a.g.v. een niet gecompliceerde polsbreuk. Deze 20 patiënten werden in 3 groepen ingedeeld: een Recognition-imagined-Mirror-groep (N=7), een ImReIm-groep (N=6) en een RecMirRec-groep (N=7). De resultaten werden gemeten middels de NPS en de Taak-specifieke NRS (5 activiteiten, 0=niet uitvoerbaar, 10=normaal uitvoerbaar). De conclusie was, na de follow-up van 12 weken, dat de resultaten significant groter waren voor de ReImMir groep. Moseley concludeerde daaruit dat de effecten van GMI waarschijnlijk samenhangen met de volgorde van activeren van de motorische cortex. Naast het primaire doel m.b.t. de volgorde, toont deze RCT ook

aan dat een GMI behandeling (in de RecMirIm-groep) zorgt voor een significante verbetering van zowel pijn als functie. (figuur 4, bijlage 5)

In 2006 voerde Moseley¹⁶ weer een onderzoek uit m.b.t. GMI bij een meer heterogene groep (N=52), met patiënten met CRPS1 (N=37), patiënten met een Brachial Plexus Avulsion Injury (BPAI) (N=5) en patiënten die een amputatie ondergaan hadden (N=9). 25 Patiënten werden ingedeeld in de GMI groep, en 26 patiënten vervolgden de behandelingen die ze al hadden. Moseley voorspelde dat GMI naast CRPS1 ook effectief kon zijn voor fantoompijn, omdat bij beide patiëntengroepen sprake is van corticale reorganisatie. CRPS1 moest minimaal vastgesteld zijn a.d.v. de Bruehl/IASP-criteria, verder waren er geen aanvullend criteria m.b.t. de chroniciteit van de CRPS1. Er werd gemeten middels de taak specifieke NRS en de VAS. Er was klachtenreductie op zowel pijn als functie, maar 50% minder dan in voorgaande onderzoeken (2004¹², 2005¹⁵). (figuur 4, bijlage 6)

Johnson et al.¹³ onderzocht in 2012, in navolging van Moseley, de toepassing van GMI op volwassenen met CRPS1 in 2 ziekenhuizen. De voorgaande onderzoeken waren allemaal uitgevoerd in één centrum (single-centre study) en het doel van deze case-serie was om te effecten van GMI bij patiënten met CRPS1 in de klinische praktijk te evalueren. Allen (ziekenhuis 1, N=20; ziekenhuis 2, N=12) hadden CRPS1, vastgesteld d.m.v. de criteria van Bruehl/IASP. Het behandelprotocol was gebaseerd op het werk van Moseley, maar toch waren er veel verschillen, ook tussen de 2 centra onderling. In centrum 2 woonden mensen bijv. ver weg, zij kregen na de eerste 2 weken telefonische therapie.

Aan het einde van de 6 weken was er alleen een significante functionele verbetering te zien in centrum 1. Deze functionele verbetering was gemeten op onderdelen van de Korte Pijn Inventarisatielijst (BPI). Dit is een lijst waarmee de invloed van de pijn op 7 dagelijkse activiteiten gemeten wordt (score 0-10). De pijn (NRS) en de reactietijd en prestatie op de links-rechts herkenningstaak was niet significant verbeterd. Deze resultaten staan in schril contrast met de resultaten van Moseley. De auteur roept op tot een analyse van het onderzoek. Hij suggereert zelf al dat o.a. de verminderde en andere contacten (maar 1 keer per 2-4 weken, en soms alleen per telefoon of per email i.p.v. iedere dag persoonlijk) van invloed kunnen zijn. Ook mochten de

therapeuten in dit onderzoek o.a. 'best practice' inzetten, ter afwijking van het protocol. (figuur 4)

Effect en evidentie van PEPT

PEPT bestaat uit een functioneel progressive-loading oefenprogramma en het beïnvloeden van pijngedrag en cognitie zonder het gebruik van specifieke CRPS1 medicatie of pijnstillers.¹⁷ Pijnreductie is niet het primaire doel bij deze behandelvorm. Het doel is wel om kinesofobie, pijngedrag en aangeleerd 'non-use' te bestrijden, en om het zelfvertrouwen van de patiënt zijn fysieke kunnen te vergroten. PEPT gaat uit van de hypothese dat er sprake is van een ontregeling van het pijnmodulerende systeem in de hersenen. CRPS1 is in die zin een stoornis, geen ziekte; er is geen laesie of hard anatomische substraat. Het alarm is kapot, niet het weefsel.⁴

