

# Therapie bij sympathische reflexdystrofie

## Een systematisch overzicht

Pieter van den Berg, Sita Bierma-Zeinstra, Bart Koes

### Inleiding

Sympathische reflexdystrofie imponeert in de praktijk als een ongrijpbaar ziektebeeld. Vooral stelt het gebrek aan goede behandelingsresultaten teleur.<sup>1</sup> Een grote variatie aan therapieën wordt toegepast bij patiënten met reflexdystrofie. Deze variatie wordt, naast de mate van ernst van het ziektebeeld, vermoedelijk mede veroorzaakt door de onzekerheid over de etiologie. Zo is het onduidelijk of sympathische reflexdystrofie daadwerkelijk iets te maken heeft met afwijkingen aan het sympathische zenuwstelsel.<sup>2</sup> Sympathische reflexdystrofie is ook beschreven als een ontspoor-

de ontstekingsreactie<sup>3</sup> of als een 'psychogene pseudo-neuropathie'.<sup>4</sup> Inmiddels kiest men internationaal steeds vaker voor de meer beschrijvende naam van complex regionaal pijnsyndroom.<sup>5</sup> Goede informatie afkomstig van gecontroleerde prospectieve onderzoeken is van groot belang om een juiste therapiekeuze te kunnen maken. In H&W 2002(3) bespraken wij de diagnostiek en de relatief gunstige prognose van sympathische reflexdystrofie; in dit artikel beschrijven wij welk empirisch bewijs er is voor de werkzaamheid van therapie bij reflexdystrofie. Deze vraag beantwoorden wij door systematisch en zo volledig mogelijk de literatuur te doorzoeken en het bestaande bewijs samen te vatten.

### Samenvatting

Van den Berg PJ, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW. Therapie bij sympathische reflexdystrofie. Een systematisch overzicht. Huisarts Wet 2002;45(4):166-71.

**Doel** De effectiviteit van in de literatuur beschreven behandelingen van sympathische reflexdystrofie is onderzocht.

**Methode** Er is een systematisch literatuuronderzoek gedaan met een uitgebreide zoekstrategie in Medline en het Cochrane Controlled Trial Register. Onderzoeken naar het effect van een behandeling voor sympathische reflexdystrofie die een interventie vergelijken met een controlegroep, werden ingesloten.

**Resultaten** Er werden 28 onderzoeken gevonden, waaronder 16 RCT's. Zeven RCT's (n 20-135) waren van goede methodologische kwaliteit. Deze RCT's onderzochten uiteenlopende interventies voornamelijk gericht op de botopbouw (bifosfonaten en calcitonine), de zenuwgeleiding (intraveneuze regionale blokkades en elektrische ruggenmergblokkade), het ontstekingsproces (antioxidant) en op revalidatie (fysiotherapie, ergotherapie en maatschappelijk werk). Voor geen van de 19 onderzochte interventies was overtuigend bewijs voor effectiviteit voorhanden. Opvallend was het geringe aantal onderzoeken per interventie.

**Conclusie** Op basis van het bestaand onderzoek kan (nog) geen behandeling worden aangewezen die duidelijk effectiever is dan de behandeling van een controlegroep.

Instituut voor Huisartsgeneeskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam: dr. P.J. van den Berg, huisarts in opleiding en epidemioloog; dr. S.M.A. Bierma-Zeinstra, gezondheidswetenschapper en senior-onderzoeker; prof dr. B.W. Koes, epidemioloog, hoogleraar onderzoek huisartsgeneeskunde.

Correspondentie: P.J. van den Berg, e-mail: PjvandenBerg@cs.com  
Mogelijke belangenverstrengeling: niet aangegeven.

### Methoden

In Medline (1966-december 2000) en in het Cochrane Controlled Trial Register zochten wij naar artikelen met therapeutische betekenis voor sympathische reflexdystrofie. Als zoektermen gebruikten wij *reflex sympathetic dystrophy* (trefwoord en MESH-heading), *posttraumatic dystrophy* en onderlinge combinaties van deze woorden, *complex regional pain syndrome* (trefwoord en MESH-heading), *shoulder hand syndrome*, *Sudeck's atrophy*, *algodystrophy* en *Pourfour*.

