

# Pijn en de behandeling van pijn bij patiënten met EDS.

De aard van de pijnklachten bij hEDS is niet duidelijk, maar het lijkt er op dat naast nociceptieve pijn er ook een rol is voor neuropathische pijn (met name geassocieerd met dunne vezel neuropathie) en voor nocipatische pijn, waarbij er centrale en perifere sensitiviteit (zich uitend in hypersensibiliteit en allodynie) optreedt. Er zijn in de klinische praktijk aanwijzingen dat er een combinatie van deze drie typen van pijnklachten optreedt bij patiënten met hEDS.

Drie soorten pijn:

1. **Nociceptieve pijn:** De IASP definitie van nociceptieve pijn is de pijn die veroorzaakt wordt door daadwerkelijke of dreigende schade van niet-zenuwweefsel en voortkomt uit de activatie van de pijnzintuigen. Hierbij is er sprake van een normaal functionerend en intact somatosensorisch zenuwstelsel in tegenstelling tot de neuropathische pijn. Nociceptieve pijn voelt scherp of bonzend en kloppend aan. Dit type pijn wordt bij hEDS patiënten met name gezien als polis optredende pijn(toename) na (sub)luxaties van gewrichten, bij overbelastingletsels zoals peesontstekingen en slijmbeursontstekingen.

**De behandeling van nociceptieve pijn** kent een aantal belangrijke principes:

- De patiënt krijgt de lichtst mogelijke, voldoende effectieve medicamenteuze behandeling, met de minste bijwerkingen, voor een tijdelijke periode.
- Adviseer pijnmedicatie op vaste tijden en in voldoende dosering in te nemen.
- Maak met de patiënt een afspraak om het effect te evalueren.

**Medicamenteuze behandeling van nociceptieve pijn bij volwassenen:**

**Stap 1.** Paracetamol tabletten of zepillen 3-4 dd 500-1000 mg (gedurende max. 1 maand).

**Stap 2a.** NSAID.

NSAID dermaal: diclofenac gel 3% of ibuprofen gel 5%, beiden 2-4 dd aanbrengen bij gelokaliseerde spier- en gewrichtspijn.

**Stap 2b.** NSAID oraal / rectaal / intramusculair:

Naproxen tablet of zepil 2 dd 250-500 mg (Naproxen heeft laagste cardiovasculaire en hoogste gastro-intestinale risico)

Ibuprofen dragee of tablet 3-4 dd 400-600 mg

Diclofenac tablet, zepil, injectievloeistof, oraal 2-3 dd 25-50 mg of 2 dd 75 mg. Bij hevige pijn: 2 dd 100 mg, gedurende 1-2 dagen.

Rectaal: 2-3 dd 25-50 mg. Bij hevige pijn 2 dd 100 mg gedurende 1-2 dagen.

Dosering diclofenac intramusculair: 75 mg eenmalig diep intragluteaal.

(diclofenac heeft hoogste cardiovasculaire en laagste gastro-intestinale risico).

Wat betreft maagbescherming bij gebruik NSAID's: omeprazol capsule of tablet maagsapresistent 20 mg 1x/dag, ter preventie van NSAID-gerelateerde ulcera, erosies of dyspeptische klachten bij risicopatiënten:

Een ulcus in de voorgeschiedenis, hoge leeftijd en bepaalde comorbiditeit of comedatie verhogen het risico op een maagbloeding bij NSAID-gebruik.

Bij NSAID-gebruik (inclusief laaggedoseerde salicylaten) en een ulcus in de voorgeschiedenis dient de patiënt *H. pylori*-negatief te zijn omdat *H. pylori* de kans op een recidief ulcus verhoogt.

### **Stap 3. Zwakwerkend opioïd.**

Tramadol (tablet, tablet met gereguleerde afgifte, druppels, zetpil).

Oraal: 1-2 dd 50 mg, zodanig elke 3-5 dagen verhogen tot maximaal 1-4 dd 100 mg. Bij ouderen max. 1-3 dd 100 mg. Bij kwetsbare ouderen start met 1-2 dd 4 druppels (= 10-20 mg per dag) en langzaam verhogen tot 1-4 dd 4-10 druppels (max. 100mg/dag).

Rectaal: 1-2 dd 100 mg, zo nodig verhogen tot 1-4 dd 100 mg.

Zet bij goed effect eventueel om naar tablet met gereguleerde afgifte. Zo kort mogelijk gebruiken om het risico op afhankelijkheid en onthoudingsverschijnselen te beperken.

Stap 4 Sterkwerkend opioïd.

