

Heterogeneity in the experience of chronic pain

Citation for published version (APA):

Waardenburg, S. (2022). *Heterogeneity in the experience of chronic pain: unravelling the biopsychosocial context and the quantification of treatment success*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20221214sw>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20221214sw](https://doi.org/10.26481/dis.20221214sw)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER 8

SUMMARY

The research in this thesis has been performed to improve our understanding of the way pain is experienced by chronic pain patients, and to unravel the vast heterogeneity between patients. Exemplified by substantial differences in patient-reported outcomes and by likelihood of treatment success. Therefore, we have analyzed the large MUMC⁺ *DATA PAIN* registry cohort, a smaller

chronic pain cohort measured using the experience sampling method, and data of multiple randomized controlled trials performed at the department of Anesthesiology and Pain Medicine of the MUMC+. This thesis starts by creating an overview of the biopsychosocial context of chronic pain patients. Subsequently, the heterogeneity within and between sexes is presented, by quantifying the impact of the socio-cultural construct on patient outcomes and by analyzing sex differences in the association of fear-avoidance and pain intensity. Furthermore, chronic pain patients were clustered and compared to observe differences in the likelihood of treatment success. Along this line, the last chapter presents the generalizability of the clinical importance of improvement in different types of study design and patient groups.

Chapter 2 describes 11,214 chronic pain patients included in the *DATA PAIN* registry cohort. Patient's (socio) demographics, pain characteristics, quality of life values and psychological values were described. This provided us a cross-sectional overview of the average composition of the cohort and variance of the chronic pain patient before the first consultation with the specialist. Almost 60% of the *DATA PAIN* registry cohort patients were female, the unemployment rate was 35.9%, and a low level of education was the most common (59%). Seventy-two percent reported severe pain (NRS 7-10), and when pain severity increased the psychological and quality of life values deteriorated. Approximately 36% of patients showed severe signs of depression or anxiety, and 39% displayed high pain catastrophizing. The combination of risk factors, like pain severity, pain catastrophizing, and anxiety or depression was reported by 17.8% of the cohort. This study showed consistency with earlier findings of the literature that higher pain intensity is among women. However inconsistent with the literature, that female patients had better averages than men for factors like pain catastrophizing, depression and anxiety.

In **chapter 3**, the impact of the socio-cultural construct on the association between sex and pain outcomes was investigated for chronic pain patients. Differences in pain reporting within the sexes are often larger than those between sexes. An explanation may be that the socio-cultural construct generates responses that differ substantially for both sexes. The socio-cultural construct observed in this chapter consisted of age (18-55 years versus 56-96 years), relationship status (being in a relationships versus not being in a relationship), employment status (having a paid job versus no paid job) and level of education (low versus high level of education). Because of the novelty of the topic, we first needed to establish the impact of sex and socio-cultural

characteristics on patient outcomes in general. This was realized by applying multiple linear regression, with a stepwise backward elimination procedure in combination with clinical expertise to only select strong independent determinants for each patient outcome. The PROM's that we measured were: numeric rating scale (NRS) for pain intensity, RAND-36 Health Survey subdivided into a mental and physical subscale for quality of life, Brief Pain inventory (BPI) divided into an affective and active subscale for pain interference in daily activities, Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) divided into a subscale for anxiety and depression, and the Pain Catastrophizing Scale (PCS) for pain catastrophizing.

Overall, the results showed that both the socio-cultural construct and sex were associated with the patient outcomes, except for the RAND-36 on quality of life. Subsequently, we stratified on sex to illustrate the differences for both sexes. In which it was observed that men's social positions have a significantly more positive influence on how they perceive pain and associated complaints. On average, higher age (≥ 56) led to a lower pain intensity, interference in physical daily activities and depression for both sexes. Yet, this impact was larger for men than for women. Contrariwise, the average of pain catastrophizing increased with 2 points only in women with a higher age. Being in a relationship had a positive impact on all the patient reported outcomes for men. Conversely, women in a relationship only had a lower average on the BPI affective subscale. Meaning less impact of pain interference on affective activities such as enjoyment in life. Having a high education and paid employment reduced the averages for every patient reported outcome and varied in impact for men and women. The reasoning for these sex disparities remains unrevealed. Nonetheless, our results add to the existing literature by suggesting that the heterogeneity found in chronic pain may be partly explained by patients' socio-cultural characteristics rather than by biological sex characteristics only.

In **chapter 4**, chronic pain patients of the DATAPAIN registry cohort were classified into complex or non-complex patient groups. Those with high pain severity (≥ 7 on the NRS), moderate or severe depression or anxiety (>10 on the HADS subscale depression or anxiety) and high pain catastrophizing (>31 on the PCS) were clustered into the complex group. This combination was assumed to have negative consequences pain relief, on treatment outcome, deteriorate health states and quality of life over a 6-month period. The complex group was compared with the non-complex group and the likelihood of treatment outcomes were assessed. The specific patient reported outcomes observed were treatment satisfaction on the Patient Global Impression of Change (PGIC), the NRS for pain relief, the BPI with the active and affective

subscale for pain interference and quality of life indicator for health status by the General Perceived Health (GPH). Cross-sectional and longitudinal data of 1637 chronic pain patients were analyzed, of which 345 (21.08%) were regarded as complex. Logistic regression was used to analyze if belonging to the complex group modified the possibility of having a successful treatment on the PGIC or a positive health status on the GPH. Subsequently, linear regression was used to assess if the complex group differed in average reduction in pain relief and interference compared to non-complex patients.