De samenvattingen van de gevonden artikelen werden gelezen om te beoordelen of zij in aanmerking kwamen voor bespreking in deze systematische review. Hiertoe diende het artikel zich te richten op een vorm van behandeling van patiënten met reflexdystrofie (of een andere naam voor dit ziektebeeld). Het effect in de interventiegroep moest vergeleken zijn met het resultaat in een controlegroep. Verder moest in het onderzoek het effect van de interventie op pijn zijn beschreven. Van de geselecteerde artikelen werden de referenties nagekeken om mogelijk andere artikelen te achterhalen. Vervolgens werd de methodologische kwaliteit van de RCT's en clinical trials bepaald met behulp van de Delphi scoringslijst.<sup>6</sup> Twee onderzoekers scoorden onafhankelijk van elkaar alle artikelen (kappa 0,6) waarna consensus werd bereikt over de uiteindelijke score. Kwalitatief goede onderzoeken werden in detail besproken. Als afkappunt voor een goed onderzoek werd gekozen voor een score van >5 voor de Delphi kwaliteitslijst. De range van deze schaal loopt van 0 tot 9.

Cross-over-onderzoeken werden op kwaliteit beoordeeld met behulp van een eigen, op de literatuur gebaseerde lijst.<sup>7,8</sup> Wij kozen hiervoor omdat de specifieke onderzoeksopzet van de cross-overtrial niet altijd goed tot zijn recht komt in de bestaande, op parallelle RCT's gerichte kwaliteitslijsten.

Alle geselecteerde onderzoeken werden gebruikt voor een best-evidencesynthese. Dit betekende dat per interventie werd aangegeven hoe 'stevig' het bewijs voor de werkzaamheid is:

- ▶ *sterk*: consistente bevindingen van meer onderzoeken van goede kwaliteit;
- ▶ *matig*: consistente bevindingen van meer onderzoeken van minder goede kwaliteit;
- ▶ *beperkt*: slechts één onderzoek;
- ▶ *tegenstrijdig*: inconsistente bevindingen van meerdere onderzoeken.

Werkzaamheid werd gedefinieerd als een statistisch significante daling in de visueel-analoge schaal (VAS)-score in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep.

## Resultaten

Onze zoektocht in Medline leverde 513 artikelen op, waarvan het abstract werd gelezen. Vijfendertig (6,8%) hiervan leken op basis van het abstract geschikt voor deze review. Uit de referenties van deze artikelen selecteerden wij nog eens 11 andere artikelen. Bij lezing van het gehele artikel bleek dat 28 van de 46 onderzoeken daadwerkelijk voldeden aan onze inclusiecriteria, namelijk 16 trials met randomisatie,<sup>9-24</sup> 5 trials zonder randomisatie<sup>25-29</sup> en 7 cross-over-onderzoeken.<sup>30-36</sup> Voor de best-evidencesynthese konden wij daarom 28 al dan niet gerandomiseerde trials en cross-over-onderzoeken gebruiken (tabel 1). Na beoordeling van de 21 trials hielden wij 7 onderzoeken met een goede kwaliteitsscore over, die alle gerandomiseerd waren (tabel 2). De zeven cross-over-onderzoeken worden gepresenteerd naar kwaliteit (tabel 3) en inhoud (tabel 4). Een volledig overzicht van alle onderzoeken is te verkrijgen bij de eerste auteur.

Gezien het beperkte aantal onderzoeken per interventie, de heterogene populaties en de wisselende kwaliteit van de onderzoeken werd afgezien van statistische *pooling* van de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken.

## Wat is bekend?

- ▶ Het klinisch beeld van reflexdystrofie is al meer dan een eeuw bekend.
- ▶ Momenteel is voor reflexdystrofie een scala aan therapievormen beschikbaar.

## Wat is nieuw?

- ▶ Van geen van deze therapievormen is het effect onomstotelijk bewezen.
- ▶ Zo lang dit bewijs nog niet geleverd is, zal de primaire taak van huisarts meer begeleidend dan behandelend zijn.

## BEST-EVIDENCESYNTHESE

De best-evidencesynthese laat voor praktisch alle onderzochte interventies een beperkt of tegenstrijdig bewijs van effectiviteit zien (tabel 1). Alleen voor prednison werd een matig sterk bewijs voor reductie van pijn gevonden.<sup>11,13</sup> Verder valt op dat voor twaalf van de negentien verschillende interventies maar één onderzoek voorhanden was.