Morfine tablet met gereguleerde afgifte, start met 2 dd 10-30 mg (> 70 jaar of < 50 kg: 2 dd 10 mg). Verhoog zo nodig geleidelijk de dosering. De benodigde onderhoudsdosering kan per individu sterk wisselen, afhankelijk van de gewenning en de verschillen in respons op en tolerantie voor het opioïd. Bij onvoldoende effect: overweeg opioïdrotatie. Schrijf zo kort mogelijk voor om het risico op gewenning en afhankelijkheid te beperken. Voeg direct een laxans toe. Geef bij misselijkheid kortdurend een anti-emeticum.

Bij slikklachten, aanhoudende misselijkheid, braken of darmobstructie: Fentanyl pleister, Start met 12 microg/uur, na 3 dagen pleister vervangen.

### **Beleid bij afbouwen na langdurig gebruik opioïden:**

- Overweeg met patiënten die > 1 maand (arbitrair) opioïden gebruiken de optie te bespreken om af te bouwen en te stoppen.

Bespreek met de patiënt een haalbaar doel: afbouwen tot een bepaalde dosering of stoppen.

Stel een afbouwschema op in overleg met de patiënt:

- Verlaag de dosering elke week met 10-25%; ga uit van beschikbare doseereenheden.
- Hanteer een langzamer schema bij langduriger gebruik of bij voorkeur van de patiënt hiervoor.

Informeer de patiënt over te verwachten ontwenningsverschijnselen en bespreek de mogelijkheden om hiermee om te gaan.

Bespreek de behandelmogelijkheden bij eventueel optredende pijn.

Adviseer een sociaal vangnet te organiseren bij gezin/familie/vrienden/collega's.

Controles:

Spreek regelmatige controles af, bijvoorbeeld voorafgaand aan elke afbouwstap.

Bij ontwenningsverschijnselen:

- Overweeg de volgende afbouwstap uit te stellen. Verhoog de dosering niet.
- Geef gericht advies, bij voorkeur niet-medicamenteus:

Verwijzing naar een psycholoog bij niet-helpende opvattingen, emoties en gedragingen rondom de pijn.

Verwijzing naar een fysio- of oefentherapeut voor een beweeg- of oefenprogramma gericht op een actieve leefstijl, eventueel in combinatie met cognitief-gedragsmatige elementen.

Begeleiding door maatschappelijk werk als chronische stress door psychosociale problemen een belangrijke rol speelt bij de pijn.

- Bij pijn: volg de richtlijnen voor het beleid bij (dreigende) chronische pijn.
- Na de laagste dosering kan de patiënt het gebruik helemaal stoppen. Dit is vaak de moeilijkste stap. Stel deze stap eventueel in overleg met de patiënt uit.

Consultatie en verwijzing:

Verwijs patiënten die gemotiveerd zijn om af te bouwen naar een verslavingsarts (of consulteer):

- indien een eerste afbouw poging in de huisartsenpraktijk is mislukt
- bij ernstige verslavingsproblematiek en/of ernstige psychiatrische comorbiditeit
- bij vragen of twijfels

### **Medicamenteuze behandeling van nociceptieve pijn bij kinderen:**

**Stap 1.** Paracetamol (tablet, zetpil, drank) 60 mg/kg/dag in 3-4 giften (max. 500 mg/dosis, max. 2 g/dag).

Leeftijd ≥ 3 maanden: 60 mg/kg/dag in 2-3 giften (max. 500 mg/dosis, max. 2 g/dag)

Leeftijd < 3 maanden: 40 mg/kg/dag in 2 giften (max. 75 mg/dosis).

**Stap 2.** NSAID.

Ibuprofen (suspensie, (smelt)tablet, zetpil) 20 mg/kg/dag in 3-4 giften (max. 30 mg/kg/dag, max. 1200 mg/dag) (alleen indien leeftijd ≥ 3 maanden; bij voorkeur max. 3 dagen)