The complex group had only 0.59 times the odds of treatment satisfaction compared to non-complex patients. The odds ratio for GPH was 0.28 indicating even larger differences. The BPI affective subscale had a statistically significantly different change score, while the change scores of pain relief and BPI active subscale were not significantly different. The results of this study suggests that although high pain severity and psychological values were present, the complex patient does not respond differently on pain relief when compared to the non-complex group. Though, greater numbers of pain relief were thought to be found, because the literature indicates that when subdividing pain at baseline into severe (≥ 7 on the NRS), modest (5 – 7 on the NRS) and mild (0-5 on the NRS) pain groups, a larger NRS change is found in the severe groups when compared to the modest group. Indicating that the combination of risk factors present in the complex group influences pain relief after all. Moreover, on baseline the complex group shows high pain interference on active and affective activities of daily life, that remains present at follow-up. This may be due to the negative cognitive-emotional reaction to pain in complex patients, in which catastrophical thoughts about activity may overwhelm and limit those patients in daily activities.

This study has provided opportunities for a prospect of plausible successes on clinically relevant patient outcomes. These result suggest that when treating complex patients, the desired treatment outcome(s) should be recognized by specialist and patients before initiating treatment, as these may be less likely to occur than for non-complex patients and thus may guide treatment decision.

In **chapter 5**, the association between fear-avoidance and chronic pain intensity was further analyzed, as it remained unclear whether this association depends on sex. Additionally, the potential confounding effect of affective experiences on the association between fear-avoidance and pain intensity was analyzed. The patients participating in this experience sampling cohort, a total of 45 chronic pain patients, were recruited at intake of the *DATA PAIN* registry cohort. The experience sampling method is a structured digital diary technique to appraise subjective experiences in daily life. Short momentary assessment questions

were used to repeatedly assess patients' pain intensity, level of fear-avoidance and positive as well as negative affect during their daily life. Linear mixed-effects models were applied to estimate measures of association. Both an unadjusted and adjusted model was made, in which the latter corrected for statistically significant affective experiences.

To our knowledge, this was the first study using the experience sampling method to investigate sex differences in the association between fear-avoidance and pain intensity in chronic pain patients. Cross-sectional results demonstrated that men had on average more fear-avoidance than women. However, results from the longitudinal data suggest that no association between fear-avoidance and pain intensity was found in men, whereas in women, an increase in fear-avoidance was associated with an increase in pain intensity. The statistically significant affective experiences 'relaxed', 'irritated' and 'satisfied' did not confound the above mentioned findings.

Why male chronic pain patients tend to have more fear-avoidance than female patients, but unrelated to pain intensity is unknown. Moreover, whether high values of fear-avoidance in men at baseline influences (negatively) pain treatment outcomes remains unanswered. However, having more fear-avoidance does have influence on pain intensity in women, perhaps due to those with low fear-avoiding being more active, which subsequently may decrease pain.

In the **sixth chapter** the clinical importance of improvement for patients was analyzed. What is already known is that the change on the NRS is constructed on a subjective pain experience, which hampers establishment of a definition of the clinical importance of improvement. Hence, by combining the results of the Patients Global Impression of Change (PGIC) with the NRS (named an anchor-based method) the clinical importance of improvement can be determined. A 2-point change on the NRS has been shown to be equivalent to a moderate clinically important improvement in data of randomized controlled trials (RCT's), when treating chronic pain patients with medication. In this chapter, we assessed whether these findings could be generalized to patients from the DATAPAIN registry cohort and to patients who had been included in non-drug interventional RCT's of our pain medicine department. The NRS change was quantified by subtracting the baseline NRS from the NRS at 6-months follow-up. Categorization of success/failure was applied on the PGIC by calculating the raw and percent average NRS changes. The Spearman correlation coefficient was used to quantify the overall linear relationship. Moreover, the discriminative ability of the NRS change for determining self-perceived treatment success was explored through the area under the receiver operating characteristic curve.

Data was stratified separately on study design (observational versus experimental), sex, and pain intensity at baseline for both the cohort and RCT's. In addition, the cohort was stratified on treatment status at follow-up (being in treatment versus finalized treatment).

The records of 1661 chronic pain patients were examined. Overall, the observed NRS change needed for moderate clinically important improvement was larger than the average two points found in the literature. Yet, the average changes necessary in patients from the cohort were smaller compared to the RCT's. This may be due to the differences in treatment protocol, or because active participation in a randomized experiment may affect expectations. Strict inclusion criteria with singular interventions were applied in the RCT's, while personalized care was provided to all chronic pain patients of the cohort. We believe that this may also have had an influence on the NRS change and the value given to the clinical importance of improvement.