## RCT's

In deze zeven RCT's met een goede methodologische kwaliteit werden vooral patiënten met een relatief kortdurende (twee tot vier maanden) reflexdystrofie onderzocht (tabel 2).<sup>9,17-20,22,24</sup> Het betrof in vijf van de zeven onderzoeken patiënten van een academisch ziekenhuis. Er is variatie in de diagnostische criteria die gebruikt werden; slechts in twee onderzoeken zijn deze exact hetzelfde. De uitkomstmaat is doorgaans wel vergelijkbaar: vijf van de zeven onderzoeken gebruikten een visueel-analoge schaal met een range van nul tot tien om de ernst van de pijn vast te stellen. De duur van de onderzoeken varieert van vier dagen tot een jaar. De zeven RCT's onderzoeken ieder een verschillende interventie. Opvallend is de grote reductie in de pijnscore die een clodronaat

Tabel 1 Best-evidencesynthese (n=28) van interventies bij reflexdystrofie\*

Interventie	Auteur	Effect	Sterkte bewijs
Bifosfaten	Adami	onwerkzaam	beperkt
alendronaat	Varenna	werkzaam	beperkt
clodronaat	Cherot, Friez	tegenstrijdig	geen
B-Blokker	Cherot, Friez, Gobelet, Hamanci	tegenstrijdig	geen
Calcitonine	Cherot, Friez, Gobelet, Hamanci	tegenstrijdig	geen
DMSO-crème	Geertsens, Zuurmond	tegenstrijdig	geen
Prednison	Braus, Christensen	werkzaam	matig
Griseofulvine	Cherot, Friez	tegenstrijdig	geen
Ergotherapie	Oerlemans	onwerkzaam	beperkt
Fysiotherapie	Oerlemans	onwerkzaam	beperkt
Lymfdrainage	Uher	onwerkzaam	beperkt
Qiwong	Wu	onwerkzaam	beperkt
Elektrische ruggenmergstimulatie	Kemler	werkzaam	beperkt
Epiduraal clonidine	Rauck	werkzaam	beperkt
IVRB met guanethidine	Blancard, Bonelli, Dunningham, Farcot, Field, Jadad, Geertsens, Ramamurthy, Rocco	tegenstrijdig	geen
IVRB met reserpine	Blancard, Rocco	tegenstrijdig	geen
IVRB met ketanserine	Hanna	werkzaam	beperkt
IVRB met beryllium	Hord	werkzaam	beperkt
IVRB met droperidol	Kettler	onwerkzaam	beperkt
Lumbaalblok met bupivacaïne	Wang	werkzaam	beperkt

IVRB= intraveneuze regionale blokkade; VAS= visueel-analoge schaal

\* Werkzaamheid is gedefinieerd als een statistisch significante daling in de VAS-score in de behandelde groep t.o.v. een controlegroep zoals vermeld in tabel 2

