

Prognosis in complex regional pain syndrome 1

Citation for published version (APA):

Brunner, F. (2010). *Prognosis in complex regional pain syndrome 1*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20100121fb>

Document status and date:

Published: 01/01/2010

DOI:

[10.26481/dis.20100121fb](https://doi.org/10.26481/dis.20100121fb)

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.

Summary

The Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) is a condition characterized by severe burning pain, pathological changes in the bone and the skin, excessive sweating, tissue swelling and extreme sensitivity to touch. Two types of CRPS are currently distinguished: type 1, which occurs without a definable nerve lesion and type 2, in which a definable nerve lesion is present. In both types, symptoms usually appear after an initiating noxious event such as trauma or surgery. The course varies from mild and self-limiting to a chronic disease with high impact on daily functioning and quality of life. This thesis focused on CRPS type 1 (CRPS 1).

Although CRPS 1 is commonly seen in clinical practice, the condition remains poorly understood. The broad spectrum of sometimes quite unspecific clinical manifestations and particularly the lack of pathognomonic signs or symptoms make the distinction between CRPS 1 and other conditions with similar manifestations challenging. Consequently, diagnosis is often delayed.

Despite increasing research in the field of CRPS 1 the exact mechanisms of the onset and course of the disease remain largely unknown. While basic science research has had some success lately, the clinical research agenda remains incompletely developed. For example, data on epidemiology, natural history and possible predisposing factors is limited. Moreover, registries aiming at capturing patients with CRPS 1 miss cases with a mild course of the disease because these patients only present with unspecific manifestations. Finally, there are only a few therapeutic concepts available showing some positive effect in the treatment of CRPS 1 and there is a dearth of systematic reviews in this area.

The research presented in the thesis should be seen as a contribution to this problem. This proposal comprises a series of projects which were performed at the Balgrist University Hospital in Zurich, Switzerland in close collaboration with the

Horten Centre for Patient Oriented Research, of the University of Zurich (Switzerland).

In Chapter 2 we reported the results of a survey investigating patients' knowledge on the most salient features of CRPS. We also aimed at identifying patient characteristics associated with the level of knowledge. We first defined the minimum knowledge one could expect from a CRPS patient using a panel of experts and patients. From that set of items, we derived a questionnaire assessing the actual level of knowledge. We found that only six out of 101 patients reached that minimum level as stipulated from the panel. The number of correct answers correlated with educational level and to some extent with (para)medical background and was independent of duration of symptoms, patients' age or gender. Taking into account that knowledge is an important element for behavioural change our findings highlight the need for specific educational programs to raise the level of disease related knowledge in patients with CRPS.

In Chapter 3 we described an expert agreed priority list of diagnostic and follow-up parameters in the diagnosis and management of CRPS 1. Although the current clinical guideline of diagnostic criteria for CRPS 1 is a landmark endeavour to define this complex condition many clinicians find it hard to apply it. To investigate, whether a short version of the criteria list is feasible and valid, we set out to obtain an expert agreed priority list of diagnostic and follow-up parameters in the diagnosis and management of CRPS 1. Based on the experts' input and through a Delphi consensus procedure we succeeded deriving such a short version. The experts agreed that the most relevant diagnostic parameters of CRPS 1 are, pain with its subcategories hyperesthesia, hyperalgesia and allodynia, oedema and colour change and (lack of) mobility. Interestingly, the experts saw no role for imaging and lab tests for the diagnosis of CRPS 1 and also discouraged using them to evaluate treatment success.

In Chapter 4 we presented the rationale and design of a prospective cohort study aiming at epidemiological, diagnostic, prognostic and socioeconomic investigations of a database and developing a prognostic risk assessment tool for patients with suspected CRPS 1. We intend to set-up a prospectively acquired clinical database for two years. Ideally, potential risk factors may be identified at an early stage in order to initiate an early and adequate treatment in patients with increased risk for delayed recovery.

In Chapter 5 we presented the results of the German translation and external validation of the Radboud Skills Questionnaire in patients suffering from CRPS 1. We showed that the German version is a simple and reliable instrument to assess and quantify disabilities of patients suffering from CRPS 1 of the upper extremity for clinical and research purposes.

In Chapter 6 we translated the Dutch Walking Stairs, Walking Ability and Rising and Sitting Questionnaire into German and assessed its construct validity with VAS measures of pain and activity in daily living. We showed that the domains pain and activity in daily living are properly represented in the German versions of the Walk-

ing Stairs, Walking Ability and Raising and Sitting Questionnaire. We would like to propagate the use of both instruments in clinical practice and research alike.

