

Verslag wetenschappelijk programma NERASS najaarscongres 2018, Sint Maartenskliniek Woerden. "What's new in CRPS & OA"

Op 30 november 2018 vond het NERASS-najaarscongres plaats in Woerden. Het was weer een bijzondere dag waarbij verschillende disciplines hun kennis en ervaring deelden. Dit congres stonden CRPS (complex regionaal pijnsyndroom) en de nieuwste ontwikkelingen in de behandeling van artrose centraal.

CRPS een multifactoriële aandoening

Krishna Bharwani (arts-onderzoeker bij Centrum voor Pijn geneeskunde van het Erasmus MC), gaf een overzicht van de pathofysiologie en behandeling van CRPS.

CRPS ontstaat meestal na een trauma en komt vaker voor bij vrouwen dan mannen. Bij het stellen van de diagnose wordt uitgegaan van de Budapest criteria zoals ook vastgesteld in de CRPS-richtlijn welke in 2014 herzien is. Belangrijk is je te realiseren dat de lijst van differentiaaldiagnoses groot is.

In het Radboudumc kwam men erachter dat in 77% van de gevallen waar in eerste instantie gesproken werd over CRPS er uiteindelijk sprake was van een andere diagnose vertelt Robert van Dongen (anesthesioloog en pijnbehandelaar uit het Radboudumc).

Er spelen veel mechanismen een rol in het ontstaan en het in standhouden van CRPS.

Bharwani onderscheidt hierin de afferente, efferente, centrale mechanismen als ook genetica. In het Erasmus MC wordt vooral gekeken welk mechanisme bij de patiënt voorop staat. Dit bepaalt ook de uiteindelijke behandeling en is dus maatwerk. Onder het afferente mechanisme vallen de lokale inflammatie en endotheel disfunctie. Er is er is sprake van een lokale ontsteking die oa ook effect heeft op het autonome zenuwstelsel. Auto-antilichamen tegen het autonoom zenuwstelsel zijn gevonden, lokaal zijn TNF-alfa en IL6 zijn verhoogd en IL10 verlaagd. Ook worden meer mestcellen aangetroffen en zijn pro-inflammatoire neuropeptiden verhoogd aanwezig. Er zijn vasomotore en trofische stoornissen, waarbij endotheline verhoogd is en een verlaagd stikstofoxide zorgt voor endotheel disfunctie. Verhoogd endotheline zorgt voor de koude ledemaat.

Onder efferente mechanismen valt de sympathicus activiteit, welke in CRPS veranderd is. Er zijn lagere waarden van norepinefrine en epinefrine gemeten.

Centrale mechanismen zijn onder andere corticale reorganisatie, centrale sensitatie (allodynie), en dystonie. Ook psychologische factoren vallen onder het centrale mechanisme. Er is geen relatie gevonden met bepaalde psychologische factoren bij het ontstaan van CRPS behalve het doormaken van life events. De gedachte is echter wel dat psychologische factoren een rol zouden kunnen spelen in het in standhouden van CRPS.

Er lijkt bij het ontstaan van CRPS ook een associatie te zijn met HLA factoren.

In de behandeling van CRPS wordt in het Erasmus MC altijd als eerste stap fysiotherapie of ergotherapie voorgeschreven, zoals ook beschreven in de richtlijn. Verder wordt pijnmedicatie volgens de WHO-ladder voorgeschreven.

Als inflammatie voorop staat kan naast DMSO 50%, bisfosfonaten iv gebruikt worden.

Er is weinig wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van middelen zoals TNF- α inhibitors, glucocorticoiden, thalidomide en IVIG, toch worden die soms wel toegepast in het Erasmus MC als andere therapieën niet helpen en inflammatie en (belangrijke) rol lijkt te spelen, aldus Bharwani.

Pijnmedicatie volgens de WHO-ladder kan aangevuld worden met gabapentine of Lyrica bij een neuropathische pijncomponent. Bij uitblijven van effect kan ketamine overwogen worden.

Bij koude CRPS kunnen vasodilatoria worden voorgeschreven. Bij dystonie kunnen spierrelaxantia zoals orale clonazepam of baclofen worden geprobeerd.

Bij uitblijven van effect op medicinale behandeling kan invasieve neuromodulatie toegepast worden.