**Tabel 2** Gegevens RCT's met goede kwaliteitsscore (Delphi >5) (n=7)

Auteur	n	Inclusiecriteria	Setting	Ziekte duur*	Interventie	Effectmaat voor pijn	Omvang effect t.o.v. controlegroep*	Follow-up-duur	Delphi-score
Adami (1997)	20	criteria Kozin	tertiair	16 (17) wkn vs 19 (19) wkn	alendronaatinfuus vs placebo-infuus	VAS	59% vs 49% reductie bij 10e en 90e percentiel	2 wkn	8
Gobelet (1992)	66	criteria Kozin en Steinbrocker, stadia 1 en 2	secundair	7,9 (5,2) wkn vs 10 (10,4) wkn	calcitonine intranasaal spray vs placebo intranasaal spray	Score Davidoff	75,3% vs 57,1% reductie	60 dgn	7
Kemler (2000)	54	IASP-criteria en groter gebied en functie, 0,5 jaar refractair	tertiair	40 (28) mnd vs 34 (22) mnd	elektrische ruggenmergstimulatie vs fysiotherapie	VAS	24 (25)% reductie vs 2 (1,6)% verergering	6 mnd	6
Oerlemans (2000)	135	IASP-criteria en groter gebied en inspanning	tertiair	3,1 (3,4) mnd vs 2,9 (2,5) mnd vs 2,9 (3,1) mnd	fysiotherapie vs ergotherapie vs maatschappelijk werk	VAS	46,4 (4,5)% vs 41,2 (4,2)% vs 41,9 (4,5)% reductie	12 mnd	6
Ramamurthy (1995)	38	Steinbrocker-stadia 1 en 2, <3 mnd	tertiair	1,8 (0,8) mnd vs 1,6 (0,7) mnd	4 maal IVRB met guanethidine vs 3 maal IVRB met placebo en 1 maal IVRB met guanethidine	Pain Rating Index	19,4% vs 26,9% reductie	4 dgn	6
Varena (2000)	32	criteria Kozin	secundair	3,7 (1,9) mnd vs 4,2 (2,6) mnd	clodronaatinfuus vs fysiologisch-zoutinfuus	VAS	61,2% vs 9,8% reductie	40 dgn	9
Zuurmond (1996)	32	criteria Veldman	tertiair	2 (1,5-2,75) mnd vs 2 (1,5-2,5) mnd	DMSO-crème vs placebocrème	VAS mediaan	2,9 (-2,8 - 7,0) vs 1,0 (-3,9 - 9,0) verbetering	2 mnd	7

\* De getallen tussen haakjes geven de spreidingsmaat aan (SD of BI).  
IASP= International Association for the Study of Pain; IVRB= intraveneuze regionale blokkade; VAS= visueel-analogue schaal

**Tabel 3** Kwaliteitscriteria voor cross-over-onderzoeken (n=7)

Auteur	Random toewijzing*	Wash out lang genoeg†	Test op volgorde effect‡	Vast tijdstip voor cross over§	Complete cross over#	Intention-to-treatanalyse¶	Patiëntgerichte analyse§
Blancard	+	-	+	-	-	+	+
Hanna	+	+	-	+	?	?	-
Hord	+	?	-	-	-	-	-
Jadad	+	+	-	+	-	-	+
Kettler	+	+	-	+	-	-	-
Rauck	+	?	?	+	-	-	+
Rocco	+	+	-	+	?	+	+

\* Eerste behandeling is willekeurig toegewezen.  
† Periode tussen de behandeling is lang genoeg om effecten eerste behandeling te neutraliseren.  
‡ De volgorde van behandeling (bijvoorbeeld A-B of B-A) heeft geen statistisch aantoonbaar effect op de uitkomstmaat.  
§ Alleen na een vooraf afgesproken periode wisselt de patiënt van behandeling.  
# Alle patiënten wisselen van behandeling.  
¶ Gegevens van alle gerandomiseerde patiënten worden geanalyseerd.  
§ De analyse richt zich op de intra-individuele variantie.

(een bisfosfonaat) geeft ten opzichte van fysiologisch zout.<sup>22</sup> Bij deze behandeling ontvangt de patiënt tien dagen lang gedurende drie uur een infuus met 300 mg clodronaat. Als werkingsmechanisme wordt vooral het remmen van ontstekingsfactoren genoemd en niet zozeer het remmen van osteoclastische activiteit. Helaas betreft het een klein onderzoek (n=32) en zijn er geen andere trials op dit gebied zodat de rol van het toeval bij deze bevinding nog onduidelijk blijft.

De effecten van fysiotherapie zijn onderzocht in een groep van 135

patiënten die verwezen werden naar een academisch ziekenhuis.<sup>19</sup> Het verschil in pijnreductie na een jaar behandeling ten opzichte van ergotherapie en maatschappelijk werk bedraagt +/- 5 mm op de 100 mm VAS-schaal. Dit verschil lijkt klinisch en statistisch niet significant.