Er bestaat geen protocol voor wat een PEPT behandeling nou concreet moet inhouden. Belangrijk is wel dat PEPT behandelingen altijd 'custommade' zijn. Alle onderzoeken passen in ieder geval manuele therapie toe, waarbij de hypotone musculatuur opgerekt wordt en de in mobiliteit verminderde gewrichten doorbewogen worden. Ook is een actief oefenprogramma onderdeel van de behandeling, waarbij de patiënt zoveel mogelijk zijn eigen behandeldoelen formuleert, thuis geforceerd gebruik maakt van de aangedane ledemaat en zelfmassage uitvoert door de pijngrens heen.

De PEPT behandelingen worden veelal alleen na informed-consent gegeven; de patiënt moet volledig achter de behandeling staan en kunnen accepteren dat er eventueel een (tijdelijke) verergering van de pijn op kan treden. Ook moet een partner bereid zijn iedere behandeling mee te komen. Om meer vertrouwen uit te stralen naar de patiënt, zijn er bij iedere sessie 2 fysiotherapeuten aanwezig.^{18 19}

In 2006 schreef Spijker et al¹ een single case study m.b.t. een patiënte met CRPS1 aan haar beide enkels. De diagnose was 1 jaar geleden bij haar gesteld d.m.v. de Bruehl/IASP-criteria, en zij was uitbehandeld zonder resultaat. De patiënte heeft 6 PEPT behandelingen ondergaan, in een tijdsbestek van 6 weken. Na deze 6 weken was er verbetering, maar was de patiënte nog niet geheel klachtenvrij. Na een follow-up van 3 maanden was de patiënte wel geheel klachtenvrij. Dit werd gemeten middels de VAS-score voor pijn, en middels evaluatie van loopsnelheid. (figuur 4)

Auteurs	onderzoeksdesign	Patiënten	Aantal patiënten	Resultaten
Spijker, M. et al. (2006) PEPT	Single Case Study	Een volwassene met CRPS type 1 aan beide enkels, gediagnosticeerd a.d.v. de Bruehl/IASP criteria.	N=1	Meetmomenten T0=baseline, T1 (na 6 ^e behandeling), T2 (3 maanden na de laatste behandeling). VAS T0: 75mm, T1: 50mm, T2: 0 mm (100%) Loopsnelheid (comfortabel) T0: 3km/uur, T1: 4,8km/uur, T2: 5km/uur. (167%) Loopsnelheid (snel) T0: 3,8km/uur, T1: 11km/uur (289%), T2: niet gemeten.
EK, JW et al. (2009) PEPT	Case series	Volwassenen met CRPS type 1, gediagnosticeerd a.d.v. de Bruehl/IASP criteria. Aanvullende inclusiecriteria o.a.: CRPS1 > 9 maanden, uitbehandeld.	N=106	Na Follow-up van 3-4 maanden: Functieverbetering bij 95 patiënten (90%), waarvan volledig herstel bij 49 pat. (46%). Vermindering van pijn bij 75 patiënten (71%). Bij 23 patiënten (22%) Functioneel herstel maar wel toename van pijn. 4 patiënten (4%) stopten vroegtijdig, i.v.m. pijnverergering.
Van de meent, H. Et al. (2011) PEPT	Multiple single case design	Volwassenen met CRPS type 1, gediagnosticeerd a.d.v. de Bruehl/IASP criteria. Aanvullende inclusiecriteria o.a.: CRPS1 diagnose tussen 3-18 maanden na 'event'	N=20	Na follow-up van 12 maanden : significante verbetering van VAS (57%), pijnintensiteit (48%), spierkracht (52%), arm-schouder-hand disability (36%), loopsnelheid 10m (29%), Pain disability Index (60%), kinesiophobia (18%) SF36-survey (269%)
Moseley G.L. (2004) GMI	Single blinded, randomized clinical trial with control groep cross-over.	Volwassenen met CRPS type 1, gediagnosticeerd a.d.v. de Bruehl/IASP criteria. Aanvullende inclusiecriteria o.a.: meer dan 6 maanden geleden een niet-gecompliceerde polsbreek gehad.	N=13 Ungoing management: N=6 (na 12 weken ook MIP-protocol) MIP: 7	Na follow-up van 6 weken: 50% van de geïncludeerde patiënten die GMI volgden hadden geen CRPS1 meer, volgens de criteria van IASP/Bruehl. Significante reductie voor de NPS, de vinger omtrek en een kortere reactietijd in het herkennen van de hand.
Moseley G.L. (2005) GMI	Single blind randomised trial	Volwassenen met CRPS type 1, gediagnosticeerd a.d.v. de Bruehl/IASP criteria. Aanvullende inclusiecriteria o.a.: meer dan 6 maanden geleden een niet-gecompliceerde polsbreek gehad	N=20 Groep 1: N=7 RecImMir Groep 2: N=6 ImRecIm Groep 3: N=7 RecMirRec	Na 6 weken: Groep 1 had de beste resultaten op zowel pijn als functie. Significante daling van 22 punten op de NPS, en een significante stijging van 27 punten op de NRS. Na follow-up van 12 weken had 70% van groep 1 50% reductie op NPS score.
Moseley G.L. (2006) GMI	Single blind randomized trial	Volwassenen met CRPS1 of met Brachial plexus avulsion injury (BPAL) of die een amputatie ondergaan hebben. CRPS type 1, gediagnosticeerd a.d.v. de Bruehl/International Association for the Study of Pain (IASP) criteria.	N= 52 CRPS : N=37 BPAL : N=5 Amputee: N=9 GMI: N=25 Ungoing physical therapy and medical care: N=26	Na follow-up van 6 maanden: De gemiddelde pijn reductie is 50% minder dan in de voorgaande onderzoeken (2004, 2005)
Johnson S. et al (2012) GMI	Case series	Volwassenen met CRPS type 1, gediagnosticeerd a.d.v. de Bruehl/International Association for the Study of Pain (IASP) criteria.	Centre 1: N=20 Centre 2: N=12	Na 6 weken: NRS: geen significante verbetering (centrum 1 verbetering van 7%, centrum 2 verbetering van 3,5%) Patiënten in Centrum 1: significante functionele verbetering (BPI): 130%.

