National behandlingsvejledning for Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)

Udgiver	Dansk Neurologisk Selskab (DNS), Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM), Danske Fysioterapeuter, Ergoterapeutforeningen, Dansk Psykologforening, Dansk Sygeplejeråd (DSR) og Dansk Ortopædisk Selskab (DOS)		
Dokumenttype	Vejledning		**Version** 1.Juni 2020
Forfattere	DNS: Astrid Juhl Terkelsen og Bo Biering-Sørensen DASAIM: Thomas Enggaard Danske Fysioterapeuter og Ergoterapeutforeningen: Lene Møller Schear Mikkelsen, Mette Jensen, Pernille Kjøller, Lotte Ladegaard Kristensen, Thomas Friis Larsen og Peter Vögele Dansk Psykologforening: Karin Dons, Lone Knudsen og Lars Brunbech DSR: Helle Overgaard, Ingrid Lene Kristensen, Carrinna Hansen DOS: Gert Rahbek Andersen og Tine Weis		**Godkendt:**
Fagligt ansvarlige	Astrid Juhl Terkelsen, Bo Biering-Sørensen og Thomas Enggaard		**Revisionsdato:**

Indholdsfortegnelse

Fokuspunkter og indledning 3
Diagnostiske kriterier 3
Inddeling i subtyper 3
Red flags 4
Udredning 5
Behandlings algoritme, henvisning til CRPS center og mål for behandling 6
Bilag 1: Budapest kriterierne: 9
Bilag 2: Mulige differentialdiagnoser: 10
Bilag 3: CRPS severity score: 11
Bilag 4: Farmakologisk behandling: 12
Bilag 5: Fysio- og Ergoterapeutisk behandling: 17
Bilag 6: Sektorovergang – overgang til kommune: 27
Bilag 7: Psykologisk udredning og behandling: 28
Bilag 8: Sygepleje håndtering: 30
Bilag 9: Behandling med rygmarvsstimulation: 33
Bilag 10: Kirurgi og CRPS: 35

Fokuspunkter:

- Specificere diagnostiske kriterier og dermed korrekt diagnose
- Pointere vigtige red flags, som skal give anledning til mere intensiv paraklinisk udredning / behandling
- Fremhæve differentialdiagnoser, som udelukker CRPS
- Anbefale interdisciplinært behandlingsregime

Indledning:
Komplekst regionalt smertesyndrom (CRPS) (tidligere kaldt refleksdystrofi) er en kompleks smertetilstand, som kan udløses af små ubetydelige traumer og immobilisering, men som også kan forekomme i forbindelse med svære komplekse skader og gentagen kirurgi. CRPS er meget smertefuld og invaliderende og påvirker hovedsageligt distale dele af ekstremiteter. Incidensen er estimeret til 6-26/100.000. Da tilstanden i den akutte fase kan remittere ved korrekt rehabilitering evt. i kombination med steroid, er det vigtigt at erkende og stille diagnosen tidligt, da det har en behandlingsmæssig konsekvens og tilstanden er potentielt invaliderende.

Mulige patofysiologiske mekanismer er lokal regional inflammation med bl.a. knogleafkalkning og hæmodynamiske forandringer i karrene, perifer og central sensibilisering og psykiske faktorer. De uafklarede patofysiologiske forhold giver en udfordring i behandlingen, som ofte må individualiseres og ikke altid kan iværksættes på baggrund af den højeste evidens men må planlægges på baggrund af en specialistvurdering af den enkelte patient.

Formålet med denne nationale behandlingsvejledning for CRPS er at specificere de kliniske og forskningsrelevante diagnostiske kriterier, at fremhæve udfordringer i forhold til mulige differentialdiagnoser, som udelukker CRPS, samt at foreslå et behandlingsregime, som kan bruges til patienter med CRPS. Desuden pointeres vigtige red flags, som skal give anledning til yderligere parakliniske undersøgelser.

