

# Improving assessments in the diagnosis of small fiber neuropathy

Citation for published version (APA):

Sopacua, M. (2023). *Improving assessments in the diagnosis of small fiber neuropathy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20230627ms>

## Document status and date:

Published: 01/01/2023

## DOI:

[10.26481/dis.20230627ms](https://doi.org/10.26481/dis.20230627ms)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## **Nederlandse samenvatting**

Dunnevezelneuropathie (DVN) wordt gekenmerkt door neuropathische pijn en autonome stoornissen. De functies die aangedaan zijn verlopen automatisch en kunnen we niet actief en/of bewust beïnvloeden, zoals het hartritme, het zweetpatroon en problemen met mictie en defecatie. Op dit moment wordt de diagnose DVN gesteld op basis van het klinische beeld in combinatie met een afwijkend temperatuurdrempelonderzoek en/of afwijkend huidbiopt, zonder afwijkingen op elektromyografie (EMG). Soms zien we patiënten die wel de klachten hebben van neuropathische pijn en autonome klachten passende bij DVN maar kunnen we het helaas niet met de genoemde onderzoeken vaststellen. We kunnen derhalve op dit moment dus nog niet spreken over een gouden standard. Om die reden onderzoeken we of bestaande technieken een (aanvullende) bijdrage kunnen leveren bij het stellen van deze diagnose. Daarnaast hebben we in dit proefschrift gekeken naar de genetische bijdrage aan DVN.

In **Deel I** werd een overzichtsartikel gepresenteerd waarin wetenschappelijke literatuur omtrent diagnostiek bij DVN; daarnaast werd in dit deel twee bestaande technieken onderzocht om na te gaan wat hun toepasbaarheid is bij het vaststellen van DVN en/of autonome dysfunctie.

In **Hoofdstuk 1** wordt een overzicht gegeven van het ziektebeeld DVN en een uiteenzetting van het proefschrift: de noodzaak van verbetering van de huidige diagnostiek en een toevoeging van genetische diagnostiek als onderdeel van de analyse naar DVN.

**Hoofdstuk 2** geeft een overzicht van het ziektebeeld DVN met daarbij verschillende klinische testen die worden verricht om zowel de kwantificering als de functie van de dunne zenuwvezels te testen. In dit hoofdstuk werd een beknopt overzicht gegeven over varianten die zijn gevonden en die gerelateerd lijken te zijn aan DVN. Daarnaast werd uiteengezet dat DVN deel uitmaakt van een continuüm in het pijnlandschap met een genetisch onderliggende oorzaak. De pijnsyndromen Paroxysmal Extreme Pain Disorder (PEPD) en Inherited Erythermyalgie (IEM) zijn onderdeel van dit continuüm.

In **Hoofdstuk 3** werd een prospectieve studie beschreven waarbij 183 proefpersonen werden onderzocht naar de aanwezigheid van dunne zenuwvezels in het hoornvlies (cornea) van beide ogen door middel van een speciale microscoop, genaamd de corneale confocale microscoop (CCM). Voorafgaand aan de inclusie van de patiëntengroep met de verdenking DVN, is gekeken of gezonde proefpersonen voldeden aan de normaalwaarden die eerder door een onderzoeksgroep uit Manchester zijn gepubliceerd. Dit bleek het geval te zijn. De

patiëntengroep werd vóór het onderzoek met de CCM onderzocht door een oogarts (in opleiding) om oogafwijkingen uit te sluiten. Indien hier geen noemenswaardige afwijkingen naar voren kwamen, werden de ogen voorbereid met een verdovingsdruppel en ooggel in beide ogen. De ooggel vormt een barrière tussen het oog en de microscoop waardoor er geen direct contact plaatsvindt tussen de lens van de microscoop en het oogoppervlak. Door de verdovingsdruppels is het tevens een niet-pijnlijk onderzoek. Het duurt per oog maximaal twee minuten om de dunne zenuwvezels in kaart te brengen. Deze werden nadien beoordeeld op onder andere de lengte, dichtheid en krommingen. Er werd een middelmatig tot hoge reproduceerbaarheid van de handmatige analyse gevonden. Daarnaast werd een hoge correlatie gevonden met de volledig automatische analyse voor enkele parameters, te weten de zenuwvezel lengte en -dichtheid. Er werd geen verschil in corneale parameters gevonden in de groep waarbij, op basis van de gouden standaard, DVN werd aangetoond ten opzichte van patiënten waarbij het (nog) niet werd aangetoond. Er werd gevonden dat patiënten met een onderliggende glucose intolerantie mogelijk vaker afwijkingen op dit onderzoek vertoonden. De relatie tussen afwijkingen in zenuwen en glucose-intolerantie of diabetes mellitus type 2 werd door eerder onderzoek al aangetoond. Uit dit onderzoek werd geconcludeerd dat de CCM geen meerwaarde heeft binnen de huidige diagnostiek naar DVN.