The stratification indicated that the clinical importance of improvement is non-uniform across the groups of pain intensity at baseline and treatment status. The average change necessary was larger for the severe pain intensity group at baseline than modest and mild pain intensity groups at baseline. This finding represents both the cohort and RCT's, suggesting that independently of study design, an expectation of the amount of pain reduction may be due to the severity of pain at baseline. Moreover, the mean NRS change needed for treatment satisfaction was smaller when treatment was still ongoing than when finalized within 6-months. Altogether, these results indicate that the clinical importance of improvement varied substantially, representing heterogeneity in pain relief and its relation to treatment success in chronic pain patients. Calling for caution in the interpretation as it may depend on study design, NRS at baseline, or treatment status.

SAMENVATTING

Het onderzoek in dit proefschrift is uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in de manier waarop pijn door chronische pijnpatiënten wordt ervaren, en om de heterogeniteit tussen patiënten te analyseren. De heterogeniteit blijkt uit de verschillen in de patiënten gerapporteerde uitkomsten en in de kans op succes van de behandeling. Voor dit onderzoek zijn meerdere cohorten en studies gebruikt. Het gaat om het grote MUMC+ DATAPAIN registratie cohort, een klein chronisch pijn cohort gemeten met de experience sampling methode, en data van gerandomiseerde gecontroleerde studies, allen uitgevoerd op de afdeling Anesthesiologie en Pijngeneeskunde van het MUMC+.

Dit proefschrift begint met een overzicht van het biopsychosociale context van chronische pijnpatiënten. Vervolgens wordt de heterogeniteit binnen seksen gepresenteerd, door de impact van het sociaal-culturele construct op pijnuitkomsten te kwantificeren. Verschillen tussen beide sekse wordt geanalyseerd in de associatie van angst-vermijding en pijnintensiteit. Verder zijn chronische pijnpatiënten geclusterd en vergeleken om verschillen in de kans op succes van de behandeling te observeren. In verlenging van deze analyse, presenteert het laatste hoofdstuk de generaliseerbaarheid van het klinisch betekenisvolle verbetering in verschillende soorten onderzoeksoptellen en patiëntengroepen.

Hoofdstuk 2 beschrijft 11.214 chronische pijn patiënten van het DATAPAIN registratie cohort, en hun (socio)demografische gegevens, pijnkenmerken, kwaliteit van leven en psychologische waarden. Dit gaf ons een cross-sectioneel overzicht van de gemiddelde samenstelling en variantie in het cohort. Bijna 60% is vrouw, het cohort heeft een werkloosheidspercentage van 36% en een laag opleidingsniveau kwam het meest voor (59%). Tweeënzeventig procent rapporteerde ernstige pijn (NRS 7-10) en wanneer de ernst van de pijn toenam verslechterden de psychologische waarden en die van het kwaliteit van leven. Ongeveer 36% van de patiënten vertoonde tekenen van depressie of angst, en 39% vertoonde hoge waarden in pijn catastroferen. De combinatie van risicofactoren, zoals de ernst van de pijn, pijn catastroferen en angst of depressie werd gerapporteerd door 17,8% van het cohort. Deels van de bevindingen van deze studie komen overeen met eerdere conclusies uit de literatuur, over dat vrouwen een hogere pijnintensiteit hebben. Echter waren er ook bevindingen die niet consistent zijn, bijvoorbeeld dat vrouwen hogere gemiddelden hebben dan mannen voor factoren zoals pijn catastroferen, depressie en angst.

In **hoofdstuk 3** is de invloed van het sociaal-culturele construct op de associatie tussen sekse en pijnuitkomsten onderzocht. Verschillen in pijnrapportage binnen de seksen zijn vaak groter dan die tussen mannen en vrouwen, en een verklaring kan zijn dat het sociaal-culturele construct verandering genereert die voor beide seksen aanzienlijk verschillen. Het waargenomen sociaal-culturele construct bestond uit leeftijd (18-55 jaar versus 56-96 jaar), relatiestatus (wel of geen relatie), werkstatus (wel of geen betaalde baan) en opleidingsniveau (laag versus hoog opleidingsniveau). Vanwege de innoverende visie van het onderwerp, is eerst de invloed van geslacht en de sociaal-culturele kenmerken op de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PROM's) in het algemeen vastgesteld. Dit werd geanalyseerd door lineaire regressie met een stapsgewijze achterwaartse eliminatieprocedure, in combinatie met klinische expertise van de pijnspecialisten, om zo alleen sterk onafhankelijke determinanten voor elke PROM te selecteren. De door ons gemeten PROM's waren de numerieke beoordelingsschaal voor pijnintensiteit (NRS), de RAND-36 Health Survey verdeeld in een mentale en fysieke subschaal voor kwaliteit van leven, de Brief Pain Inventory (BPI) verdeeld in een affectieve en actieve subschaal voor pijninterferentie in dagelijkse activiteiten, de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) verdeeld in een subschaal voor angst en één voor depressie, en de Pain Catastrophizing Scale (PCS) voor pijn catastroferen.