Results of clinical studies and anecdotic reports seemed to suggest that bisphosphonates could play a role in the treatment of patients with CRPS 1, because they are said counteracting a locally increased bone resorption which reduces pain. To see, whether this assumption also holds when considering all available high quality research, we systematically reviewed all randomised controlled trials assessing the efficacy of bisphosphonates in the treatment of CRPS 1 in Chapter 7. The very limited data available for review showed that bisphosphonates have the potential to reduce pain associated with bone loss in patients with CRPS 1. However, at present there is not sufficient evidence to recommend their use in practice.

In conclusion, the rationale of a prospective cohort study is the core part of this thesis. We plan a strong clinical focus aiming at identifying risk factors associated with delayed recovery at an early stage. This is important because the diagnosis of CRPS 1 is often delayed, since the clinical appearance of this condition resembles normal post-traumatic states. In addition, the set up of our study will offer unique opportunities for collaboration with other international research groups involved in CRPS 1 research such as TREND and CENTRIC (CRPS European NeTwork International Collaboration). The study is likely to generate considerable transfer value to the health care system: The development of new prognostic markers and targeted interventions avoiding also unnecessary treatments will have substantial potential for both cost savings and improvements in the quality of patient care.

Samenvatting

Het Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) is een chronische aandoening die wordt gekarakteriseerd door ernstige brandende pijn, pathologische veranderingen in het bot en de huid, overdadig zweten, zwellingen en een extreme gevoeligheid voor aanraken. Hierbij worden twee types onderscheiden: type 1, dat optreedt zonder aanwijsbare beschadiging van de zenuw en type 2, waarbij een aantoonbare beschadiging van de zenuw aanwezig is. In het algemeen treden de symptomen op na een schadelijk gebeurtenis zoals een ongeval of een operatie. Het beloop varieert van milde, begrensde aandoening tot een chronische ziekte met een grote invloed op het dagelijks leven en de kwaliteit van het leven. Dit proefschrift richt zich op CRPS type 1 (CRPS 1)

Alhoewel CRPS 1 in de klinische praktijk betrekkelijk vaak voorkomt, is van de aandoening nog weinig bekend. Door de grote verscheidenheid van de klinische manifestaties van CRPS1 en omdat er geen karakteristieke en unieke kenmerken voor CRPS 1 aanwezig zijn, is het moeilijk CRPS 1 van aandoeningen met vergelijkbare manifestaties te onderscheiden. Daarom wordt de diagnose van CRPS 1 vaak met vertraging gesteld].

Ondanks toenemend wetenschappelijk onderzoek op het gebied van CRPS 1 is het mechanisme van het ontstaan en het beloop van de ziekte nog grotendeels onbekend. Terwijl fundamenteel onderzoek recent enkele successen boekte, blijft succesvol klinisch onderzoek achter. Zo zijn gegevens over de epidemiologie, het natuurlijk beloop en mogelijke predisponerende factoren schaars. Bovendien missen de huidige registraties die het ziektebeloop van CPRS 1 vastleggen, patiënten met een mild beloop omdat bij deze patiënten vaak alleen aspecten van manifestaties aanwezig zijn. Tenslotte zijn er slechts enkele therapeutische concepten beschikbaar die een beperkt effect laten zien bij de behandeling CRPS 1 en systematische literatuuroverzichten op dit gebied zijn schaars.

Het onderzoek in dit proefschrift moet worden gezien als een bijdrage om vernoemde problemen op te lossen. Het bestaat uit een serie van onderzoeksprojecten die zijn uitgevoerd in het Balgrist Universiteitsziekenhuis in Zürich, Zwitserland in nauwe samenwerking met het Horten Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek van de Universiteit van Zürich.

In hoofdstuk 2 beschrijven we een prioriteitslijst voor de diagnose en management van CRPS 1, zoals deze door experts is vastgesteld. Alhoewel de huidige richtlijnen voor diagnostische criteria van CRPS 1 als een mijlpaal kunnen worden gezien om deze complexe ziekte te definiëren, vinden veel klinici het moeilijk deze criteria toe te passen.

Om te onderzoeken of een verkorte lijst van criteria uitvoerbaar en valide is, hebben we een door experts vastgestelde prioriteitslijst van diagnostische en nazorg parameters in de behandeling van CRPS 1 samengesteld. Gebaseerd op de input van experts en met behulp van een Delphi procedure zijn we erin geslaagd een dergelijk verkorte versie tot stand te brengen. Deze experts kwamen gezamenlijk tot de conclusie dat de meest relevante diagnostische parameters van CRPS 1 zijn: pijn, met name overgevoelbaarheid voor pijn en aanraken, oedeem, kleurverandering en beperking van de mobiliteit.