In **Hoofdstuk vier** werd de studie beschreven van de digitale huidrimpeltest. Met deze studie werd geprobeerd een betere methode te vinden dan de huidige methode waarop de vingers op dit moment wordt beoordeeld, middels een categorische 5-puntsschaal. Tijdens dit onderzoek werd er normaalwaarden verzameld en de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid bepaald. In totaal werden er 82 gezonde proefpersonen geïncludeerd. Er werd een verdovingscrème op acht vingertoppen gesmeerd en na een half uur gekeken wat de mate van rimpeling was in de vingers. Vóór het aanbrengen en na het verwijderen van de crème werden er foto's van de vingertoppen worden gemaakt. Deze foto's werden met een nieuw computerprogramma (Digit Wrinkle Scan®) geanalyseerd om zo de mate van rimpeling op een kwantitatieve wijze te beoordelen. Er werd geconcludeerd dat de 5-puntsschaal geen betrouwbare methode is voor de klinische praktijk om de mate van rimpeling na te gaan. Middels de nieuwe software, vonden we voor twee vingers redelijke betrouwbaarheid. Echter is dit niet voldoende om deze methode in de klinische praktijk toe te kunnen passen. Daarnaast is de vraag hoe specifiek deze test zal zijn, om bijvoorbeeld DVN aan te tonen en te onderscheiden van andere ziektebeelden met een autonome dysfunctie.

In **Deel II** van dit proefschrift werd gekeken naar de methode om genetische varianten te meten en de frequenties van genetische varianten, op zowel nationaal als internationaal

niveau. De prevalentie van genetische varianten in DVN in Nederland werd onderzocht evenals de genetische varianten in diabetische en non-diabetische patiënten, met én zonder pijnklachten in vier Europese centra. Tenslotte werd een casus-omschrijving gepresenteerd met een ongebruikelijk klinisch beeld bij een *SCN9A*-variant.

In **Hoofdstuk 5** werd een diagnostische, relatief goedkope, methode beschreven die meerdere genen kan achterhalen in een grote groep patiënten met pijnlijke neuropathie. Twee technieken (*Molecular Inversion Probes-Next generation sequencing* (MIPs-NGS) en *TruSeq® Custom Amplicon-Next generation sequencing* (TSCA-NGS)) werden met elkaar vergeleken op gebied van sensitiviteit, specificiteit, efficiëntie, uitvoering en kosteneffectiviteit. Beide methoden zijn ontwikkeld om negen natrium-kanaalgenen te achterhalen (*SCN3A*, *SCN8A-SCN11A* en *SCN1B-SCN4B*). Ten opzichte van de TSCA-NGS, zagen we dat de MIPs-NGS een grotere dekkinggraad bood (97.3% versus 93.9%). Daarnaast zagen we dat MIPs-NGS een veelzijdiger ontwerp heeft; is flexibeler dan TSCA-NGS. De kosten van MIPs-NGS zijn meer dan 5 maal goedkoper dan TSCA-NGS wanneer 500 of meer DNA-monsters worden getest. Kortom, MIPs-NGS is een betrouwbare, flexibele en relatief goedkope methode om genetische variaties in een groot cohort patiënten te detecteren.