Diagnostiske kriterier:
På baggrund af en høj sensitivitet men lav specificitet ved anvendelse af tidligere diagnostiske IASP kriterier for CRPS blev der i 2004 introduceret nye diagnostiske kriterier for CRPS, de såkaldte Budapest kriterier (**bilag 1)**. De inddeles i forskningsmæssige og kliniske kriterier, hvor forskningskriterierne har en høj specificitet og dermed højere sikkerhed for kun at inkludere CRPS patienter. De kliniske kriterier har en høj sensitivitet, så man i højere grad er sikker på ikke at udelukke patienter, som reelt har CRPS.

Ved CRPS skal smerten være kontinuerlig og ude af proportion til udløsende årsag (**bilag 1**), og da CRPS er en eksklusionsdiagnose, er det vigtigt at overveje differentialdiagnoser (**bilag 2**). Man kan desuden følge progression eller remission af CRPS over tid v.h.a. CRPS Severity Score (**bilag 3**).

Inddeling af CRPS i forskellige subtyper:
1. CRPS type I uden nervelæsion
2. CRPS type II med læsion af store nerve fibre
3. CRPS-NOS* (not otherwise specified): Møder delvist kriterierne for CRPS og kan ikke forklares af anden tilstand. Har tidligere opfyldt kriterierne for CRPS men ikke ved senere vurdering.

Desuden skelnes mellem akut og kronisk CRPS. Akut CRPS er klassisk tilstede de første 6-12 måneder og er ofte karakteriseret ved tegn på perifer regional inflammation med varme, rødme, hævelse og knogleafkalkning, som ofte vil forsvinde i den kroniske fase. Der kan dog være stor variation i de symptomer som CRPS patienter oplever og nogle patienter kan fra starten have en kold, blålig og svedende ekstremitet, frem for regionale inflammatoriske tegn.

Supplerende udredning og red flags

Ved mistanke om akut CRPS kan suppleres med 3-faset knogle skintigrafi, som har højest specificitet og sensitivitet indenfor 6 måneder fra debut. Forskel i hudtemperatur på 1-2 grader celsius er desuden patologisk. Det er vigtigt at huske, at alle læsioner i det centrale og perifere nervesystem kan give anledning til autonome forstyrrelser i det innerverede område. Autonome symptomer, som kan forklares ved en sådan central eller perifer læsion, diagnosticeres ikke som CRPS men enten som centrale eller perifere neuropatiske smerter med autonome associerede fænomener. Distribution af allodyni/hyperalgesi/nedsat sensibilitet ved CRPS kan således ikke forklares ved en central eller perifer læsion. CRPS involverer ofte distale del af en ekstremitet eller der er en distal-proksimal gradient med overvægt mod distal involvering. Ved CRPS type II (med perifer nerveskade) svarer området for smerte ikke til en enkelt nerves innervationsområde.
Ved "red flags" såsom

- Spontant opstået CRPS
- CRPS som spreder sig fra ben til modsatte arm eller omvendt
- CRPS som opstår i flere ekstremiteter samtidigt
- Ved meget aggressiv spredning