Uit de resultaten bleek dat zowel het sociaal-culturele construct als het geslacht verband hielden met de PROM's, behalve voor de RAND-36 over levenskwaliteit. Vervolgens is er gestratificeerd op geslacht om de verschillen voor beide seksen apart te illustreren. Hierbij werd geconstateerd dat sociale posities van mannen een significant positievere impact hebben op pijn en bijbehorende klachten. Gemiddeld leidde een hogere leeftijd (≥ 56) voor beide seksen tot een lagere pijnintensiteit, minder hinder bij lichamelijke dagelijkse activiteiten en minder depressie. Dit effect was echter groter bij mannen dan bij vrouwen. Daarentegen steeg het gemiddelde van het pijn catastroferen met 2 punten alleen bij vrouwen met een hogere leeftijd. Het hebben van een relatie had een positieve invloed op alle PROM's voor mannen. In tegenoverstelling hadden vrouwen met een relatie alleen een lager gemiddelde op de BPI affectieve subschaal. Dit betekent minder invloed van pijninterferentie op affectieve activiteiten zoals plezier in het leven. Het hebben van een hoge opleiding en betaald werk verminderde het gemiddelden voor elke door de patiënt gerapporteerde uitkomst en varieerden in impact voor mannen en vrouwen. De reden voor deze verschillen tussen mannen en vrouwen blijft onbekend. Niettemin voegen onze resultaten toe aan de bestaande literatuur door te suggereren dat de heterogeniteit die bij chronische pijn wordt gevonden, gedeeltelijk kan worden verklaard door sociaal-culturele kenmerken van patiënten in plaats van alleen door biologische geslachtskenmerken.

In **hoofdstuk 4** werden chronische pijnpatiënten van het *DATA PAIN* registratie cohort ingedeeld in complexe of niet-complexe patiëntengroepen. Degenen met een hoge pijnintensiteit (≥ 7 op de NRS), matige en ernstige depressie of angst (>10 op de HADS subschaal depressie of angst) en hoog pijn catastroferen (>31 op de PCS) werden geclusterd in de complexe groep. Aangenomen werd dat deze combinatie van factoren negatieve gevolgen hebben voor pijnverlichting, tevredenheid van de behandeling en kwaliteit van leven over een tijdsspanne van 6 maanden. De specifieke patiënt gerapporteerde uitkomsten die werden waargenomen waren de tevredenheid over de behandeling op de Patient Global Impression of Change (PGIC), de NRS voor pijnverlichting, de BPI met de actieve en affectieve subschaal voor pijninterferentie en de indicator voor kwaliteit van leven op de General Perceived Health (GPH). Cross-sectionele en longitudinale gegevens van 1637 chronische pijnpatiënten werden geanalyseerd, waarvan 345 (21,08%) als complex werden beschouwd. Logistische regressie werd gebruikt, om te analyseren of de complexe groep de kans op een succesvolle behandeling op de PGIC en positieve gezondheidsstatus op de GPH reduceerde. Ook werd lineaire regressie toegepast om te beoordelen, of de complexe patiënten verschilden met de niet-complexe patiënten, in de gemiddelde pijnvermindering en reductie in pijninterferentie bij 6 maanden na het ondergaan van behandeling.

De complexe groep had slechts 0.59 maal kans op behandeltevredenheid in vergelijking met niet-complexe groep. De odds ratio voor GPH was 0.28, wat duidt op nog grotere verschillen. Voor de complexe groep, de BPI affectieve subschaal had een statistisch significant verschil in de score tussen baseline en 6 maanden (veranderscore), terwijl de veranderscores van pijnverlichting en BPI actieve subschaal niet significant verschilden. De resultaten van deze studie suggereren dat, hoewel er sprake was van hoge pijnintensiteit en psychologische waarden, de complexe patiënt niet anders reageert op pijnverlichting in vergelijking met de niet-complexe patiënt. Wel werd gedacht een grotere pijnverlichting te vinden, omdat uit de literatuur blijkt dat bij een onderverdeling van pijn op baseline in ernstige (≥ 7 op de NRS), matige (5-7 op de NRS) en milde (0-5 op de NRS) pijngroepen, een grotere verandering op de NRS wordt gevonden in de ernstige groep in vergelijking met de matige groep. Dit zou kunnen wijzen dat de combinatie van risicofactoren in de complexe groep toch van invloed zijn op de pijnverlichting. Bovendien vertoont de complexe groep op baseline een hoge pijninterferentie op actieve en affectieve activiteiten van het dagelijks leven, die bij de follow-up aanwezig blijven. Dit kan het gevolg zijn van de negatieve cognitief-emotionele reactie op pijn bij

complexe patiënten, waarbij catastrofale gedachten over activiteiten de patiënten overweldigden en beperken in dagelijkse activiteiten.

Deze studie biedt een vooruitzicht aan mogelijke behandeluitkomsten. De gewenste behandeluitkomst(en) van de complexe pijn patiënt, zal door specialist en patiënt moeten worden erkent voordat de behandeling wordt gestart. Aangezien deze zich wellicht minder snel zal voordoen dan bij niet-complexe patiënten.