In **Hoofdstuk 6** beschreven we de frequentie van *SCN9A*, *SCN10A* en *SCN11A* varianten bij 1139 patiënten met DVN. We analyseerden hun klinische kenmerken en voerden een genetische screening uit. Pathogeniciteit van varianten werd geclassificeerd volgens vastgestelde richtlijnen van de Association for Clinical Genetic Science (ACGS) en frequenties werden bepaald. Patiënten met DVN werden gegroepeerd volgens de gevonden genetische varianten en klinische kenmerken werden vergeleken. Van de 1139 patiënten met DVN hadden 132 (11.6%) patiënten 73 verschillende (potentieel) pathogene varianten in de spanningsafhankelijke natriumkanalen, waarvan 50 nieuwe varianten waren en 22 varianten werden gevonden bij meer dan één patiënt. De frequentie van (potentieel) pathogene varianten was 5.1% (n=58/1139) voor *SCN9A*, 3.7% (n=42/1139) voor *SCN10A* en 2.9% (n=33/1139) voor *SCN11A*. Klinisch vonden we dat bij patiënten met een genetische variant er vaker sprake was van erythermyalgie-achtige klachten en pijnklachten die opgewekt wordt door warmte. We concludeerden dat screenend onderzoek naar deze drie genen belangrijk is om na te gaan of er sprake is van een genetisch onderliggende oorzaak/risicofactor voor het ontwikkelen van klachten passende bij DVN.

In **Hoofdstuk 7** onderzochten we de genetische verschillen tussen pijnlijke diabetische neuropathie, pijnloze diabetische neuropathie en pijnlijke idiopathische DVN. Diabetes is de belangrijkste oorzaak van neuropathische pijn. Het oplossen van de genetische architectuur

van pijnlijke/pijnloze diabetische en idiopathische DVN-patiënten zal leiden tot betere behandelingsstrategieën.

We rapporteerden genetische varianten van tien natriumkanalen (*SCN3A*, *SCN7A-SCN11A* en *SCN1B-4B*), die allen onderdeel zijn van de nociceptieve route. Het onderzoek vond plaats door middel van het in door hoofdstuk 5 beschreven methode, de MIPs-NGS. In totaal werden 1094 patiënten met pijnlijke (n = 237), pijnloze diabetische neuropathie (n = 309) en pijnlijke idiopathische DVN (n = 548) geïncludeerd uit vier centra in Europa, te weten University of Manchester (Verenigd Koninkrijk), Deutsche Diabetes Forschungsgesellschaft EV (Duitsland), Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" (Italië) en Maastricht University Medical Center+ (Nederland). Er werd een prevalentie binnen de drie groepen, liggende tussen de 14.9% en 18.4%. Functioneel testen is essentieel voor een definitieve classificatie van een genetische variant.

In **Hoofdstuk 8** presenteerden we een patiënt met een variant in het *SCN9A*-gen. De casus presenteerde zich met de klinische kenmerken van erythermalgie, PEPD (Paroxysmal Extreme Pain Disorder) en DVN.

### **Algemene conclusie en discussie**

DVN is een chronisch pijnsyndroom die tegenwoordig meer wordt (h)erkend. Neuropathische pijn moet worden onderscheiden van nociceptieve of inflammatoire pijn, hoewel in veel gevallen zowel nociceptieve als neuropathische componenten kunnen bijdragen aan pijn. Hierdoor kunnen patiënten met DVN onterecht gediagnosticeerd worden met een ander pijnsyndroom. De verscheidenheid aan klinische symptomen dwingt ons tot een betere en intensievere samenwerking tussen medisch specialisten, wanneer er bijvoorbeeld ook sprake is van autonome symptomen. Patiënten met het vermoeden van DVN worden meestal doorverwezen naar de neuroloog. De belangrijkste symptomen (neuropathische pijn) zijn inderdaad het meest geschikt voor het vakgebied van de neuroloog, maar andere specialisten moeten zich ervan bewust zijn dat het klinische beeld van DVN kan beginnen met autonome symptomen.

Deze variabiliteit van de klinische presentatie van DVN maakt het dus moeilijk om een diagnose te stellen. Hoewel de totale prevalentie van DVN in Nederland in 2012 werd geschat op 53:100.000, wordt aangenomen dat dit een onderschatting is van het werkelijke aantal, waardoor het belangrijker is om het klinische beeld en de diversiteit ervan te herkennen voor de huisarts en medisch specialist.

Een veel gestelde vraag van patiënten betreft de prognose van DVN. Het natuurlijke beloop is nog grotendeels onbekend. In een onlangs gepubliceerde studie, waaraan 101 DVN