Van der Meent et al¹⁷ schreef in 2011 een artikel dat als primair doel had om te onderzoeken of PEPT bij patiënten met CRPS1 veilig kon worden toegepast. In deze studie (N=20) werden volwassenen met CRPS1 (conform Bruehl/IASP-criteria) geïncludeerd. De geïncludeerde patiënten waren 3-18 maanden na het initiële trauma. In de behandelingsfase werden er maximaal 5 behandelingen uitgevoerd. Er was een follow-up van 12 maanden. Primaire uitkomstmaat was

veiligheid, gemeten d.m.v. verandering op diverse CRPS1 parameters. Er was significante verbetering op zowel functie als op pijn. 3 Patiënten kregen eerst verhoogde vegetatieve tekenen, maar verbeterden wel in alle andere CRPS1-parameters en lieten goed functioneel herstel zien in de follow-up. Van de Meent et al. concludeerden dat PEPT veilige en effectief is voor CRPS1 patiënten. (figuur 4, bijlage 7)

Ek et al²⁰ schreef in 2009 een case serie met als doel om PEPT te evalueren op klinische verbetering bij patiënten met langdurige CRPS1. In zijn onderzoek werden 106 patiënten geïnccludeerd die langer dan 9 maanden geleden de diagnose CRPS1 (volgens de IASP/Bruehl-criteria) kregen, en uitbehandeld waren zonder resultaat. Er werden maximaal 5 sessies gegeven in 3 maanden tijd. Na de follow-up van 4 maanden was er goed functionele herstel te zien, gemeten middels de Radboud Skills Test (meetinstrument voor bovenste extremiteit, om 45 ADL-vaardigheden te evalueren) en testen m.b.t. loopfunctie (onderste extremiteit). Ook was er reductie in pijn, gemeten middels de VAS-score. 4 Patiënten stopten vroegtijdig, i.v.m. stijging van de pijn. Van Ek et al concludeert dat de resultaten suggereren dat PEPT veilig en effectief is voor patiënten die geen reactie geven op standaard therapie (figuur 4, bijlage 8).