In **hoofdstuk 5** werd de associatie tussen angstvermijding en chronische pijnintensiteit geanalyseerd. Aangezien onduidelijkheid in de literatuur heerst of deze associatie beïnvloed wordt door geslacht, hebben wij specifiek gekeken naar sekse verschillen. Maar ook is het effect van affectieve ervaringen op de associatie tussen angst-vermijding en pijnintensiteit geanalyseerd. De 45 chronische pijnpatiënten die deelnamen werden geworven bij de intake van het *DATAPAIN* registratie cohort. De toegepaste methode, *experience sampling methode*, is een gestructureerde digitale dagboektechniek om subjectieve ervaringen in het dagelijks leven te beoordelen. Korte momentane beoordelvragen werden gebruikt om herhaaldelijk de pijnintensiteit, niveau van angst-vermijding en affectieve ervaringen van de patiënten tijdens hun dagelijks leven te beoordelen. Lineaire mixed-effects modellen werden toegepast om associatiematen te schatten. Er werd zowel een ongecorrigeerd als een gecorrigeerd model gemaakt, waarbij in het laatste werd gecorrigeerd voor statistisch significante affectieve ervaringen.

Voor zover wij weten, was dit de eerste studie waarbij de *experience sampling methode* werd gebruikt om sekseverschillen te onderzoeken in de associatie tussen angst-vermijding en pijnintensiteit bij chronische pijnpatiënten. De cross-sectionele resultaten toonden aan dat mannen gemiddeld meer angst-vermijding hadden dan vrouwen. De resultaten van de longitudinale data suggereerden echter dat bij mannen geen associatie tussen angst-vermijding en pijnintensiteit werd gevonden, terwijl bij vrouwen een toename in angst-vermijding samenhangt met een toename in pijnintensiteit. De statistisch significante affectieve ervaringen 'ontspannen', 'geïrriteerd' en 'tevreden' waren niet van invloed op de bovengenoemde bevindingen. Waarom mannelijke chronische pijnpatiënten meer angst-vermijding tonen dan vrouwelijke patiënten, maar niet gerelateerd is aan de pijnintensiteit, is voornamelijk onbekend. Bovendien blijft onbeantwoord of hoge waarden van angst-vermijding bij mannen op baseline een (negatief) invloed hebben op de uitkomsten van de pijnbehandeling. Het hebben van meer angst-vermijding heeft echter wel invloed op de pijnintensiteit bij vrouwen, wellicht doordat

degenen met een lage angst-vermijding actiever zijn, wat vervolgens de pijn kan doen verminderen.

In het **zesde hoofdstuk** werd de klinisch betekenisvolle verbetering voor patiënten geanalyseerd. Het is reeds bekend dat de verandering op de NRS wordt geconstrueerd op basis van een subjectieve pijnervaring, hetgeen het opstellen van de definitie van klinisch betekenisvolle verbetering bemoeilijkt. Door de resultaten van PGIC te combineren met de NRS (ook wel anker gebaseerde methode genoemd) kan de klinisch betekenisvolle verbetering worden bepaald. Een verandering van 2 punten op de NRS is in gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT' s) bij de behandeling van chronische pijnpatiënten met medicatie, gelijkgesteld aan een matige klinisch betekenisvolle verbetering. In dit hoofdstuk gingen wij na of deze bevindingen konden worden gegeneraliseerd naar patiënten van het DATAPAIN registratie cohort en naar patiënten die waren geïncludeerd in niet-medicamenteuze interventionele RCT' s van de afdeling pijngeneeskunde in het MUMC+. De NRS verandering werd gekwantificeerd door de NRS bij baseline af te trekken van de NRS bij 6 maanden follow-up. Categorisering van succes/falen werd toegepast op de PGIC door de ruwe en procentuele gemiddelde NRS veranderingen te berekenen. De Spearman correlatiecoëfficiënt werd gebruikt om de algemene lineaire relatie te kwantificeren. Bovendien werd het discriminerend vermogen van de NRS verandering voor het bepalen van het ervaren behandelingsucces onderzocht, door middel van de oppervlakte onder de receiver operating characteristic curve (ROC curve) te berekenen. Stratificatie vond plaats op geslacht en pijnintensiteit bij baseline voor zowel in het cohort als in de RCT' s. Alsmede werd het cohort gestratificeerd op behandelstatus bij follow-up (in behandeling versus afgeronde behandeling).

De dossiers van 1661 chronische pijnpatiënten werden onderzocht. In het algemeen was de waargenomen NRS verandering, die nodig was voor een klinisch betekenisvolle verbetering, groter dan de gemiddelde twee punten die in de literatuur werden gevonden. Toch waren de gemiddelde veranderingen bij patiënten uit het cohort kleiner dan bij de RCT' s. Dit kan het gevolg zijn van de verschillen in behandelingsprotocol, of omdat actieve deelname aan een gerandomiseerd experiment de verwachtingen kan beïnvloeden. In de RCT' s werden strikte inclusiecriteria met enkelvoudige interventies toegepast, terwijl gepersonaliseerde zorg werd verleend aan alle chronische pijnpatiënten van het cohort. Wij denken dat dit ook van invloed is geweest op de NRS verandering en de waarde die aan het klinisch belang werd toegekend. De stratificatie gaf aan dat de klinisch betekenisvolle verbetering niet uniform is in relatie tot de groepen van pijnintensiteit op baseline. De gemiddelde