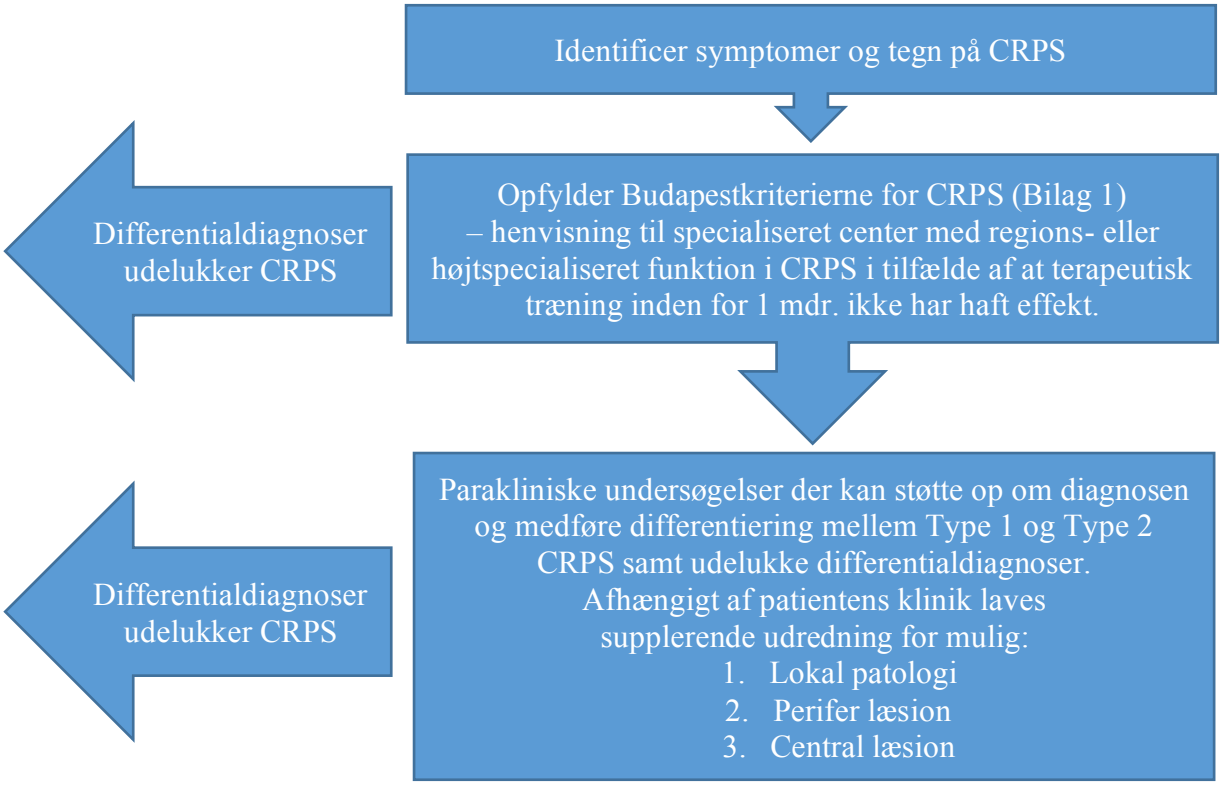
skal man være ekstra opmærksom på, om der foreligger differentialdiagnoser, hvorfor der bør gennemføres langt større udredning end ved de mere oplagte tilstande når CRPS fx opstår i efterforløbet af en colles fraktur.

Afhængigt af fundene ved den kliniske undersøgelse som omfatter fuld neurologisk undersøgelse kan udvidet udredning beskrevet i Tabel 1 bl.a. komme på tale:

Tabel 1. Udvidet udredning for at udelukke differentialdiagnoser.

Mistanke om lokal patologi: MR, CT eller røntgen af den afficerede ekstremitet. UL af venesystem. Perifer blodtryksmåling eller anden udredning for arteriel insufficiens.
Mistanke om central læsion: MR-cerebrum eller -medulla spinalis. Sensorisk eller motorisk evokerede potentialer.
Mistanke om perifer storfiberlæsion: EMG/ENG, som bruges til at skelne mellem CRPS type 1 og type 2 versus autonome forstyrrelser i innervationsområdet af en nerveskade. Den elektrofysiologiske undersøgelse foretages med overfladeteknik og ikke nåleteknik. Der foretages evt. udvidet polyneuropatiscreening og lumbalpunktur.
Mistanke om perifer småfiberlæsion: Ved CRPS-symptomer i flere ekstremiteter og mistanke om småfiberneuropati foretages hudbiopsi 10 cm over laterale malleol, Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test (QSART) og evt. Quantitative Sensory Test (QST). Der foretages evt. udvidet polyneuropatiscreening og lumbalpunktur.

Ved mistanke om CRPS følger man således udredning som angivet i flowchart 1.



Flowhart 1. Diagnose og udredning for komplekst regionalt smertesyndrom.