2. **Neuropathische pijn.** De IASP definitie van neuropathische pijn: pijn die wordt veroorzaakt door een laesie of ziekte van het somatosensorische zenuwstelsel (centrale en/of perifere zenuwstelsel).
- Cochrane review bewijs voor de behandeling van neuropathische pijn:
- Paracetamol al dan niet in combinatie met codeïne: de werking hiervan bij neuropathische pijn is wetenschappelijk niet aangetoond.
  - Van NSAID's (niet hormonale ontstekingsremmende medicatie zoals ibuprofen, naproxen, diclofenac, etericocib, celebrex): de werking hiervan bij neuropathische pijn is wetenschappelijk niet aangetoond.
  - Tramadol: de werking hiervan bij neuropathische pijn is wetenschappelijk niet aangetoond.
  - Opiaten lijken m.n. enige effectiviteit te hebben op de korte termijn, maar niet op de middellange en lange termijn bij neuropathische pijn, maar gaan gepaard met ernstige bijwerkingen.
  - Fentanyl: er is geen goed wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit en de veiligheid van fentanyl in de behandeling van neuropathische pijn.
  - Oxycodon: er is geen goed wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit en de veiligheid van oxycodon in de behandeling van neuropathische pijn bij diabetische polyneuropathie of postherpetische pijn.
  - Morfine: er is wetenschappelijk bewijs van zeer lage kwaliteit dat aantoont dat morfinetabletten weinig tot geen, effect hebben bij mensen met matige of ernstige neuropathische pijn.
  - Buprenorphine (synthetisch opiaat), er bestaat geen wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit bij neuropathische pijn.
  - Lidocaïne. Het is onduidelijk op basis van wetenschappelijk onderzoek of intraveneuze toediening effectief is bij neuropathische pijn. Het is onduidelijk op basis van wetenschappelijk onderzoek of lokaal toegepaste lidocaïne effectief is bij neuropathische pijn. Lokaal toegepaste lidocaïne is niet effectiever of veiliger dan carbamazepine, amantadine, gabapentin of morfine. Lokaal toegepaste lidocaïne geeft vaker bijwerkingen dan placebo, maar zijn wel veilig.
  - Topiramaat, lacosamide, lamotrigine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenotoïne, valproïnezuur, zonisamide en andere anti-epileptica: zijn bij wetenschappelijk onderzoek niet effectief gebleken bij neuropathische pijn als gevolg van diabetische polyneuropathie. Er is wel wetenschappelijk bewijs voor het frequent optreden van bijwerkingen.
  - Clonazepam: bij wetenschappelijk onderzoek niet effectief gebleken bij neuropathische pijn.
  - Methadon: bij wetenschappelijk onderzoek niet effectief gebleken bij neuropathische pijn.
- Gabapentine: er is wetenschappelijk bewijs van matige kwaliteit, dat gabapentin in een dosis van 1200 mg of meer per dag een belangrijk effect heeft bij mensen met matige of ernstige neuropathische pijn bij diabetische polyneuropathie of postherpetische pijn. Gabapentine werkt slechts goed bij 10%-25% van de mensen met neuropathische pijn bij diabetische polyneuropathie of postherpetische pijn. Bij de meeste mensen werkt het niet.
- Pregabaline: er bestaat enig wetenschappelijk bewijs dat pregabaline effectief is bij mensen neuropathische pijn bij diabetische polyneuropathie of postherpetische pijn. Pregabaline in een dosering van 300-600 mg per dag, werkt slechts goed bij 10%-25% van de mensen met neuropathische pijn bij diabetische polyneuropathie of postherpetische pijn. Bij de meeste mensen werkt het niet. Er is weinig of geen bewijs voor de werkzaamheid bij andere oorzaken van neuropathische pijn. Ongeveer 10% van de gebruikers stopt met pregabalin vanwege bijwerkingen.
- Antidepressiva: deze zijn bij wetenschappelijk onderzoek effectief gebleken bij neuropathische pijn: meer dan 1 op de 3 van de mensen met neuropathische pijn had een matige vermindering van de pijn bij gebruik van tricyclische antidepressiva zoals amitriptyline en imipramine (bij gebruik van 100 mg -150 mg per dag). Bij gebruik van venlafaxine zien we gelijkwaardige effecten. Echter 1 op de 5 gebruikers stopt het gebruik vanwege bijwerkingen.
- Er is zeer beperkt wetenschappelijk bewijs over de effectiviteit van SSRI's bij neuropathische pijn.
- Cannabis: er is geen sterk wetenschappelijk bewijs dat cannabisproducten effectief zijn bij mensen met neuropathische pijn.

- Combinatietherapie: er is nog onvoldoende bewijs voor de effectiviteit voor diverse combinaties van medicatie bij mensen met neuropathische pijn.

Dus dat betekent voor **de medicamenteuze behandeling van neuropathische pijn de volgende mogelijkheden:**

Als eerste keus een TCA, zoals amitriptyline of bij ouderen nortriptyline.

TCA's zijn gecontraïndiceerd na een recent hartinfarct, cardiale geleidingsstoornissen en bij dementie. Terughoudendheid is geboden bij (een voorgeschiedenis van of verhoogd risico op) urineretentie, lever- of nierfunctiestoornis, glaucoom, epilepsie, obstipatie, prostaathypertrofie en cardiovasculaire aandoeningen zoals hartfalen. Overweeg een ecg bij patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor cardiovasculaire bijwerkingen voorafgaand aan de start met een TCA.