PEPT-behandeling bij CRPS

Robert van Dongen anesthesioloog en pijnbehandelaar (Radboudumc) schetst hoe men tot de ontwikkeling van PEPT (Pain Exposure Physical Therapy) gekomen is. Tot op heden is er geen gouden standaard voor de diagnose en de behandeling. Wel wordt inmiddels activeren en mobiliseren actief uitgedragen terwijl vroeger juist werd geadviseerd binnen de pijngrenzen te blijven.

Pijn is output van onze hersenen en geen input benadrukt van Dongen. De hersenen krijgen nociceptieve signalen binnen en op basis van "prior knowledge" (ervaringen) maar ook emoties verwerken de hersenen deze signalen tot een uiteindelijk output. De hersenen geven betekenis aan de nociceptieve prikkels. Dit kan in sommige gevallen leiden tot een chronisch pijnsyndroom zoals CRPS, waarbij we het pijnlijke ledemaat niet meer gebruiken (disuse en nonuse) en mogelijk daarmee weer het pijnsyndroom in stand houden.

De oorsprong van de activerende fysiotherapie waarbij er geen aandacht is voor pijn, is gelegen in Macedonië. Een Macedonische vrouw zonder medische achtergrond behandelde met succes CRPS-patiënten door de ledemaat te bewegen binnen de mogelijkheden van het gewricht ongeacht de pijn en de reactie die dat bij de patiënt opriep. Deze Macedonische methode is uiteindelijk vertaald in Pain Exposure Physical Therapy (PEPT) en werd bij 106 patiënten onderzocht. De functie verbeterde bij 95 patiënten en pijn verbeterde bij 75 patiënten. 49 patiënten (46%) genazen volledig. Bij 23 patiënten nam de pijn toe, maar was er wel functioneel herstel en 4 patiënten stopten de behandeling door toename van de pijn. Al met al dus een veilige en succesvolle methode.

Bij de PEPT-behandeling gaat het erom om de disuse en nonuse van een ledemaat te doorbreken vertelt Frank Klomp (fysiotherapeut Radboudumc). Disuse is het verkeerd gebruik en nonuse is het niet gebruiken van arm of been. Spalken en hulpmiddelen hebben geen plaats in de PEPT-behandeling.

Ondanks pijn wordt de patiënt gestimuleerd de arm of hand weer zo normaal mogelijk in te zetten. Er is geen aandacht voor toename van pijn. De patiënt wordt geconfronteerd en gecorrigeerd op zijn dis- of nonuse.

In deze behandeling is het van groot belang dat partner in de behandeling wordt betrokken. Partner kan namelijk een rol spelen in bepaalde patronen die ontstaan zijn. De partner krijgt ook de rol van thuisbehandelaar. Van partner wordt verwacht dat iemand ook thuis aangesproken wordt als hij of zij onvoldoende zijn arm of been gebruikt.

Het is van groot belang als behandelaar zeker te zijn over de diagnose en behandeling en deze zekerheid ook uit te stralen. Ben je als behandelaar onzeker dan kan dit het Nocebo-effect geven wat juist toename van pijn en functiestoornissen geeft.

Amputaties in CRPS

In uitzonderlijke gevallen kan amputatie van een ledemaat een optie zijn in behandeling van patiënten met CRPS als alle andere behandelingen falen vertelt Jan Geertzen (revalidatiearts UMCG en Centrum voor Revalidatie Beatrixoord) Vanaf 1994 tot op heden hebben 69 patiënten die beoordeeld zijn in het UMCG een amputatie ondergaan waarbij de ledemaat met CRPS een ernstig obstakel vormde in het functioneren. Het uiteindelijk komen tot een besluit van amputatie verloopt zeer zorgvuldig, waarbij alle behandelmogelijkheden zoals in de CRPS-richtlijn vermeld zijn doorlopen moeten zijn en ook de PEPT behandeling. Er moeten ook geen aanwijzingen zijn voor psychopathologie zoals bijvoorbeeld bodydysmorfic disorder. Besluitvorming vindt plaats in een groot multidisciplinair overleg waarbij indien gewenst ook een ethicus betrokken is.