Henvisning til CRPS center
Regionale og Højtspecialiserede centre indenfor behandling af CRPS, fremgår af Sundhedsstyrelsens specialevejledning for neurologi (Link https://www.sst.dk/da/viden/specialeplanlaegning/gaeldende-specialeplan/specialeplan-for-neurologi)

Ved manglende effekt af behandling en måned efter diagnose henviser den "primære klinik" patienten til et CRPS center. Den "primære klinik" (eks. Håndkirurgisk eller Ortopædkirurgisk afdeling) har dog behandlingsansvaret, indtil patienten er vurderet første gang ved CRPS klinik. Hele udrednings- og behandlingsforløbet overtages af CRPS centret, når patienten er set første gang. Der bør med andre ord foregå relevant behandling i "primær klinik" frem til, at patienten er set første gang i CRPS centret. Relevant behandling består bl.a. af prednisolon, smertestillende behandling og sikring af gentoptræning, så der undgås kronificering som følge af ventetid til CRPS centrene.

Behandling

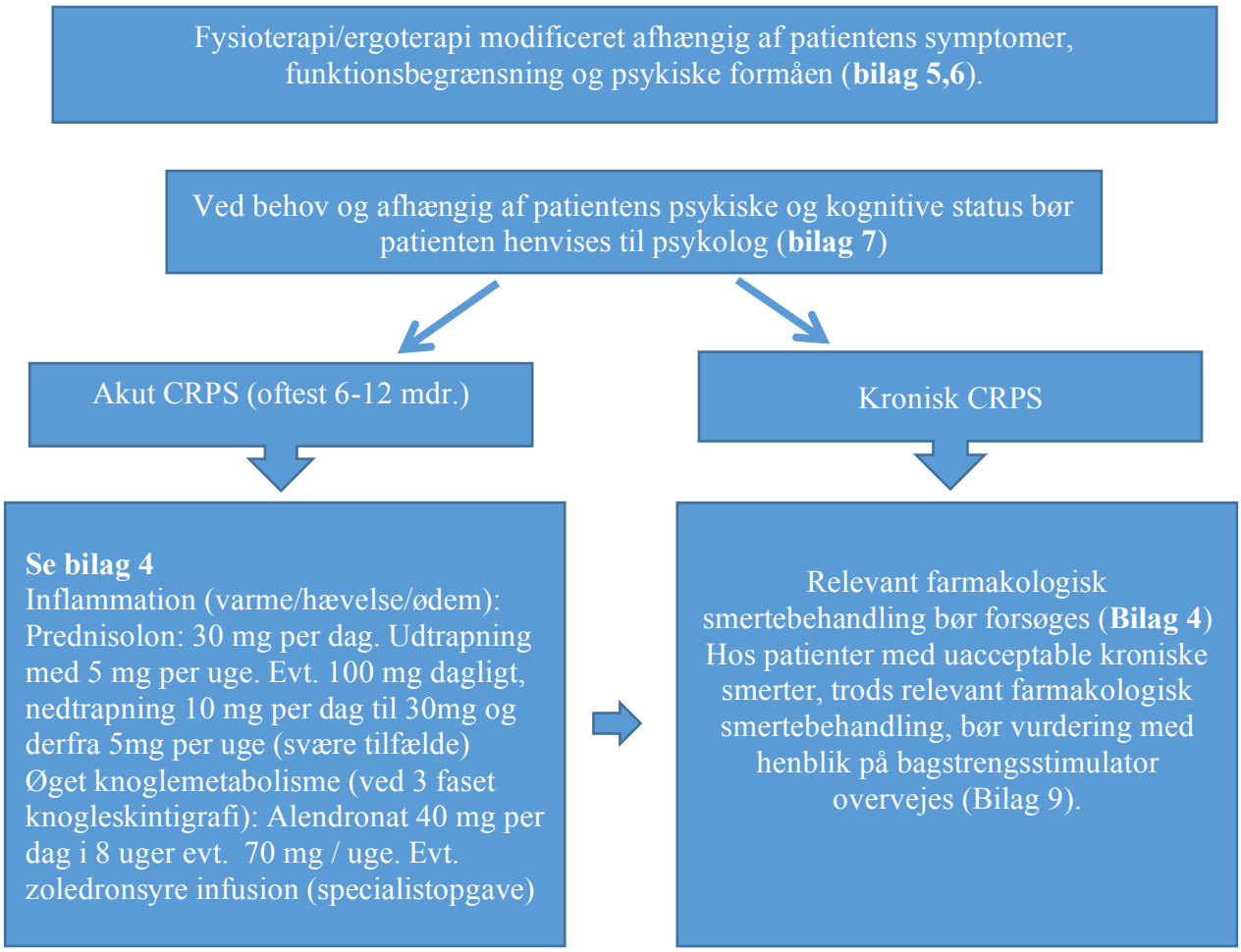
Der kan ikke gives en generel instruks for behandling af CRPS. Dog er interdisciplinær behandling med tæt tværfagligt samarbejde og regelmæssig kommunikation mellem læge, psykolog, fysioterapeut/ergoterapeut, sygeplejerske samt råd og vejledning ved socialrådgiver vigtig.