patiënten met een afwijkend huidbiopt aan deelnamen werd geconcludeerd dat DVN een relatief statische ziekte is met zeer langzame progressie waarbij grote zenuwvezels betrokken zijn ( 11.9%) of leiden tot aanzienlijke langdurige invaliditeit (5.3%) en loopstoornissen (6.3%). In deze studie was er sprake van een gemiddelde follow-up duur van 6.2 jaar. Bovendien was het gemiddelde aantal neuropathische pijnmedicatie dat per patiënt werd gebruikt meer dan vier en bleef pijnbestrijding op de lange termijn de grootste uitdaging. De prognose hangt echter van veel factoren af, zoals de aanwezigheid/afwezigheid van triggers en onderliggende aandoeningen. Longitudinale studies kunnen meer informatie verschaffen over het natuurlijke beloop en kunnen de ontwikkeling van ziekte-modificerende strategieën helpen. Daarnaast kan digitale zorg patiënten de mogelijkheid bieden om het beloop van de pijn/ziekte te monitoren, waardoor artsen en/of onderzoekers inzicht krijgen in de relatie tussen lichamelijk en aanvullend onderzoek. Bovendien kan digitale zorg bijdragen aan zelfregie en participatieve zorg.

#### *Toepassen van diagnostiek*

Aangezien het klinische beeld en de etiologie van DVN sterk variëren, moeten we het gebruik van de beste diagnostische technieken om DVN te beoordelen, heroverwegen. Uiteindelijk wordt gestreefd naar een algoritme van diagnostische mogelijkheden, waarbij het klinisch beeld de basis vormt van de tests die zullen worden toegepast om de diagnose DVN te bevestigen. Bovendien moeten we voor onderzoeksdoeleinden zoeken naar een andere classificatie waarbij de diagnose DVN gepaard gaat met de belangrijkste klinische uitkomst (autonoom/sensorisch) en een klasse van etiologie (genetisch, idiopathisch, verworven). In dit proefschrift kwamen we tot de conclusie dat de CCM en huidrimpeltest in de huidige vorm geen toegevoegde waarde heeft binnen de diagnostiek naar DVN. Hiervoor zijn beter gedefinieerde groepen in het klinisch beeld en de etiologie nodig. Zo moet CCM als diagnostisch hulpmiddel worden overwogen bij patiënten met neuropathische pijn en een medische voorgeschiedenis van diabetes mellitus of een gestoorde glucose-intolerantie.

Echter, in de literatuur is er ook sprake van een diversiteit aan DVN classificatie. De reeks aan verschillende definities en classificaties maakt dat er een grote variatie ontstaat waardoor studies moeizaam met elkaar te vergelijken zijn.

Publicaties over CCM als diagnostisch hulpmiddel nemen snel toe. CCM wordt echter voornamelijk gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1 en type 2. In de studie, beschreven in hoofdstuk 3, hebben we patiënten met diabetische neuropathie uitgesloten, omdat er een relatief hoge incidentie is van zowel grote als kleine zenuwvezelstoornissen.

CCM is een elegante methode om zenuwvezels in het hoornvlies zichtbaar te maken. De morfologie is echter gecompliceerd, wat problemen kan veroorzaken bij de validiteit, in termen van de differentiatie van zenuwbundels op micro-niveau. Het kan mogelijk wel een goede test zijn om therapeutische uitkomsten te evalueren. Tot nu toe is er geen test beschikbaar die correleert met sensorische informatie. We hebben de potentiële waarde van de huidrimpeltest onderzocht en bekeken of deze zou kunnen bijdragen aan het diagnostisch palet van DVN. De huidige klinische praktijk past een visuele schaal voor rimpels toe, in vijf categorieën. In ons onderzoek (Hoofdstuk 4) hebben we echter beschreven dat deze categorische schaal niet betrouwbaar genoeg is om deze als diagnostische test te gebruiken. We hebben geprobeerd rimpelveranderingen te kwantificeren door een nieuwe software te gebruiken, de Digit Wrinkle Scan<sup>®</sup> (DWS). Deze methode liet iets betere betrouwbaarheidsscores zien, maar dit varieerde tussen matig tot zeer goed. Dit lijkt dus ook geen verbetering te zijn op het huidige diagnostische palet.

Het is belangrijk om als medici het ziektebeeld van DVN en/of pijngerelateerde syndromen te herkennen. Het doen van onderzoek en het publiceren van zowel negatieve als positieve resultaten zal helpen om meer kennis te ontwikkelen en meer publiciteit te krijgen. Als een klinisch beeld niet wordt herkend, ondergaan patiënten aanvullende onderzoeken die mogelijk niet relevant zijn en ontstaat er een verkeerde diagnose die de kosten van de gezondheidszorg verhoogt. Vanuit het perspectief van de patiënt wordt het overmatig gebruik van diagnostische tests als vervelend en tijdrovend ervaren. Patiënten geven vaak aan dat, zelfs als de pijn na diagnostiek nog steeds aanwezig is, duidelijkheid van het ziektebeeld en de diagnose voor hen belangrijker is.