Dimethylsulfoxide is een radicalenvanger die in een crème op paraffine-cetomacrogolbasis lokaal kan worden toegediend. Het kan ontstekingsreacties remmen die mogelijk een rol spelen bij het onderhouden van reflexdystrofie. Het effect op vermindering

Tabel 4 Gegevens van cross-over-onderzoeken (n=7)

Auteur	n	Inclusiecriteria	Setting	Ziekte duur	Interventie	Effectmaat voor pijn	Omvang effect*	Follow-upduur
Blancard	21	klinisch	tertiair	1,92 (1,89) jaar	IVRB met guanethidine vs IVRB vs IVRB met reserpine met fysiologisch zout	VAS 61% reductie	66% vs 73% vs	30 min
Hanna	9	klinisch	tertiair	2,16 (1,99) jaar	IVRB met ketanserin vs IVRB met placebo	VAS	73% en 66% reductie vs 5% reductie en 20% verergering	4 wkn
Hord	12	klinisch en positieve koudestresstest†	tertiair	?	IVRB met berylium/lidocaïne vs IVRB met lidocaïne	dagen met VAS-daling >30%	20 (17,5) dagen vs 2,7 (3,7)	<2 jr
Jadad	9	eigen criteria en positieve reactie op IVRB	tertiair	?	IVRB met guanethidine vs IVRB met fysiologisch zout	% van maximale reductie VAS	42% (1 – 61) vs 37% (0,7-64)	1 mnd
Kettler	6	klinisch en positieve reactie op IVRB	secundair	3,1 (2,4) jaar	IVBR met droperidol vs IVBR met fysiologisch zout	VAS	14,9% vs 51,7% reductie	4 wkn
Rauck	26	klinisch en effect IVRB	tertiair	45,7 (36) mnd	epiduraal clonidine vs epiduraal fysiologisch zout	VAS	26,1% vs 16% reductie	6 uur
Rocco	12	klinisch en effect lumbaal/gl. stellatumblok zowel reflexdystrofie (8) als causalgie (4)	secundair	5 <1 jaar; 7 >1 jaar	IVBR met guanethidine vs IVRB met reserpine vs IVRB met lidocaïne	VAS	19,7% reductie vs 23,4% verergering vs 2% verergering	3 wkn

IVRB= intraveneuze regionale blokkade; VAS= visueel-analogue schaal  
 \* Getallen tussen haakjes geven spreidingsmaat (SD of BI) aan.  
 † Hierbij reageert de huid te hevig op kou.

van de pijn wordt echter in de trial niet voldoende aangetoond.<sup>24</sup> Intraveneuze regionale blokkades (IVRB) van het sympathische zenuwstelsel met vooral guanethidine is op grond van goede resultaten bij *case series* en de veronderstelde etiologische rol van het sympathisch zenuwstelsel geruime tijd een geadviseerde behandeling geweest. De resultaten van recente gecontroleerde onderzoeken, zoals die van Ramamurthy, maken de effectiviteit van deze belastende ingreep omstreden.<sup>20</sup> Van alendronaat (een bisfosfonaat) en calcitonine wordt in de RCT's een beperkte vermindering van de pijn beschreven.<sup>9,17</sup>

Bij patiënten met langdurige reflexdystrofie is het effect van elektrische stimulatie van het ruggenmerg onderzocht.<sup>18</sup> Er wordt een klinisch en statistisch significant verschil op de VAS-schaal gezien bij patiënten met elektrische ruggenmergstimulatie in vergelijking met fysiotherapie.

#### Cross-over-onderzoeken

De cross-over-onderzoeken werden verricht bij patiënten met langer bestaande reflexdystrofie, die meestal gedurende een maand werden gevolgd (tabel 3).<sup>30-36</sup> Vrijwel alle onderzoeken onderzochten het effect van IVRB. Kwalitatief vielen de onderzoeken nog maar net binnen de criteria van onze toetsing (tabel 4). Vooral op het criterium van de 'volledige cross over' en van de 'intention-to-

treatanalyse', werd slecht gescoord. Vaak werd ook nagelaten te testen op het ontstaan van verschillen door de volgorde waarin de behandelingen gegeven werden. Tenslotte was bij enkele onderzoeken de tijd tussen de behandelingen te kort (*wash-out-periode*), werd op grond van de ernst van de reflexdystrofie en niet op een afgesproken vast tijdstip van behandeling gewisseld, en werden de gegevens niet altijd statistisch juist geanalyseerd.