Der skal tages udgangspunkt i den enkelte patient og de patofysiologiske mekanismer man mener er involveret hos det enkelte individ. Der tages stilling til om der er tale om primært perifere

forandringer (perifer inflammation og sensibilisering, påvirket mikrocirkulation og dermed iskæmi-betingede smerter, knogleresorption) eller centrale forandringer (central sensibilisering, neuroplastiske forandringer, dystoni, depression, påvirket søvn etc).

P.g.a. få randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) med få antal CRPS patienter er behandlingen ofte baseret på en specialistvurdering og guidet af resultater fra RCT for patienter med neuropatiske smerter.

Der kan ved udvalgte patienter med akut CRPS tilbydes terapeutisk intervention med binyrebarkhormon. Akut CRPS er klassisk tilstede de første 6-12 måneder og er ofte karakteriseret ved tegn på perifer regional inflammation med varme, rødme, hævelse og knogleafkalkning. I disse tilfælde kan det være relevant med opstart af binyrebarkhormon (klassisk de første 6 måneder) og bisfosfonat behandling. Alle patienter bør tilbydes fysioterapi/ergoterapi og kan have gavn af psykologisk behandling også selvom der ikke er tegn på angst eller depression. Sidstnævnte kan være medhjælpende til at understøtte en hensigtsmæssig mestring af tilstanden (fx ift. inddragelse af den smertefulde ekstremitet i hverdagsaktiviteter, deltagelse i lystbetonede aktiviteter, der afleder) og kan være forebyggende ift. kronificering, nedsat ledbevægelighed og dystoni. Der kan være behov for hjælp af socialrådgiver samt kontakt til kommunen (bilag 6). Desuden symptomatisk smertestillende behandling. I behandlingsrefraktære tilfælde kan bagstrengsstimulator komme på tale. Se Flowchart 2.



Flowchart 2. Behandling ved akut og kronisk CRPS

Følgende psykosociale faktorer kan desuden forringe patientens compliance og behandlingsrespons:

- Tidligere negative erfaring med fysio-og ergoterapeutisk intervention
- Uhensigtsmæssige mestringsstrategier
- Angst/depression
- Igangværende sociale sagsforløb (studie/arbejdsmarked, forsikringssag)
- Mange samtidige behandlingsinterventioner
- Manglende forståelse og praktisk støtte fra netværk og pårørende

Mål med al behandling af CRPS patienter:

- Reducere smerter
- Bevare og om muligt forbedre funktionen
- Hjælpe patienten til bedre at håndtere de psykologiske faktorer der kan følge med sygdommen
- Gøre patienten i stand til bedre at håndtere sygdommen i dagligdagen
- Give patienten højere livskvalitet
- Patient undervisning i CRPS kan fremme forståelsen for sygdommen og sikre at der bliver sat relevante mål for behandlingen.

Udvalgte referencer

Goebel A, Barker TH, Turner-Stokes L et al. Complex Regional Pain Syndrome in adults. UK guidelines for diagnosis, referral and management, in primary and secondary care. London RCP, 2012.

Harden RN, Oaklander AL, Burton AW et al. Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 4th Edition. Pain Medicine 2013; 14: 180-229.

Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y et al. Role of Alendronate in Therapy for Posttraumatic Complex Regional Pain Syndrome Type I of the Lower Extremity. Arthritis & rheum 2004; 3690-7.

Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU et al. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. BMC Neurol 2010; 10-20.

Wertelli MM, Kessels AG, Perez RS et al. Rational Pain Management in Complex Regional Pain Syndrome 1 (CRPS 1)—A Network Meta-Analysis. Pain Medicine 2014; 15: 1575-89

Bilag 1.

Diagnose i henhold til Budapest kriterierne for CRPS:

1: Konstante smerter som er ude af proportion i tid og omfang i forhold til et hvilket som helst traume eller anden skade

2: Anamnestiske kriterier

Patient rapporterer ≥ 1 symptom i ≥ 3 af følgende kategorier (Klinik)
Patient rapporterer ≥ 1 symptom i hver af 4 følgende kategorier (Forskning)

A. SENSORISK	Allodyni og/eller hyperæstesi
B. VASOMOTORISK	Temperaturasymmetri og/eller hudfarveændringer og/eller hudfarveasymmetri
C. SUDOMOTORISK/ØDEM	Ødem og/eller abnorm sved og/eller svedasymmetri
D. MOTORISK/ TROFISK	Nedsat bevægelighed af led og/eller motorisk dysfunktion (nedsat kraft, tremor, dystoni) og/eller dystrofiske ændringer (hår, negle, hud)

3: Objektive kriterier

Lægen finder ≥ 1 tegn i ≥ 2 af følgende kategorier (Klinik og forskning)
Et tegn tælles med hvis det observeres på dagen for undersøgelsen

A. SENSORISK	Hyperalgesi (for pinprick) og/eller *allodyni (for let berøring og/eller dybt tryk og/eller ledbevægelse og/eller kulde, varme)
B. VASOMOTORISK	Temperatur asymmetri (>1°C) og/eller hudfarveændringer og/eller hudfarveasymmetri
C. SUDOMOTORISK/ ØDEM	Ødem og/eller svedændringer og/eller svedasymmetri
D. MOTORISK/ TROFISK	Nedsat aktiv bevægelighed af led og/eller Motorisk dysfunktion (Nedsat kraft, tremor, dystoni) og/eller Dystrofiske ændringer (hår, negle, hud)

4: Der er ingen andre diagnoser der bedre kan forklare patientens symptomer og objektive fund

**Allodynia kan vurderes på mange måder, som alle baseres på smerte udløst af et ikke normalt smertefuldt stimulus. Stimuli, som anvendes ved den kliniske undersøgelse, kan omfatte let berøring, vibration, kulde, varme, vævs tryk eller led bevægelse. Allodyni udløst af vævstryk undersøges ved at trykke på patientens led eller væv indtil undersøgerens negl bliver hvid. Det er ikke usædvanligt, at en patient rapporterer nedsat følesans i samme kropsområde, hvor der ses tydelig allodyni.*

Bilag 2. Mulige differentialdiagnoser

Da CRPS er en eksklusionsdiagnose, er det vigtigt at overveje følgende differentialdiagnoser:

Lokal patologi:

Forstuvning, fraktur, pseudartrose, artrose, inflammation (cellulitis, myositis, vaskulitis, artritis, osteomyelitis), kompartmentsyndrom, immobiliseringsudløste symptomer. Persisterende skader efter ekstremitetsskade: osteoartritis efter ledfraktur, myofascial smerte pga. ændret (beskyttende) bevægemønster.

Sygdomme, der påvirker arterier, vener eller lymfekar:

Traumatisk vasospasme, vaskulitis, arteriel insufficiens, dyb venetrombose, Raynauds syndrom, tromboangiitis obliterans (Buergers syndrom), lymfødem og sekundær erytromelalgi.

Bindevævssygdom.

Central læsion (f.eks. medullær tumor eller apopleksi).

Læsion i det perifere nervesystem:

Nervekompression, *thoracic outlet*-syndrom, påvirkning af plexus brachialis, små- eller storfiber-polyneuropati, neuritis (autoimmun, f.eks. posttraumatisk vaskulitis), infektion (f.eks. borreliose).