In een onderzochte populatie van 22 patiënten waar een amputatie heeft plaatsgevonden, was er uiteindelijk in 72% sprake van fantoompijn (wat overeenkomt met de percentages bij amputaties om andere redenen). Er trad in 27 % een recidief op van de CRPS langer dan een jaar na de amputatie maar verschijnselen waren wel milder. Alle 22 patiënten in het onderzoek gaven aan opnieuw te kiezen voor een amputatie.

Van de patiënten met een beenamputatie komt maar de helft tot het lopen met een prothese, mede omdat patiënten vaak zeer langdurig rolstoelafhankelijk zijn geweest. Bij het grootste gedeelte van de patiënten die gepresenteerd wordt in Groningen wordt niet overgegaan op amputatie. Op dit moment is gestart met een onderzoek hoe het de patiënten vergaat waarbij besloten is geen amputatie te doen.

Kraakbeenherstel door mesenchymale stamcellen

Orthopedisch chirurg i.o. en onderzoeker Tommy de Windt (UMC Utrecht) bestudeert het gebruik van mesenchymale stamcellen (MSC's) voor het herstel van focale kraakbeen defecten bij sporters. Het doel van de behandeling met MSC's is het kraakbeen defect te vullen, klachten te verminderen en sporthervatting weer mogelijk te maken. Dit is nog geen behandeling voor artrose volgens de Windt.

Tot op heden wordt voor behandeling van kraakbeendefecten de microfractuur methode gebruikt waarbij gaten in het subchondrale bot worden gemaakt of implantatie van autologe chondrocyten die op een medium gekweekt zijn.

Bij het gebruik van mesenchymale stamcellen worden deze voor implantatie gemengd met chondrocyten en hun omringende matrix. Dit gebeurt in dezelfde sessie van 1 operatie. Mesenchymale stamcellen zijn eigenlijk geen echte stamcellen maar hebben slechts een deel van de karakteristieken, zij kunnen niet differentiëren naar diverse cellen. Ze functioneren eigenlijk meer als een pericyt welke verbindingen aan gaat met de chondrocyten. De overleving van de MSC's in kraakbeen is ook van korte duur.

Leveren we de juiste zorg aan artrose patiënten?

Margreet Kloppenburg reumatoloog (LUMC) brengt voor het voetlicht dat in de zorg voor artrose patiënten nog steeds niet altijd de goede zorg wordt geleverd. Soms is er spraken van over-use van zorg. Bijvoorbeeld het gebruik van opioïden of te snel overgaan tot artroscopie of het plaatsen van een prothese.

Soms is er sprake van under-use. Door het niet inzetten van conservatieve behandeling terwijl dit bewezen effectief is. Vaak zit er een discrepantie tussen wat aan behandelaren geadviseerd wordt te doen en wat ze uiteindelijk zelf adviseren aan de patiënt. Daarna is nog de vraag wat patiënt uiteindelijk doet met het advies. Adherentie hierin is van groot belang.

Care modellen proberen hier een oplossing voor te bieden. Een voorbeeld is JIGSAW-E (Joint Implementation of Guidelines for Osteoarthritis in Western Europe). Dit Europese initiatief beoogt zelfmanagement van artrose patiënten te verbeteren met de hulp van zorgprofessionals die daarvoor een training hebben gekregen en gebruik kunnen maken van een hiervoor ontwikkelde toolkit.

Het is verder van belang in de behandeling van artrose goed te definiëren waar je je behandeling op richt, maar ook na te gaan welk probleem bij de patiënt op de voorgrond staat. Is behandeling gericht op pijn of functiebeperking? Wat is de ernst en locatie van de klachten? Wat zijn de gedachten en wensen van de patiënt en welke comorbiditeiten spelen een rol? Dit is van belang om ook het uiteindelijke effect van je behandeling te evalueren.

Bij medicamenteuze behandeling van artrose kan inflammatie een aanknopingspunt voor behandeling zijn. NSAID's en steroïden helpen maar tijdelijk en zijn niet "disease modifying". DMARDs en TNF alfa blokkers lijken niet goed te werken, maar de vraag is of in de studies waarin hier naar gekeken is, er wel aanwezigheid van inflammatie was.