De effecten van IVRB in deze onderzoeken zijn beperkt. Vier van de zes onderzoeken laten geen pijnreductie zien door een IVRB wanneer deze vergeleken wordt met een placebobehandeling.<sup>30,33,34,36</sup> Daarentegen beschrijven Hanna et al. wel een gunstig effect van IVRB.<sup>31</sup> Ook Hord et al. observeren een pijnreductie, maar hun onderzoek is van mindere kwaliteit.<sup>32</sup>

Onder patiënten bij wie IVRB niet aanslaat, vonden Rauck et al. 10% meer reductie op de VAS-schaal bij het epiduraal toedienen van clonidine ten opzichte van placebo.<sup>35</sup> Deze reductie lijkt niet op te wegen tegen het infectierisico dat gepaard gaat met een epidurale katheter (31% in hetzelfde onderzoek).

#### Discussie

De belangrijkste bevinding van ons systematisch literatuuronderzoek is het beperkte empirische bewijs voor de effectiviteit van verschillende vormen van therapie bij sympathische reflexdystro-

fie. Voor praktisch alle therapievormen geldt dat maar één trial beschikbaar is, of dat de resultaten van meerdere trials elkaar tegenspreken. Alleen bij prednison wijzen twee trials in dezelfde positieve richting. Wanneer sympathische reflexdystrofie gezien wordt als een ontspoorde ontstekingsreactie, heeft het voorschrijven van prednison een zekere logica. Wel moet bedacht worden dat de onderzoeken klein en van lage methodologische kwaliteit zijn.<sup>11,13</sup> Wat hierbij nog aangetekend moet worden is dat van sommige in Nederland toegepaste therapievormen überhaupt geen gecontroleerde onderzoeken bestaan. Te denken valt onder meer aan het mannitolinfuus, behandeling met acetylcysteïne of nifedipine of vormen van psychologische begeleiding. Wat de oorzaak is van het gebrek aan empirisch bewijs is niet duidelijk. Reflexdystrofie is niet zeldzaam; zo is de incidentie na een polsfractuur 7 tot 37%.<sup>38,39</sup> Het kan bovendien een invaliderend beloop hebben. Hierdoor wordt reflexdystrofie niet alleen een bron van persoonlijk leed, maar vormt het ook een probleem voor onze maatschappij. Mogelijk dat de lange zoektocht naar de oorzaak ten koste is gegaan van het empirisch effectonderzoek. Misschien dat het uitvoeren van placebogecontroleerde onderzoeken op ethische bezwaren stuit bij deze groep van pijnpatiënten. De keerzijde van deze medaille is dat we decennialang patiënten behandelen met een mogelijk ineffectieve therapie.<sup>39</sup> Tenslotte is het een gegeven dat onderzoek in het algemeen niet alleen gestuurd wordt door maatschappelijke noodzaak.<sup>40</sup>

#### BEPERKINGEN

Zoals elk systematisch literatuuronderzoek heeft ook dit onderzoek enkele beperkingen. Hoewel we door een gevoelige zoekmethode probeerden zo volledig mogelijk te zijn, is geen enkele Medline- en Cochrane-zoektocht volledig. Ook is het mogelijk dat een zoektocht in de Embase database nog een enkel onderzoek meer op had geleverd. Doordat de referenties van de gevonden onderzoeken zijn gecontroleerd op relevante onderzoeken, achten wij deze kans klein. Verder vielen twee vermeldingswaardige artikelen buiten het doel van onze zoektocht. Ten eerste betrof dit een goed uitgevoerd cross-over-onderzoek naar het nut van intrathecaal toegediend baclofen in het bestrijden van dystonie. Bij deze groep van langdurig geïnvalideerde patiënten kon een vermindering van de dystonie door baclofen worden aangetoond.<sup>41</sup> Het tweede onderzoek was een RCT die het preventieve effect van vitamine C op het optreden van reflexdystrofie na een polsfractuur onderzocht. In de groep die 500 mg vitamine C gebruikte, trad reflexdystrofie op bij 7% tegenover 22% bij de controlegroep.<sup>42</sup>

#### PRAKTISCHE AANBEVELINGEN

Wat moet de huisarts met al deze wetenschap? Het is belangrijk te bedenken dat afwezigheid van bewijs niet hetzelfde is als bewijs van afwezigheid van effectiviteit. Het is goed mogelijk dat indien er wel meer en beter onderzoek wordt verricht, dit een definitief positief of negatief antwoord kan geven op de vraag of de hier beschreven therapieën effectief zijn. Op dit moment lijkt

#### Abstract

Van den Berg PJ, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW. Treatment of Complex Regional Pain Syndrome type I: a systematic review. *Huisarts Wet* 2002;45(4):166-71.