Discussie

Het doel van dit artikel was om het effect en de evidentie van GMI en PEPT kritisch te onderzoeken, te evalueren en te vergelijken. Daarbij inbegrepen was het toelichten van de afzonderlijke visies op etiologie en behandelwijze. In totaal werden er 7 effectstudies geïnccludeerd, waarvan 3 RCT's en 4 observatiestudies zonder controlegroep. Van de 3 RCT's hadden er 2 een goede beoordeling, en 1 een redelijk beoordeling op de PEDro-lijst. Er was geen enkele studie die een punt scoorde t.a.v. de blinding van de therapeuten en patiënten. Dit is gezien de behandelmethode een erg lastig item om praktisch uitvoerbaar te maken. Van de observatiestudies zonder controlegroep hadden er 3 een voldoende beoordeling (2 PEPT en 1 GMI) en 1 een onvoldoende beoordeling op de 'Three Minute Checklist' van Chan⁸. Deze checklist is echter niet gevalideerd, dus het is niet mogelijk om een betrouwbare uitspraak te doen over de methodologische kwaliteit van de observatiestudies zonder controlegroep.

Pooling van de gegevens was niet mogelijk op het niveau van pijn en functie, vanwege de heterogeniteit in duur van de klachten, meetinstrumenten en uitvoering van de therapie.

De onderzoeken die Moseley in 2005¹⁵ en 2006¹⁶ deed, hadden niet primair als doel om de effectiviteit van GMI op CRPS1 te

onderzoeken. Dit bemoeilijkte de implementatie van de weergegeven resultaten in dit artikel. Dit was m.n. het geval bij het artikel uit 2006¹⁶ waarbij een heterogene groep bestudeerd werd. Hierbij is niet duidelijk cijfermatig weergegeven wat nu het effect van GMI is op de groep CRPS1 patiënten.

De geïnccludeerde artikelen m.b.t. PEPT bij CRPS1, geven veelbelovende resultaten weer voor zowel functionele verbetering als pijnreductie. Deze resultaten zijn echter alleen gebaseerd op observatieonderzoek, zonder controlegroep. Het wachten is op een RCT, deze is in ontwikkeling. Barnshoorn et al.¹⁹ publiceerde zeer recent zijn study-protocol m.b.t. de eerste RCT met single blinding. Dit onderzoek, waarin 62 patiënten met CRPS1 geïnccludeerd zijn, heeft als doel om te onderzoeken of PEPT functionele uitkomsten kan verbeteren bij patiënten met CRPS1.

PEPT is toegepast bij patiënten in verschillende stadia (vanaf 3 maanden), zonder weer te geven wat de resultaten in bepaalde stadia waren. Het lijkt de auteur goed om een onderzoek te doen naar de effecten van PEPT per stadium van CRPS1. Voor GMI is dit gedaan door Moseley in 2006¹⁶, toen hij een meer heterogene groep onderzocht (geen inclusiecriteria m.b.t. duur van CRPS1, en BPAI en amputatiepatiënten geïnccludeerd). Resultaten zijn echter niet duidelijk weergegeven per tijdseenheid, dus ook voor GMI zou een soortgelijk onderzoek wenselijk zijn.

Bij het beschrijven van PEPT ontbreekt concrete informatie m.b.t. de uitgevoerde therapie en prikkelparameters. PEPT is geen gestandaardiseerde therapievorm; er is veel ruimte voor de interpretatie van de fysiotherapeut. Dit stelt eisen aan een 'klinische blik', maar die 'klinische blik' is voor iedere fysiotherapeut weer persoonlijk. Dit maakt PEPT tot een therapie waar meer onderzoeken naar uitgevoerd moeten worden in verschillende settings, en door verschillende onderzoekers om de effectiviteit in de klinische praktijk vast te stellen.

Ook pleit de auteur voor meer onderzoek naar het toepassen van GMI in de klinische praktijk. De drie RCT's m.b.t. GMI zijn allen uitgevoerd door Moseley (in een single-centre studie), wat naar de mening van de auteur de resultaten minder klinisch relevant maakt. Johnson et al¹³ wilde in zijn case-serie de resultaten van Moseley toetsen in de klinische praktijk. De uiteindelijke uitvoering verschilde echter, en de

resultaten waren verassend tegenstrijdig. Verdere klinische evaluatie voor GMI bij CRPS1 is aan te raden, en zou naar mening van de auteur uitgevoerd moeten worden door een ander persoon dan Moseley, echter wel met naleving van zijn GMI-protocol.

Het lijkt de auteur eveneens goed om een vergelijkend onderzoek uit te voeren, waarbij zowel PEPT als GMI afgezet worden tegen de standaard (CBO), uitgevoerd bij homogene patiëntengroepen. Dit zou meer informatie geven over de effectiviteit in de klinische setting van zowel PEPT als GMI, en zou kunnen leiden tot een update van de richtlijnen.