betekenisvolle verandering was groter voor de groep met ernstige pijnintensiteit dan voor de groepen met matige en lichte pijnintensiteit. Deze bevinding geldt zowel voor de cohort als voor de RCT' s, hetgeen suggereert dat onafhankelijk van de studieopzet een verwachting van de hoeveelheid pijnvermindering kan voortvloeien uit de ernst van de pijn op baseline. Bovendien, was de gemiddelde NRS verandering nodig voor een tevreden behandeling, kleiner wanneer de behandeling nog gaande was dan wanneer deze binnen 6 maanden werd afgerond. Al met al, geven deze resultaten aan dat het klinisch betekenisvolle verbetering aanzienlijk varieerde, hetgeen duidt op heterogeniteit in pijnverlichting en de relatie daarvan met het behandelingsucces bij chronische pijnpatiënten. Het vraagt om voorzichtigheid bij de interpretatie, aangezien deze kan afhangen van de studieopzet, de pijnintensiteit of behandelstatus.

RESUMEN

La investigación de esta tesis se ha llevado a cabo para mejorar nuestra comprensión sobre la experiencia del dolor crónico, examinado desde el punto de vista de los pacientes. Además, investigamos la heterogeneidad, que se refleja en los Resultados Percibidos por los Pacientes (RPP) y la probabilidad de éxito del tratamiento. Consecuentemente, hemos analizado dos cohortes: la gran cohorte del registro del MUMC+ *DATAPAIN* y una cohorte de pacientes de dolor crónico de menor medida. Esta última, fue medida mediante el método de muestreo de experiencias. Además de las cohortes, se utilizó datos de varios ensayos controlados aleatorios realizados en el departamento de Anestesiología y Medicina del Dolor del MUMC+.

En los capítulos de esta tesis, comenzamos a crear una visión general del contexto biopsicosocial de los pacientes con dolor crónico. Posteriormente, se presenta la heterogeneidad dentro de los sexos y entre estos, cuantificado por el impacto del entorno sociocultural y además por analizar las diferencias de sexo en la asociación de miedo-evitación e intensidad del dolor. Además, se

agruparon y compararon los grupos de pacientes con dolor crónico para observar diferencias en la probabilidad de éxito del tratamiento. En esta línea, el último capítulo presenta la generalización de una mejoría clínicamente importante en diferentes tipos de diseño de estudio y grupos de pacientes.

El **segundo capítulo** describe a 11.214 pacientes con dolor crónico incluidos en la cohorte del registro DATAPAIN. Se describieron los datos (socio)demográficos de los pacientes, las características del dolor, los valores de la calidad de vida y los valores psicológicos. Esto nos proporcionó una visión transversal de la composición media y la varianza del paciente con dolor crónico, antes de la primera consulta con el especialista. Casi el 60% de los pacientes de la cohorte del registro DATAPAIN eran mujeres, la tasa de desempleo era de un 36% y el nivel de estudios bajo era el más común (59%). El 72% informó de dolor severo (NRS 7-10), y cuando la gravedad del dolor aumentaba los valores psicológicos y de calidad de vida se deterioraban. Aproximadamente el 36% de los pacientes mostraba signos graves de depresión o ansiedad, y el 39% mostraba un elevado catastrofismo ante el dolor. La combinación de factores de riesgo, como el dolor severo, el catastrofismo ante el dolor y la ansiedad o la depresión, fue señalada por el 17,8% de la cohorte. Este estudio mostró consistencia con los hallazgos anteriores de la literatura, como la intensidad del dolor, que es más elevado para mujeres. Sin embargo esta tesis, no concuerda con la literatura en que las mujeres obtienen promedios más altos que los hombres en factores como el catastrofismo ante el dolor, la depresión y la ansiedad.

En el **tercer capítulo**, se investigó el impacto del entorno sociocultural en la asociación entre el sexo y los Resultados Percibidos por los Pacientes (RPP) en pacientes con dolor crónico. Las diferencias del dolor dentro de los sexos suelen ser mayores que las que existen entre los sexos. Una explicación puede ser que el entorno sociocultural genera respuestas que difieren sustancialmente para ambos sexos. El entorno sociocultural observado en este capítulo consistió en la edad (18-55 años frente a 56-96 años), la relación sentimental (tener una relación sentimental frente a no tenerla), la situación laboral (tener un trabajo remunerado frente a no tenerlo) y el nivel de estudios (nivel de estudios bajo frente a un nivel alto). Debido a la novedad del tema, primero era necesario establecer el impacto del sexo y las características socioculturales sobre los RPP' s en general. Esto se llevó a cabo aplicando regresiones lineal múltiples, con un procedimiento de eliminación retrogrado en combinación con la experiencia clínica de las especialistas, para seleccionar únicamente los determinantes independientes fuertes e importantes para cada RPP. Aquel medidas fueron: la Escala Numérica de Clasificación para el Dolor (NRS), la encuesta de salud RAND-36 subdividida en una escala mental y física para la calidad de vida, el inventario Brief Pain Inventory (BPI) subdividido en una escala afectiva y activa para la interferencia del dolor en las actividades diarias, la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS) dividida en una escala para la ansiedad y una para la depresión, y la escala del catastrofismo ante el dolor (PCS).