**Introduction** Although the Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) has been described in the literature for more than a century, there are still doubts about the effectiveness of therapeutic interventions. This systematic review aims at summarising the existing evidence on therapeutic interventions in CRPS type I.

**Methods** We conducted a systematic literature search in Medline and the Cochrane Controlled Trial Register. All studies describing a therapeutic intervention were eligible for inclusion in this review if (a) they used a control group, (b) described a pain-related endpoint and (c) were written in English, French, German or Dutch. The quality of the studies was assessed independently by two investigators using the Delphi list for randomised controlled trials (RCTs) and a self-developed list for crossover studies. A best-evidence synthesis was constructed using all studies chosen.

**Results** We included 28 studies, including 16 RCTs, 7 of the latter being considered to be of good quality. None of the 19 interventions described was convincingly proved to be effective. The majority of interventions (12/19) were reported in one study only.

**Conclusion** The debate on therapeutic interventions will continue unless the importance of performing controlled studies is recognised. In the meantime, as before, patients and physicians face the prospect of being involved with potentially ineffective treatments.

het echter verstandig bescheiden te zijn over de therapeutische mogelijkheden.

Dit opent de weg naar een genuanceerde voorlichting van patiënten. Bij het kiezen van een therapievorm moet meer dan anders gelet worden op mogelijke schadelijke bijwerkingen, waaronder ook medicalisering. De therapievorm die binnen deze voorwaarde geschikt is voor de huisartspraktijk is én een beperkte effectiviteit heeft, is gerichte fysiotherapie. Hierbij moet tussen de klippen van te veel en te weinig oefenen gelaveerd worden. Prednison heeft zijn bijwerkingen, waaronder de bij reflexdystrofie toch al dreigende botatrofie. Bij DSMO-crème ontbreekt op dit moment nog de onderbouwing om als therapie in de eerste lijn ingezet te worden. Mogelijk dat de uitkomsten van een momenteel lopende trial hierin kunnen voorzien. Ten slotte kan bij langdurige reflexdystrofie een verwijzing naar een gespecialiseerd centrum overwogen worden. Vooral nog ligt de reden van verwijzing niet zozeer in de therapeutische mogelijkheden, maar in de specifieke ervaring in de begeleiding van deze patiëntengroep.

#### Literatuur

- 1 Bonica JJ. Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. *Advances in Pain Research and Therapy* 1979;3:141-66.
- 2 Schott GD. An unsympathetic view of pain. *Lancet* 1995;345:634-6.
- 3 Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993;342:1012-6.
- 4 Ochoa JL. Truths, errors and lies around "reflex sympathetic dystrophy" and "complex regional pain syndrome". *J Neurol* 1999;246:875-79.