Controleer bij gebruik van TCA's bij keelpijn en koorts in de eerste 10 behandelweken het bloedbeeld in verband met de zeldzaam voorkomende beenmergdepressie.

Overweeg behandeling met gabapentine als een TCA onvoldoende effect heeft, bij ongewenste bijwerkingen of bij een cardiovasculaire contra-indicatie voor een TCA. Als dit ook niet effectief is of bijwerkingen geeft, overweeg dan over te stappen op een volgend middel m.n. pregabaline.

Amitriptyline Start vóór de nacht met 10-25 mg, verhoog zo nodig met 25 mg elke 1-2 weken tot maximaal 125 mg per dag. Start bij ouderen en bij ervaren bijwerkingen met een lage dosering en verhoog de dosering langzaam.

Nortriptyline Start met 10-25 mg, verhoog zo nodig met 25 mg elke 1-2 weken tot maximaal 100 mg. In verband met mogelijke slapeloosheid liever niet vóór de nacht laten innemen.

Gabapentine 900 mg of 1200 mg per dag, opbouwend in 3 dagen: dag 1: 1 dd 300 mg; dag 2: 2 dd 300 mg; dag 3: 3 dd 300 mg. Verhoog zo nodig om de 2-3 dagen in stappen van 300 mg verhogen tot maximaal 3 dd 1200 mg per dag. De opbouw van een dagdosis van 1800 mg kost minimaal 1 week, een dagdosis van 2400 mg minimaal 2 weken en de maximale dagdosis van 3600 mg minimaal 3 weken. Onderhoudsdosering: 900-3600 mg per dag in 3 giften.

Bij verminderde nierfunctie: eGFR 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 600-2400 mg/dag; 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 300-1200 mg/dag; 10-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 150-600 mg/dag (dosering van 150 mg kan als 300 mg elke 2 dagen worden ingenomen).

Pregabaline 150 mg per dag in 2-3 giften, op geleide van individuele reactie en het kunnen verdragen, na 3-7 dagen verhogen tot 300 mg per dag. Verhoog na een extra week zo nodig tot 600 mg per dag. Maximale dosering: 600 mg. Onderhoudsdosering: 150-300 mg per dag in 2-3 giften. Bij verminderde nierfunctie: eGFR: 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 50% van de normale dosering; 10-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 25% van de normale dosering.

NB Overweeg, afhankelijk van de diagnose en/of lokalisatie, een eventuele invasieve behandeling in de vorm van infiltraties met lokaal anestheticum en corticosteroid, specifieke zenuwblokkades, epidurale en spinale medicatietoediening en ketamine infusie. Raadpleeg/verwijs naar de anesthesioloog-pijnspecialist.

Uit onderzoek door de globale patiëntenvereniging onder 500 EDS patiënten is gebleken dat cannabisproducten in vergelijking met alle medicatie het meest effectief is. Waarbij als effectieve producten m.n. THC houdende producten superieur zijn aan alléén CBD houdende producten worden aangeraden. Roken van cannabis wordt om voor de hand liggende redenen afgeraden.

**Bij zwangerschap(swens):** opioïden en NSAID's vermijden.

**Niet farmacologische behandeling van neuropathische pijn:**

- accupunctuur: de werking hiervan bij neuropathische pijn is wetenschappelijk niet aangetoond.

- TENS, er is geen wetenschappelijk bewijs voor de werking van TENS bij patiënten met neuropathische pijn.

3. **Nociplastische pijn.** De IASP definitie van nociplastische pijn: pijn die voortkomt uit veranderde pijngewaarwording zonder duidelijk aanwezige of dreigende schade van niet-

zenuwweefsel waardoor pijnzintuigen geactiveerd worden en zonder een laesie of ziekte van het somatosensorische zenuwstelsel (centrale en/of perifere zenuwstelsel). Hierbij is er dus een verandering in de functie van het somatosensorische zenuwstelsel in de vorm van perifere en/of centrale sensitatie, zich uitend in de fenomenen hyperalgesie (toegenomen pijngewaarwording bij een prikkel die normaliter pijn veroorzaakt) en allodynie (pijngewaarwording door een prikkel die normaliter géén pijn doet). Hyperalgesie en allodynie worden samen hyperesthesie genoemd.