En general, los resultados mostraron que tanto el entorno sociocultural como el sexo se asociaron con los RPP' s, excepto el RAND-36 sobre la calidad de vida. Posteriormente, se estratificó en función del sexo para ilustrar las diferencias para ambos. En ella se observó que las posiciones sociales de los hombres influyen de forma significativamente más positiva en cómo perciben el dolor y las enfermedades asociadas. Por término medio, una mayor edad (≥ 56 años) condujo a una menor intensidad del dolor, interferencia en las actividades físicas diarias y depresión para ambos sexos. Sin embargo, este impacto positivo fue mayor para los hombres que para las mujeres. Por lo contrario, la media del catastrofismo ante el dolor aumentó en 2 puntos sólo en las mujeres de mayor edad. Estar en una relación sentimental tuvo un impacto positivo en todos los resultados reportados por los hombres. Por lo contrario, las mujeres que tenían una relación sentimental sólo tenían una media más baja en la escala afectiva del BPI. Esto significa un menor impacto en la interferencia del dolor en las actividades afectivas, como el disfrute de la vida. Tener una educación alta y un empleo remunerado, redujo los promedios de todos los resultados comunicados por los pacientes y varió en el impacto para hombres y mujeres. La razón de estas discrepancias entre los sexos sigue sin

revelarse. No obstante, nuestros resultados se suman a la literatura existente al sugerir que la heterogeneidad encontrada en el dolor crónico puede explicarse en parte por las características socioculturales de los pacientes y no sólo por las características biológicas del sexo.

En el **cuarto capítulo**, en la cohorte del registro *DATA PAIN* clasificamos los pacientes con dolor crónico en dos grupos; complejos o no complejos. Los que presentaban una elevada gravedad del dolor (≥ 7 en la NRS), depresión o ansiedad moderada o grave (>10 en la escala de depresión o ansiedad de la HADS) y un elevado catastrofismo ante el dolor (>31 en la PCS) se agruparon en el grupo complejo. Se presumió que esta combinación tenía consecuencias negativas para el resultado del tratamiento, como el deterioro de la calidad de vida. Los RPP' s observados fueron, la satisfacción con el tratamiento por la Impresión Global del Cambio del Paciente (PGIC), la NRS para el alivio del dolor, el BPI con la escala activa y afectiva para la interferencia del dolor y el indicador de calidad de vida para el estado de salud mediante la Salud General Percibida (GPH). Se analizaron los datos transversales y longitudinales de 1637 pacientes con dolor crónico, de los cuales 345 (21,08%) se consideraron complejos. Se utilizó la regresión logística para analizar si la pertenencia al grupo complejo modificaba la posibilidad de tener un tratamiento exitoso en el PGIC o un estado de salud en el GPH. También, se utilizó una regresión lineal para evaluar si el grupo complejo difería en la reducción media del alivio del dolor y de las interferencias en comparación con los pacientes no complejos.

El grupo complejo tenía una probabilidad de solo 0.59, de estar satisfecho con el tratamiento en comparación con los pacientes no complejos. La relación de probabilidades (OR) para el GPH fue de 0.28, lo que indica diferencias aún mayores. La escala afectiva del BPI vario estadísticamente significativa entre grupos, mientras el cambio en el alivio del dolor y la escala activa del BPI no fueron significativamente diferentes para los dos grupos. Los resultados de este estudio sugieren que, aunque la gravedad del dolor y los valores psicológicos eran elevados, los pacientes complejos no responden de forma diferente, al alivio del dolor en comparación con el grupo no complejo. Sin embargo, se pensó que se encontrarían mayores cifras de alivio del dolor, porque la literatura indica que cuando se subdivide el dolor al inicio en grupos de dolor severo (≥ 7 en la NRS), medio (5 - 7 en la NRS) y leve (0-5 en la NRS), se encuentra un mayor cambio en el grupo severo en comparación con el grupo medio. Esto podría indicar ,que la combinación de factores de riesgo presentes en el grupo complejo, si influyen en el alivio del dolor. Además, en el inicio de estudio, el grupo complejo muestra una elevada interferencia del dolor en las actividades activas y afectivas de la vida diaria, que sigue estando presente en el seguimiento. Esto puede deberse a la reacción cognitivo-emocional negativa al dolor en pacientes complejos, en los que los pensamientos catastróficos sobre la actividad pueden abrumar y limitar a los pacientes en las actividades diarias.

Este estudio ha proporcionado una perspectiva de éxitos plausibles en resultados clínicamente relevantes. Estos resultados sugieren que, al tratar a los pacientes complejos, el especialista y los pacientes deben reconocer los resultados deseados antes de iniciar un tratamiento, ya que es menos probable que se produzcan en los pacientes complejos y por tanto, pueden guiar la decisión del tratamiento.

En el **quinto capítulo**, se analizó con más detalle la asociación entre el miedo- evitación y la intensidad del dolor crónico, ya que en la literatura, no estaba claro si esta asociación podría depender del sexo. Además, se analizó el posible efecto de las experiencias afectivas en la asociación mismo. Un total de 45 pacientes que participaron en la cohorte con el método de muestreo de experiencias y fueron reclutados en la admisión de la cohorte del registro *DATA PAIN*. El método de muestreo de experiencias, es una técnica de diario digital estructurado para valorar las experiencias subjetivas en la vida diaria. Se utilizaron preguntas cortas de evaluación momentánea para evaluar repetidamente la intensidad del dolor de los pacientes, el nivel del miedo-evitación y el

afecto positivo y negativo durante la vida diaria. Se aplicaron modelos lineales de efectos mixtos para estimar las medidas de asociación. Se realizó un modelo no ajustado y ajustado, en el que este último corrigió las experiencias afectivas estadísticamente significativas.