CMC1 distractie; goede klinische resultaten, maar geen duidelijke structurele verbetering

Gewrichtsdistractie leidt in kniegewrichten en enkelgewrichten tot toename van de kraakbeendikte. ANIOS heilkunde en arts onderzoeker plastische chirurgie Janna Ottenhoff (Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein), onderzocht of CMC1 distractie (gedurende 8 weken 3mm) bij CMC1 artrose klinisch effectief is en of het tot structurele verbetering leidt. Doel is een invasieve operatieve behandeling zoals een trapeziectomie, artrodese of prothese uit te kunnen stellen. In een studie met patiënten met CMC1 artrose die een indicatie hadden voor chirurgie (onvoldoende effect van het dragen van een spalk gedurende 3 maanden, en een Eaton Glickel tadium II of III) waren de effecten op klinische symptomen goed. Pijn verminderde aanzienlijk en het functioneren verbeterde en patiënten waren tevreden. Bij MRI werd echter geen duidelijke structurele verbetering gezien en werd er veel stijfheid gerapporteerd in de nabehandeling van de distractie.

De rol van alarmines bij de pathogenese van artrose

Peter van Lent, onderzoeker Radboudumc (Dept. of Experimental Rheumatology and Advanced Therapeutics) onderzoekt de rol van inflammatie in het ontstaan van artrose. Hierbij spelen locale maar ook systemische factoren (cholesterol en glucose) een rol. Lokaal lijken alarmines S100A8 en S100A9 betrokken in de inflammatie en kraakbeenschade. De alarmines worden uitgescheiden door macrofagen en zijn betrokken bij regulatie van het aangeboren immuunsysteem. In het CHECK onderzoek is een correlatie gevonden tussen de serumspiegels van deze alarmines en de progressie van gewrichtsschade. In muizenmodellen is aangetoond dat S100A8 en S100A9 betrokken zijn bij inflammatie en osteofytvorming. Op dit moment wordt onderzocht of S100 remmers als medicijn effectief zijn als DMOAD bij mensen.

Er is ook een relatie tussen obesitas en hypercholesterolemie en inflammatie bij artrose. Obese ApoE knockout muizen met sterk verhoogd LDL met artrose tonen meer inflammatie en meer destructie. Dit pleit voor statines als DMOAD bij patiënten met het metabool syndroom.

Mesenchymale cellen uit vetweefsel blijken ook een anti-inflammatoir effect te hebben. Injectie in artrose gewrichtjes bij muizen leidt tot minder kraakbeenschade en minder osteofytvorming.

Heuprotheses bij jonge patiënten en het belang van voldoende bone-stock

Orthopedisch chirurg Wim Rijnen (Radboudumc) laat zien dat een heupprothese bij de jonge patiënt wel kan, mits de anatomie zo goed mogelijk hersteld wordt en gezorgd wordt voor reconstructie van botdefecten door gebruik te maken van bot transplantatie (bone impaction grafting). In dat geval kan een revisie op een later moment uitgevoerd worden en zelfs zo nodig een re-revisie.

Rijnen benadrukt dat de jonge heupartrose patiënt een andere patiëntengroep is dan de oudere heupartrose patiënt. Jonge mensen zijn actiever en vragen meer van hun prothese dan de oudere patiënt. De levensduur van een prothese bij jonge patiënten is minder lang vergeleken met oudere patiënten. Bij jonge mensen met ernstige heupartrose is er vaak ook een onderliggende aandoening met reeds een fors veranderde anatomie wat de operatie vaak lastiger maakt. De jongere patiënt lijkt ook in besluitvorming voor de operatie anders geïnformeerd te willen worden en er lijkt bijvoorbeeld een grotere behoefte aan lotgenoten contact en shared decision making.

Cruciaal is dat de eerste operatie goed wordt uitgevoerd, bij voorkeur in een centrum met ervaring met het reconstrueren van heupgewrichten, zoals het Radboudumc.

Het najaarscongres heeft ons inzicht gegeven in de mogelijke oorzaken en instandhoudende factoren in CRPS en handvatten gegeven in het omgaan met de CRPS-patiënt. Het is duidelijk dat dit een multidisciplinaire en een holistische benadering vergt.

Tevens wordt er steeds meer bekend over welke factoren een rol spelen in het ontstaan van artrose, wat wellicht mogelijkheden gaat bieden in de preventie of vertraging van artrose. In de chirurgie ontwikkelen zich steeds weer nieuwe technieken om uitkomsten verder te verbeteren, met ook vaak uitstel van grotere ingrepen.

Foskea Bos en Willemijn Noort-van der Laan