#### *Genetische pathofysiologie van neuropathische pijn*

Het begrijpen van de pathofysiologie van pijn en het identificeren van specifieke pijn genotype-fenotype relaties kan leiden tot verbetering van en meer gepersonaliseerde behandelstrategieën. De wetenschap van pijn heeft de afgelopen decennia enorme vooruitgang geboekt. We ontdekten dat 11.6% van onze DVN-populatie een genetische variant heeft die de onderliggende oorzaak of risicofactor voor DVN zou kunnen zijn. Er is een zogenoemd *multi-hit-model* voorgesteld die ten grondslag ligt aan de lengte- en leeftijdsafhankelijkheid van perifere neuropathieën. Andere onderliggende factoren, zoals systemische ziekten, modifierende genen of omgevingsfactoren, kunnen nodig zijn, in combinatie met een mutatie, voor het ontstaan van klinische tekenen en symptomen van DVN. Het begrijpen van de structuur en functie van de spanningsafhankelijke natrium-

kanalen is van groot biofysisch en klinisch belang gezien hun sleutelrol in cellulaire pathofysiologie. Tot op heden is voornamelijk onderzoek verricht naar in de invloed van natriumkanalen. Kaliumkanalen kunnen echter ook van belang zijn. Elektrische signalering wordt beëindigd door activering van spanningsafhankelijke kaliumkanalen die gedurende een langere tijdsdomein worden geactiveerd en gedeactiveerd. Ook werd in eerder onderzoek aangetoond dat een significante vermindering van de mitochondriale dichtheid en grootte bij een *SCN9A*-mutatie kan leiden tot degeneratie en verlies van zenuwvezels in DVN.

Eerdere studies toonden aan dat in meer dan 50% van SFN idiopathisch is. Aan patiënten moet worden uitgelegd dat idiopathische SFN niet betekent dat hun klachten geen oorzaak hebben. Ze moeten echter worden verteld dat onze kennis beperkt is, wat betekent dat nog niet alle oorzaken ("cryptogene status") zijn gedetecteerd. In dit proefschrift hebben we aangetoond dat een verscheidenheid aan genetische componenten een onderliggende aandoening en/of risicofactor voor DVN kan zijn. Dit betekent dat DVN mogelijk een familiale component heeft, wat kan helpen bij het diagnosticeren van DVN bij familieleden met dezelfde klachten. Zebra-vis-modellen kunnen ons helpen de relatie tussen specifieke DNA-verandering en de ernst van de pijn te begrijpen. Bovendien helpen deze modellen ons te achterhalen of bestaande en nieuwe farmacologische behandelingen pijn(gedrag) kunnen verlichten. In dit proefschrift is ook een nieuwe, valide en snelle techniek beschreven die toepasbaar is voor de detectie van genetische varianten. Deze zou dus geïmplementeerd moeten worden in de algehele diagnostiek naar DVN.

#### *Medicamenteuze behandel mogelijkheden*

Dunne zenuwvezels hebben het hoogste regeneratieve vermogen en een snelle diagnose en start van een bijbehorende behandeling van DVN kan resulteren in substantiële regeneratie en herstel, vooral bij jonge, relatief gezonde patiënten. De huidige behandelingen voor pijnlijke neuropathieën, gericht op symptomatische pijnbestrijding, zijn grotendeels ontoereikend. Minder dan 50% van de patiënten bereikt 50% pijnverlichting met beschikbare medicijnen. De meeste beschikbare analgetica werken op verschillende niveaus (bijv. natriumkanalen, noradrenerge systeem, opioïderge systeem).

In dit proefschrift hebben we de epidemiologie van genetische mutaties in onze cohorten beschreven, zowel nationaal en internationaal. Een betere beschrijving van pijnfenotype-genotype kan de basis vormen voor gepersonaliseerde pijnbehandeling, omdat de redenen waarom sommige patiënten op de behandeling reageren terwijl andere resistent blijven, beter zullen worden begrepen. Hoewel pijn kan worden gekoppeld aan meerdere



genetische factoren, beïnvloeden complexe omgevingsfactoren ook de individuele variatie in pijn, zoals ras, etniciteit, geslacht en sociale context en interpretatie van de pijnervaring.