Sensitatie betreft het fenomeen dat de pijnsensoren een verhoogde, abnormale gevoeligheid hebben voor pijnprikkels of gevoelsprikkels die normaliter geen pijn doet. Bij perifere sensitatie speelt zich dit fenomeen af in de weefsels in de periferie, bij centrale sensitatie in het ruggenmerg en/of het brein.

**De medicamenteuze behandeling van nociplastische pijn is identiek aan neuropathische pijn.**

### **Wat betreft interdisciplinaire specialistische gedragsgeoriënteerde pijnrevalidatieprogramma's:**

In het Cochrane ebook wordt geconcludeerd dat wat betreft gedragsgeoriënteerde pijnrevalidatie voor lage rugpijn:

- Er wat betreft pijnvermindering: voor revalidatieprogramma's op basis van operante gedragstherapie er wetenschappelijk bewijs van matige kwaliteit is dat dit effectiever is op de korte termijn dan wat personen die op de wachtlijst staan doen. Waarbij er weinig tot geen bewijs is dat er een verschil in effect is tussen de verschillende types gedragstherapie of de combinatie hiervan op de korte en middellange termijn.  
Tevens is er geen wetenschappelijk bewijs is voor betere effectiviteit van klinische gedragsgeoriënteerde revalidatieprogramma's in vergelijking met poliklinische behandeling.
- Gedragsgeoriënteerde revalidatietherapie was effectiever wat betreft pijnverlichting dan standaard zorg, die doorgaans fysiotherapie, rugschool en/of medische zorg omvat, op de korte termijn.
- Op de lange termijn bleek voor revalidatieprogramma's op basis van operante gedragstherapie er geen wetenschappelijk bewijs bestaat dat zowel voor pijnvermindering als voor depressie deze programma's effectiever zijn dan oefenen in groepsverband.
- Bij vrijwel alle andere vergelijkingen was er alleen onderzoek van lage, tot zeer lage kwaliteit.
  
- Wat betreft oefeningen zowel als onderdeel van een behandelprogramma of als nazorg, om lage rugpijn te voorkomen is er bewijs van matige kwaliteit dat oefeningen na een revalidatietraject de frequentie en het aantal keren dat de lage rugklachten opnieuw opspelen verminderd. Echter er zijn tegengestelde resultaten uit de wetenschappelijke studies hierover. In de studies werden geen negatieve bijwerkingen van oefentherapie beschreven.

Wat betreft multidisciplinaire pijnrevalidatieprogramma's voor mensen met lage rugklachten is er wetenschappelijk bewijs van matige kwaliteit en van geringe grootte (1 punt op een 10 puntschaal) dat deze programma's tot grotere verbeteringen leiden, wat betreft pijn en wat betreft dagelijks functioneren, in vergelijking met standaard zorg in de vorm van behandeling gericht op lichamelijke stoornissen.

Er was daarnaast bewijs van matige kwaliteit dat multidisciplinaire behandeling de kans op werkhervatting verdubbeld in de daarop volgende 6-12 maanden in vergelijking met standaard zorg in de vorm van behandeling gericht op lichamelijke stoornissen.

Opmerking hierbij het is de vraag of dit effect opweegt tegen de relatieve hoge kosten zowel qua geld, middelen en tijd van deze doorgaans intensieve multidisciplinaire programma's. De inzet van deze multidisciplinaire revalidatieprogramma's lijkt alleen op te wegen tegen de hoge kosten voor mensen met complexe en ernstige klachten.

Voor de effectiviteit van interdisciplinaire specialistische gedragsgeoriënteerde pijnrevalidatieprogramma's bij hEDS is geen kwalitatief voldoende bewijs.

De klinische ervaring leert mij dat hEDS patiënten zich in dit soort behandelprogramma's niet erkend voelen in hun lijden door revalidatieartsen die hun diagnose hEDS niet accepteren en zelfs

ontkennen of niet relevant vinden en mede omdat ze zich niet herkennen in de klachten en situatie van medepatiënten die doorgaans aan fibromyalgie lijden.

Ook de aanpak waarbij “ongewenst gedrag” zoals feedback bespreken over de nareactie van de fysieke training die deze behandelprogramma's doorgaans geven, genegeerd wordt in combinatie met verbod op gebruik pijnmedicatie, het toepassen van klachten reducerende behandeling door bijv. de fysiotherapeut en het taboe op het gebruik van braces en hulpmiddelen in deze programma's maakt dat hEDS patiënten doorgaans afhaken en vast lopen in deze programma's en doorgaans geen klachtenreductie maar klachtentoename ervaren. **Om deze redenen en gezien de wetenschappelijk gezien geringe effectiviteit van deze revalidatieprogramma's raad ik die af bij hEDS patiënten.**