- 5 Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995;63:127-33.
- 6 Verhagen AP, De Vet HC, De Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1235-41.
- 7 Louis TA, Lavori PW, Bailar JC, Polansky M. Crossover and self-controlled designs in clinical research. *N Engl J Med* 1984;310:24-31.
- 8 Sibbald B, Roberts C. Understanding controlled trials. Crossover trials. *BMJ* 1998;316:1719.
- 9 Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997;56:201-4.
- 10 Bonelli S, Conoscente F, Movilia PG, Restelli L, Francucci B, Grossi E. Regional intravenous guanethidine vs. stellate ganglion block in reflex sympathetic dystrophies: a randomized trial. *Pain* 1983;16:297-307.
- 11 Braus DF, Krauss JK, Strobel J. The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial. *Ann Neurol* 1994;36:728-33.
- 12 Cherot A, Amor B. Therapeutique des algodystrophies. Etude randomisée sur 95 cas de trois traitements: Calsyn 100, Visken, Griseofulvine et Penthonium. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1983;50:95-7.
- 13 Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982;148:653-5.
- 14 Friez L, Pere G, Breuillard P, Meignan S. Comparaison du traitement par la griseofulvine, les betabloquants et la calcitonine dans 55 cas d'algoneurodystrophie post-traumatique. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1982;49:857-60.
- 15 Geertzen JH, De Bruijn H, De Bruijn-Kofman AT, Arendzen JH. Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:442-6.
- 16 Gobelet C, Meier JL, Schaffner W, Bischof-Delaloye A, Gerster JC, Burckhardt P. Calcitonin and reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Clin Rheumatol* 1986;5:382-8.
- 17 Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992;48:171-5.
- 18 Kemler MA, Barendse GA, Van Kleef M, De Vet HC, Rijks CP, Furnee CA, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343:618-24.
- 19 Oerlemans HM, Oostendorp RA, De Boo T, Van der Laan L, Severens JL, Goris JA. Adjuvant physical therapy versus occupational therapy in patients with reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:49-56.
- 20 Ramamurthy S, Hoffman J. Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1995;81:718-23.
- 21 Uher EM, Vacariu G, Schneider B, Fialka V. Manuelle Lymphdrainage im Vergleich zur Physiotherapie bei Complex Regional Pain Syndrom Typ I. Randomisierte kontrollierte Therapievergleichsstudie. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:133-7.
- 22 Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, Binelli L, Bevilacqua M, Bettica P, et al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000;27:1477-83.
- 23 Wu WH, Bandilla E, Ciccone DS, Yang J, Cheng SC, Carner N, et al. Effects of qigong on late-stage complex regional pain syndrome. *Altern Ther Health Med* 1999;5:45-54.
- 24 Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD, Brink HE, De Lange JJ, Van Loenen AC. Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:364-7.
- 25 Dunningham TH. The treatment of Sudeck's atrophy in the upper limb by sympathetic blockade. *Injury* 1980;12:139-44.
- 26 Farcot JM, Grasser C, Foucher G, Marin-Braun F, Ehrler S, Demangeat JL, et al. Traitements locaux intra-veineux des algodystrophies de la main: buflomedil versus guanethidine, suivi a long terme. *Ann Chir Main Memb Super* 1990;9:296-304.
- 27 Field J, Atkins RM. Effect of guanethidine on the natural history of post-traumatic algodystrophy. *Ann Rheum Dis* 1993;52:467-9.
- 28 Hamamci N, Dursun E, Ural C, Cakci A. Calcitonin treatment in reflex sympathetic dystrophy: a preliminary study. *Br J Clin Pract* 1996;50:373-5.
- 29 Wang JK, Johnson KA, Ilstrup DM. Sympathetic blocks for reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1985;23:13-7.
- 30 Blanchard J, Ramamurthy S, Walsh N, Hoffman J, Schoenfeld L. Intravenous regional sympatholysis: a double-blind comparison of guanethidine, reserpine, and normal saline. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:357-61.
- 31 Hanna MH, Peat SJ. Ketanserin in reflex sympathetic dystrophy. A double-blind placebo controlled cross-over trial. *Pain* 1989;38:145-50.
- 32 Hord AH, Rooks MD, Stephens BO, Rogers HG, Fleming LL. Intravenous regional bretylium and lidocaine for treatment of reflex sympathetic dystrophy: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1992;74:818-21.
- 33 Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, McQuay HJ. Intravenous regional sympathetic blockade for pain relief in reflex sympathetic dystrophy: a systematic review and a randomized, double-blind crossover study. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:13-20.
- 34 Kettler RE, Abram SE. Intravenous regional droperidol in the management of reflex sympathetic dystrophy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Anesthesiology* 1988;69:933-6.
- 35 Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, Young LD, Southern J. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy [see comments]. *Anesthesiology* 1993;79:1163-9; discussion 27A.
- 36 Rocco AG, Kaul AF, Reisman RM, Gallo JP, Lief PA. A comparison of regional intravenous guanethidine and reserpine in reflex sympathetic dystrophy. A controlled, randomized, double-blind crossover study. *Clin J Pain* 1989;5:205-9.
- 37 De Bruijn HP, Volovics L, Stapert JW. Functionele behandeling van Colles fracturen en de relatie tussen anatomisch herstel en functie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:723-8.
- 38 Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. Features of algodystrophy after Colles' fracture. *J Bone Joint Surg [Br]* 1990;72:105-10.
- 39 Collier J. Confusion over use of placebos in clinical trials. *BMJ* 1995;311:821-2.
- 40 Brandt E. Ongemakkelijke minnaars. *Trouw* 2001 30 januari:13-16.
- 41 Van Hilten BJ, Van de Beek WJ, Hoff JJ, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343:625-30.
- 42 Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:2025-8.