De huidige behandeling van neuropathische pijn is in wezen *'trial-and-error'* waarbij behandelingen worden aangeboden, bijna op basis van een willekeurige proef voor een individu, beginnend met de minst ingrijpende behandeling om vervolgens een strategie te vinden die enige mate van verlichting biedt.

#### *Niet-medicamenteuze behandelingen*

Na verloop van tijd kan chronische pijn leiden tot wisselingen in sensatie, centrale sensitisatie en veranderingen in affectieve, cognitieve en emotionele toestand. De transformatie van een gezonde toestand naar een toestand die het vermogen van een patiënt beperken op het fysieke/mentale/sociale domein, kan resulteren in een negatieve cascade van falen van systemen die de toestand verergeren, waardoor een negatieve feed-forward-cyclus op gang komt. Daarom is het belangrijk om de ontwikkeling van deze pijn te definiëren en behandelingen te ontwikkelen die deze pijn zo snel mogelijk kunnen stoppen of omkeren. Om de meest geschikte behandeling te starten, is het belangrijk dat de behandelaar de hulpvraag verduidelijkt. In de meeste gevallen willen patiënten van de pijn af. (Gedeeltelijke) pijnvermindering kan worden bereikt door de onderliggende oorzaak te behandelen of door symptomatische pijnbehandeling te starten met medicatie. Daarnaast kan een start met een revalidatieprogramma, gespecialiseerd in chronische pijn, patiënten vanuit een holistisch perspectief helpen wanneer pijn hun dagelijks leven (nog) aanzienlijk verstoort op verschillende domeinen, zoals mobiliteit, huishoudelijke activiteiten, taken op het werk en/of in sociale activiteiten. Een eerdere studie beschreef dat DVN-patiënten een ernstige algehele vermindering van kwaliteit van leven ervaren. Revalidatieprogramma's kunnen gericht zijn op pijneducatie en houden voortdurend toezicht op het opheffen van beperkingen in het dagelijks functioneren, ondanks de aanwezigheid van pijnklachten, onder begeleiding van een revalidatiearts, fysiotherapeut, ergotherapeut en/of gedragstherapeut.

#### *Toekomstperspectief*

Over het algemeen zou de ideale pijnbehandelaar expertise hebben op het gebied van pijnneurobiologie, gedragsgeneeskunde (inclusief psychiatrie/psychologie), farmacologie en behandelprocedures. Integratieve zorg moet gericht zijn op behandelingen voor zowel symptoombeheersing als ziektemodificatie en moet specifiek zijn voor individuele patiënten. Bovendien zou een grotere kruisbestuiving tussen klinici en onderzoekers de gezondheidszorg vooruit kunnen helpen.

Hoewel we nog lang niet begrijpen wat neuropathische pijn als ziekte of symptoom veroorzaakt, of weten hoe we het kunnen genezen, hebben we een geweldige kans om deze nieuwe kennis over chronische pijn te gebruiken om nieuwe benaderingen uit te werken voor zowel het begrijpen als behandelen van chronische pijn.

### *Impact op de samenleving*

Het gebied van chronische neuropathische pijngeneeskunde staat voor enorme uitdagingen. De incidentie van chronische neuropathische pijn neemt wereldwijd toe, vooral in de beter ontwikkelde landen. Epidemiologische studies hebben aangetoond dat de prevalentie in de algemene bevolking kan oplopen tot 7 tot 8%, wat neerkomt op 20 tot 25% van de personen met chronische pijn. Als gevolg hiervan legt chronische neuropathische pijn een steeds grotere last op de Westerse samenlevingen in termen van kosten van medische zorg en productiviteitsverlies. Vanuit zorgperspectief bedroegen de totale gemiddelde jaarlijkse kosten van klinisch doorverwezen patiënten die een huidbiopsie en/of kwantitatief sensorisch onderzoek ondergaan bij bewezen DVN in 2020 € 29.8 miljoen en vanuit maatschappelijk perspectief € 147.7 miljoen (gegevens Maastricht UMC+). De ontwikkeling van objectieve metingen van neuropathische pijn is van cruciaal belang om pijnbeheersing op de lange termijn te verbeteren voor het bepalen van modulatie van het zenuwstelsel die in de loop van de tijd kan plaatsvinden. Vanwege de huidige ontoereikende behandelingen voor pijn die momenteel beschikbaar zijn, vormen deze patiënten een groot probleem voor de volksgezondheid.