Ook is er nog geen duidelijkheid over het werkingsmechanisme van zowel PEPT als GMI. Beiden gaan slechts uit van een visie.

Ondanks dat het effect en de evidentie voor de klinische praktijk nog onvoldoende aangetoond is (m.n. PEPT, maar ook GMI), is de auteur van mening dat de beschreven therapievormen gebruikt zouden moeten worden in de klinische praktijk. De behandeling volgens de CBO-richtlijnen geven weinig hoopgevende resultaten (voor m.n. de patiënten waarbij

andere behandelingen geen baat hadden) en vanuit genoemde literatuurstudies is gebleken dat er geen complicaties of achteruitgang optreden bij het toepassen van de interventies.

Conclusie

Zowel GMI (niveau 2 bewijs) als PEPT (niveau 3 bewijs) lijken effectief te zijn m.b.t. pijn en functie bij volwassenen met CRPS1. Vanwege methodologische tekortkomingen van de geïnccludeerde literatuur is er tussen deze 2 behandelvormen echter geen verschil te maken in effectiviteit. Wel lieten onderzoeken zien dat GMI positieve resultaten geeft bij patiënten met langdurige (>6 maanden) CRPS1, op voorwaarde dat het protocol van GMI strikt wordt gehandhaafd. Of dit protocol te implementeren is in de klinische praktijk, zou meer onderzoek moeten uitwijzen.

Observatiestudies zonder controlegroep lieten zien dat PEPT veilig is en effectief voor volwassenen met CRPS1. Het wachten is op het uitkomen van de RCT die in ontwikkeling is.

Een groot, vergelijkend onderzoek met PEPT, GMI en de standaard is nodig om de klinische relevantie vast te stellen van genoemde behandelvormen.

Bijlage

Bijlage 1, IASP-definitie voor CRPS-1³

‘Complex Regional Pijn Syndroom is een verzameling van lokaal optredende pijnlijke condities volgend op een trauma, welke zich met name distaal uiten in ernst en duur het verwachte klinische beloop van het oorspronkelijke trauma overtreffen, veelal resulterend in een aanzienlijke beperking van de motoriek, daarbij gekenmerkt door een variabele progressie in de loop van de tijd’

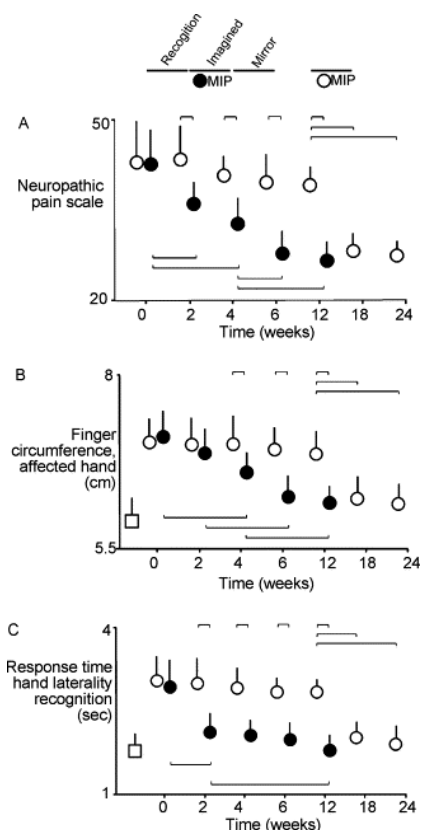
Bijlage 2, Diagnostische criteria voor CRPS1 volgens Bruehl/IASP³

1. Continue persisterende pijn die in geen verhouding staat tot ernst van doorgemaakt letsel
2. Geen andere verklaring/diagnose voor de mate van pijn en disfunctie
3. Eén symptoom uit elk van de vier volgende categorieën dient door patiënt vermeld te worden:
 - sensorisch : hyperesthesie
 - sudomotorisch/oedeem : oedeem en/of verandering in zweten en/of transpiratie asymmetrie
 - vasomotorisch : temperatuur asymmetrie en/of huidkleur veranderingen en/of huidkleur asymmetrie
 - motorisch/ trofisch : verminderd bewegingstraject en/of motor dysfunctie (zwakte, tremor, dystonie) en/of trofische veranderingen (haren, nagels, huid)
4. Eén teken in twee of meer van de volgende categorieën dient bij lichamelijk onderzoek aanwezig te zijn:
 - sensorisch : bewijs van hyperalgesie (pinprikttest) en/of allodynie (bij lichte aanraking)
 - vasomotorisch : bewijs van temperatuur asymmetrie en/of huidkleur veranderingen en/of asymmetrie
 - sudomotorisch/oedeem : bewijs van oedeem en/of zweet verandering en/of transpiratie asymmetrie
 - motorisch/trofisch : bewijs van afname van bewegingstraject en/of motorische dysfunctie (zwakte, tremor, dystonie)
 - en/of trofische veranderingen (haren, nagels, huid).