Hasta donde sabemos, éste fue el primer estudio que utilizó el método de muestreo de experiencias para investigar las diferencias de sexo en la asociación entre el miedo-evitación y la intensidad del dolor en pacientes con dolor crónico. Los resultados transversales demostraron que los hombres tenían de media más miedo-evitación que las mujeres. Sin embargo, los resultados de los datos longitudinales sugieren que no se encontró ninguna asociación entre el miedo-evitación y la intensidad del dolor en los hombres. Mientras que en las mujeres, un aumento del miedo-evitación se asoció con un aumento de la intensidad del dolor. Las experiencias afectivas estadísticamente significativas "relajado", "irritado" y "satisfecho", no confundieron los hallazgos mencionados. Se desconoce el por qué los pacientes masculinos con dolor crónico tienden a tener más miedo-evitación que las mujeres, pero sin relación con la intensidad del dolor. Además, aún no se sabe si los valores elevados de miedo-evitación en los hombres al inicio del estudio influyen (negativamente) en los resultados del tratamiento del dolor. Sin embargo, tener más miedo-evitación sí influye en la intensidad del dolor en las mujeres. Esto, quizás es debido a que las que tienen poco miedo-evitación son más activas, lo que posteriormente puede disminuir el dolor.

En el **sexto capítulo** se analizó una mejoría clínicamente importante para los pacientes con dolor crónico. Lo que sabemos, es que el cambio en la NRS se construye sobre una experiencia subjetiva del dolor, lo que dificulta el establecimiento de la definición de una mejoría clínicamente importante. Por lo tanto, combinando los resultados de la Impresión Global del Cambio de los Pacientes (PGIC) con la NRS (denominada método basado en anclaje) se puede determinar la mejoría clínicamente importante. Se ha demostrado que un cambio de 2 puntos en la NRS equivale a una mejoría clínicamente importante de forma moderada en los datos de los Ensayos Controlados Aleatorios (ECA), cuando se trata a pacientes con dolor crónico con medicación. En este capítulo, se evaluó si estos hallazgos podían generalizarse a los pacientes de la cohorte del registro DATAPAIN y a los pacientes que habían sido incluidos en ECA's no farmacológicos de nuestro departamento de medicina del dolor del MUMC+. El cambio en la NRS, se cuantificó restando la NRS inicial, de la NRS a los 6 meses de seguimiento. La categorización de éxito/fracaso se aplicó en el PGIC, calculando los cambios brutos y porcentuales de la NRS media. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para cuantificar la relación lineal global. Además, se exploró la capacidad discriminativa del cambio de la NRS, para determinar el éxito del tratamiento percibido, mediante el área bajo la curva de características operativas del receptor. Para analizar los datos, se estratificaron según el diseño del estudio (observacional o experimental), el sexo y la intensidad del dolor al inicio del estudio, tanto para la cohorte como para los ECA's. Simultáneamente, la cohorte se estratificó en función del estado del tratamiento durante el seguimiento (estar en tratamiento frente a finalizado).

Se examinaron los registros de 1661 pacientes con dolor crónico. En general, el cambio observado en la NRS necesario para una mejoría clínicamente importante de forma moderada, fue mayor que la media de dos puntos encontrada en la literatura. Sin embargo, los cambios medios necesarios, en los pacientes de la cohorte fueron menores en comparación con los ECA's. Esto puede deberse, a las diferencias en el protocolo del tratamiento, o que la participación activa en un experimento aleatorio puede afectar a las expectativas. En los ECA's, se aplicaron criterios de inclusión estrictos con intervenciones singulares, mientras una atención personalizada se proporcionó a todos los pacientes de la cohorte. Creemos que esto también puede haber influido en el cambio de la NRS y en el valor otorgado a la mejoría de la importancia clínica.

La estratificación indicó que la mejoría de la importancia clínica no es uniforme entre los grupos de intensidad del dolor al inicio del estudio. El cambio medio necesario fue mayor para el grupo de intensidad de dolor grave al inicio del estudio, que para los grupos de intensidad de dolor moderada y

leve. Este hallazgo se representó tanto en la cohorte como en los ECA's, lo que sugiere que, independientemente del diseño del estudio, una expectativa de la cantidad de reducción del dolor puede deberse a la intensidad del dolor al inicio del estudio. Además, el cambio medio de la NRS necesario, fue menor cuando el tratamiento aún estaba en curso que cuando finalizó a los 6 meses. En conjunto, estos resultados indican que la mejoría clínicamente importante varió sustancialmente, lo que representa la heterogeneidad en el alivio del dolor y su relación con el éxito del tratamiento en los pacientes con dolor crónico. Se pide precaución en la interpretación, ya que puede depender del diseño del estudio, de la NRS al inicio o del estado del tratamiento.