In hoofdstuk 3 beschrijven wij de resultaten van een onderzoek naar de kennis van patiënten over de meest in het oog springende kenmerken van CRPS 1. Tevens is gekeken naar de samenhang tussen patiëntenkenmerken en de mate van deze kennis. Met behulp van een panel bestaande uit patiënten en experts hebben we eerst een minimum kennisniveau vastgesteld dat bij CRPS 1 patiënten kan worden verwacht. Van deze items hebben we een enquête afgeleid waarmee het kennisniveau kon worden vastgesteld. We vonden dat slechts zes van de 101 patiënten hoger scoorde dan een vooraf door het panel vastgesteld minimum kennisniveau. Het aantal correcte antwoorden hing samen met het opleidingsniveau, in beperkte mate met de (para)medische achtergrond en was onafhankelijk van de duur van de symptomen, de leeftijd en het geslacht. Omdat kennis een belangrijk element van gedragsaanpassingen zijn, benadrukken deze resultaten het belang van specifieke voorlichtingsprogramma's om het kennisniveau over CRPS 1 bij deze patiënten te verhogen.

In hoofdstuk 4 beschrijven we de rationale en het ontwerp van een prospectieve cohortstudie met als doel de epidemiologische, diagnostische, prognostische en socio-economische aspecten van de CRPS 1 te onderzoeken en om een prognostisch risicoprofiel voor deze patiënten te ontwikkelen. De bedoeling is om een klinische database aan te leggen van patiënten die twee jaar lang worden gevolgd. Op deze wijze kunnen vroege risicofactoren worden geïdentificeerd om een tijdige en adequate behandeling van, in het bijzonder, patiënten met een risico op een vertraagd herstel, mogelijk te maken.

In hoofdstuk 5 presenteren we de resultaten van een Duitse vertaling van de Radboud Skills Questionnaire in patiënten met CRPS 1 en van de externe validatie van deze vertaling. We tonen aan dat de Duitse versie een eenvoudig en betrouw-

baar instrument is om de lichamelijke ongeschiktheid van de bovenste extremiteit van CRPS 1 patiënten vast te stellen en te kwantificeren. Dit meetinstrument kan zowel klinisch als voor wetenschappelijk onderzoek worden gebruikt.

In hoofdstuk 6 beschrijven we de Duitse vertaling van de Dutch Walking Stairs, Walking Ability en Rising and Sitting Questionnaire en hebben we met behulp van Visuele Analoge Schaal (VAS) metingen van pijn en dagelijkse activiteiten, de construct validiteit bepaald. We tonen aan dat de domeinen pijn en dagelijkse activiteit voldoende vertegenwoordigd zijn in deze Duitse vertaling van de Walking Stairs, Walking Ability en Rising and Sitting Questionnaire en we adviseren het gebruik van deze lijst in de kliniek en voor wetenschappelijk onderzoek.

De resultaten van klinische studies en case reports suggereren dat bisfosfonaten een rol zouden kunnen spelen bij de behandeling van patiënten met CRPS 1, omdat deze lokaal verhoogde botresorptie en de daarmee samenhangende pijn teniet doen. Om na te gaan of deze veronderstelling ook overeind blijft indien de informatie van alle beschikbaar onderzoek met voldoende kwaliteit in beschouwing wordt genomen, hebben we in hoofdstuk 7 een systematische literatuurstudie beschreven van alle gerandomiseerde studies die het effect van bisfosfonaten onderzochten. De zeer beperkte hoeveelheid gegevens die voor dit overzicht aanwezig was, toonden aan dat bisfosfonaten potentieel de pijn die met botverlies bij patiënten met CRPS 1 samenhangt, kan verminderen. Op dit moment is echter de bewijskracht van deze studies te gering om bisfosfonaten in de praktijk aan te bevelen.

Afrondend, de rationale van een prospectieve cohort studie is de kern van dit proefschrift. We richtten ons op het identificeren van risicofactoren die samenhangen met een vertraagd herstel in het vroege stadium van deze ziekte. Dit is belangrijk omdat de diagnose van CRPS 1 vaak vertraagd is, omdat de klinische manifestatie van deze aandoening in hoge mate op algemene post-traumatische kenmerken lijkt. In aanvulling hierop, zal deze cohort studie een unieke gelegenheid bieden om met andere onderzoeksgroepen zoals TREND (Trauma RElated Neuronal Dysfunction) en CENTRIC (CRPS EuropeanNetwork International Collaboration) samen te werken. Het is aan te nemen dat deze studie veel informatie zal verschaffen ten behoeve van de gezondheidszorg: Het ontwikkelen van nieuwe prognostische markers en gerichte interventies waardoor onnodige behandelingen worden vermeden. Tevens zal het mogelijk zijn om zowel kostenbesparingen als verbetering van de levenskwaliteit van deze patiënten te realiseren.