Bijlage 3, Indeling van de onderbouwing naar mate van bewijs in de conclusies.³

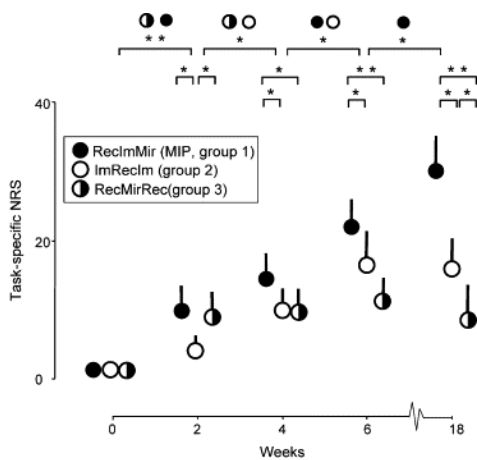
Niveaus van bewijskracht van aanbevelingen, gebaseerd op de kwaliteit van de onderliggende artikelen	
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau
Niveau 2	Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
Niveau 3	Eén onderzoek van niveau B of niveau C
Niveau 4	Mening van deskundigen
Kwaliteitsniveau van de artikelen (interventie en preventie)	
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontroleonderzoek, cohortonderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden
Formulering van aanbevelingen en conclusies op basis van de bewijskracht	
niveau 1	Het is aangetoond dat ...
niveau 2	Het is aannemelijk dat ...
niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ...
niveau 4	De werkgroep is van mening dat ...

Bijlage 4, Moseley (2004)¹²

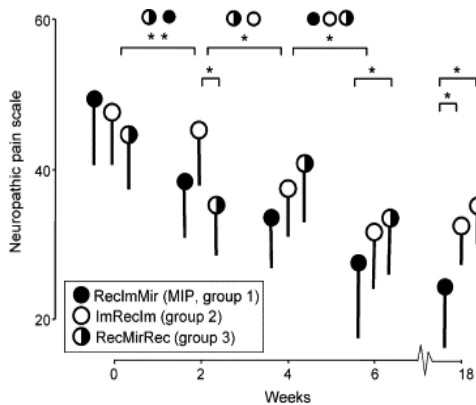


‘Mean (circles) and standard error of the mean (vertical bars) for NPS scores (A), mean second and third digit finger circumference (B) and response time to recognise the laterality of the affected hand (C) for the MIP group (filled circles) and control group (open circles) during the experimental period (weeks 0–12) and after cross-over of the control group (weeks 12–24). MIP consisted of two weeks each of recognition of hand laterality (recognition), imagined hand movements (imagined) and mirror movements (mirror). Horizontal bars indicate significance ($P < 0.05$) on post hoc Scheffé tests. Finger circumference data for the unaffected hand (B, open square) and response time to recognise the laterality of the unaffected hand (C, open square) are shown.’

Bijlage 5, Moseley (2005)¹⁵

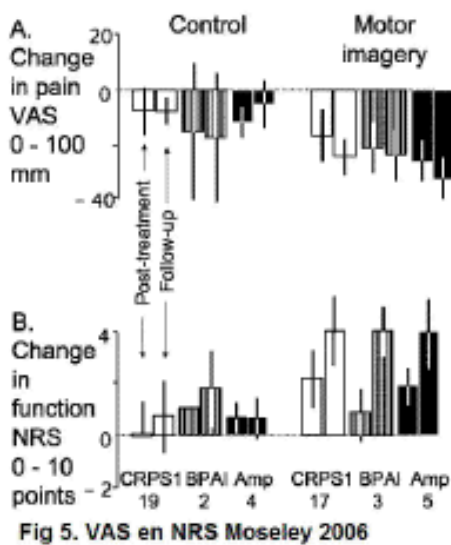


‘Mean (circles) and SD (error bars) task-specific NRS score for ReclmMir (MIP, group 1; filled), ImReclm (group 2; open circles) and RecMirRec (group 3; half-filled circles) at each assessment occasion. Horizontal bars indicate significant difference (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$) between measurement occasions (top bars) and between groups (bottom bars).’



‘Mean (circles) and SD (error bars) task-specific NRS score for ReclmMir (MIP, group 1; filled), ImReclm (group 2; open circles) and RecMirRec (group 3; half-filled circles) at each assessment occasion. Horizontal bars indicate significant difference (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$) between measurement occasions (top bars) and between groups (bottom bars).’

Bijlage 6, Moseley (2006)¹⁶



‘Mean (columns) and SD (error bars) change in (A) average pain level over the past 2 days, measured with a 100 mm visual analogue scale (VAS), and (B) average score for each of five patient-selected tasks, on an 11-point numerical rating scale (NRS), for patients in the control group and the motor imagery group. Data are shown for patients with complex regional pain syndrome (CRPS1, open columns), phantom limb pain after brachial plexus avulsion injury (BPAL, vertical stripes) or amputation (Amp, filled columns), and reflect the change between pre- and post-treatment (left column of each pair) and between pretreatment and 6-month follow-up (right column of each pair). No change is marked by the horizontal dashed line at zero.’

Bijlage 7, Van der Meent et al (2011)¹⁷

	n	A1	B	A2	P value (A1-A2)
VAS pain	20	58.2 (3.2)	38.2 (6.6)	25.1 (3.1)	<.001
PRI-t	20	21.4 (8.9)	15.6 (11.5)	11.1 (8.1)	<.001
NWC-t	20	11.8 (4.6)	9.0 (4.7)	7.5 (5.0)	NS
ROM hand	11	100	47.5	34	<.001
ROM ankle	9	100	87.9	68	NS
Grip strength	11	100	72.4	48.0	<.001
Plantar flexion strength	9	100	75.4	52.7	<.001
DASH	11	71.7 (16.2)	57.5 (16.3)	45.7 (18.2)	<.001
10 m	9	18.1 (15.7)	11.1 (4.9)	8.5 (5.2)	.002
TUAG	9	14.3 (3.7)	10.2 (4.7)	7.2 (2.5)	<.001
PDI	20	37.8 (9.4)	28.5 (13.7)	17.6 (13.5)	<.001
TSK	20	22.7 (5.5)	20.4 (5.4)	18.7 (6.5)	<.001
SF 36-GHP	20	61.9 (16.3)	61.7 (19.0)	68.4 (16.4)	NS
SF 36-PHC	20	27.6 (21.3)	37.0 (21.2)	74.3 (21.7)	<.001

'Data in parentheses are standard deviations. A1 = baseline; B = treatment phase; A2 = follow up phase; NS = not significant, VAS pain = maximal pain score (0 = no pain; 100 (mm) = unbearable pain), PRI-t = McGill Pain Rating index total score; NWC-t = McGill Number of Words Chosen total score; ROM hand/ankle = active range of motion difference between sides of respectively the hand and ankle (%); Grip strength and plantar flexion strength side difference (%); DASH = Disability of arm, shoulder and hand (points) subscale: Disability Severity: 21: no difficulty; 105: unable; 10 m = 10 meter walking test (seconds); TUAG= timed up-and-go test (seconds); PDI = Pain Disability Index (minimum 0, maximum 70 points); TSK = Tampa Scale of Kinesiophobia (minimum 13, maximum 52 points); SF 36-GHP = RAND-SF 36 quality of life general health perception (minimum 0, maximum 100 points); SF 36-PHC = RAND-SF 36 quality-of-life perceived health change (minimum 0, maximum 100 points).'

Bijlage 8, Ek et al (2009)²⁰

			T ₁ (start of treatment) Mean (SEM, min-max)	T ₂ (three months after treatment) Mean (SEM, min-max)	P-value
Arm/hand 37 patients 2 patients lost to follow-up	Radoud Skills Test	Limitation score	21.0 (1.39; 4-32)	5.8 (1.16; 0-30)	<0.0001
Leg/foot 63 patients Missing 5 patients	Walking Duration in minutes	Effort score	7.8 (0.79; 0-16) 9.4 (1.6; 0-60)	2.6 (0.5; 0-10) 60 (6.3; 15-150)	<0.0001 <0.0001
Missing 6 patients	Velocity 7 meters in seconds		16.9 (2.7; 8-137)	8.0 (0.7; 3.8-35)	0.0007
Pain	Climbing Stairs 3 steps up and down in seconds		17.3 (2.4; 4.5-97)	7.8 (0.6; 2.7-31)	<0.0001
	VAS		4.9 (0.24; 0-9)	2.7 (0.27; 0-9)	<0.0001

VAS, visual analogue scale; SEM, standard error of the mean.

Radoud Skills Test: Limitation score (0-40). Effort score (0-20): maximum score is functionally poor. Walking: maximum duration of walking possible; time in minutes. Velocity: time in seconds to walk 7 m. Climbing stairs: time in seconds to climb three steps up and down.

Literatuurlijst

¹ Spijker M. et al. (2006). A breakthrough in Complex Regional Pain Syndrome treatment or not? A case report. *Nederlands Tijdschrift voor Pijn en Pijnbestrijding*, 25

² Oerlemans M. (2005). Bepalen belastbaarheid bij complex regionaal pijnsyndroom type 1/posttraumatische dystrofie. *Stimulus* 24:42-47.

³ Geertzen JHB et al (2006) CBO richtlijn CRPS. 15 mei 2012.
http://www.cbo.nl/Downloads/349/rl_crps_2006.pdf

⁴ Maassen H. (2006) Een alarm dat almaar afgaat. *Medisch Contact*, Nr. 26. 1097-1099

⁵ Daly AE. (2009) Does evidence support physiotherapy management of adult Complex Regional Pain Syndrome type One? A systematic review. *Eur J Pain*. 13(4): 339-53.

⁶ Aufdenkampe, G. et al. (2007) Hoe vind ik het? Zoeken, interpreteren en opzetten van een fysiotherapeutisch onderzoek. (pp. 107-111). (3^e druk). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

⁷ Van Peppen, R.P.S. et al (2004) KNGF-richtlijn Beroerte. Supplement bij het Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie. Nr. 5

⁸ Chan K et al. (2001) Three-minute critical appraisal of a case series article. *Indian J Orthop*. 45(2): 103-104.

⁹ Aufdenkampe, G. et al. (2007) Hoe vind ik het? Zoeken, interpreteren en opzetten van een fysiotherapeutisch onderzoek. (pp. 106). (3^e druk). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

¹⁰ Scholten RJPM et al.(1999) De praktijk van systematische reviews. IV. Het combineren van de resultaten van afzonderlijke onderzoeken. *Ned Tijdsch Geneesk* 143:786-91

¹¹ McCabe et al. (2003) A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology (Oxford)*. 42(1): 97-101

¹² Moseley, G.L. (2004) Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain*. 108 (1-2):a92-8

¹³ Johnson S. et al. (2012). Using graded motor imagery for complex Regional Pain Syndrome in clinical practice: Failure to improve pain. *European Journal of pain* 16; 550-561

¹⁴ Keppel MJ et al. (2009) Instituut voor neuropathische pijn. 22 mei 2012.
<http://www.neuropathie.nu/vragenlijsten/neuropathische-pijn-schaal-nps.html>

¹⁵ Moseley G.L. (2005) Is successful rehabilitation of complex regional pain syndrome due to sustained attention to the affected limb? A randomized clinical trial. *Pain* 114(1-2):54-61.

¹⁶ Moseley G.L. (2006) Graded motor imagery for pathologic pain. A randomized controlled trial. *Neurology*;67:2129-2134.

¹⁷ Van de meent, H. Et al. (2011) Safety of “pain exposure” physical therapy in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain*, Volume 152, Issue 6, pages 1431-1438.

¹⁸ Van Osselen.(2011) Door de pijn heen bij CRPS-1 is niet gevaarlijk. *Ned. Tijdschr. Geneesk*.; 155:C1156.

¹⁹ Barnhoorn KJ et al. (2012) The effectiveness and cost evaluation of pain exposure physical therapy and conventional therapy in patients with complex regional pain syndrome type 1. Rationale and design of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 15 mei 2012.
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2474-13-58.pdf>

²⁰ Ek, JW et al. (2009) Pain exposure physical therapy may be a safe and effective treatment for longstanding complex regional pain syndrome type 1: a case series. *Clinical Rehabilitation*; 23 1059-1066.