Malignitet:

Pancoasttumor, paraneoplastisk syndrom, okkult cancer.

Münchhausens syndrom.

Speciel opmærksomhed om mulige differentialdiagnoser tilrådes, hvis CRPS opstår spontant (intet traume (ca. 5% af tilfældene), ved spredning i et atypisk mønster som bør give mistanke om systemisk sygdom (hånd til modsatte fod eller omvendt), når der primært er involvering af en proksimal ekstremitet såsom skulder/knæ, eller når der initialt er involvering af mere end en ekstremitet. Se i øvrigt red flags.

Bilag 3. CRPS Severity Score.

Patient ID: _____ Undersøgelsesdato: _____/_____/_____
DIAGNOSE: □ CRPS-I □ CRPS-II □ Non-CRPS (f.eks. remission CRPS NOS):_____
ÆTIOLOGY: □ Knusning □ Operation □ Fraktur □ Laceration □ Andet:_____
DATO FOR SKADE: ____/____/____ DATO FOR SYMPTOMSTART: ___/___/___
LOKALISATION: □ Højre □ Venstre □ Overekstremitet □ Underekstremitet
Aktuelle smerter af afficeret ekstremitet på Numeric Rating Scale (NRS): __/10; værste smerter indenfor 24 timer __/10; bedst smerteniveau indenfor 24 timer __/10

SYMPTOMER
Cirkel "Ja" eller "Nej" for hver jf. rapporteret af patienten over de sidste 48 timer

JA NEJ Konstante smerter der er ude af proportion
JA NEJ Allodyni, hyperalgesi, og/eller hypoæstesi: *specificer*: □ Allo □Hyper □ Hypo
JA NEJ Temperaturasymmetri *Hvis ja specificer* □ Koldere □ Varmere □ Skiftende
JA NEJ Farveasymmetri *Hvis ja specificer*: □ Rød □ Blå □ Andet
JA NEJ Svedasymmetri
JA NEJ Ødem
JA NEJ Dystrofiske forandringer *Hvis ja, specificer*: □ Negle □ Hår □ Hud
JA NEJ Motoriske abnormaliteter *Hvis ja, specificer*: □ Svaghed □Tremor □ Dystoni □ Nedsat ROM □ Myoclonus

---

TEGN (observeret af undersøger denne dato):

JA NEJ Hyperalgesi eller hypoæstesi ved pinprick
Hvis ja, specificer: □ Hyperalgesi □ Hypoæstesi
JA NEJ Allodyni
Hvis ja, specificer til: □ Let berøring □ Dybt ledtryk □ Vibration □ Kulde □ Varme
JA NEJ Temperaturasymmetri
Hvis ja, specificer: □ Afficeret side **Koldere** □ Afficeret side **Varmere**
JA NEJ Farve asymmetri.
Hvis ja, specificer: Afficeret side: □ Rød □ Blå eller Bleg □ Marmoreret □ Ar
JA NEJ Asymmetrisk Ødem Noter: _____
JA NEJ Svedasymmetri
Hvis ja, specificer: □ **Øget** på afficeret side □ **Nedsat** på afficeret side
JA NEJ Dystrofiske forandringer
Hvis ja, specificer: □ Negle □ Hår □ Hud. Noter: _____
JA NEJ Motoriske abnormaliteter
Hvis ja, specificer: □ Tremor □ Dystoni □ Nedsat Aktiv ROM □ Nedsat kraft
____/5 (Kraftgrad 0-5 af det mest afficerede led)

Samlet score:_____

Bilag 4. Farmakologisk behandling af akut og kronisk CRPS

Peroral prednisolon (Level 1 evidens)

Virkningsmekanisme:
Prednisolon dæmper inflammation og ødem. Der er ved akut CRPS ofte kliniske tegn på inflammation med rødme, varme, hævelse og smerter. Dette kan føre til perifer- og siden central sensibilisering. Prednisolon kan således være indiceret ved akut CRPS med tegn på inflammation.

Dosering:
Prednisolon 30 mg per dag. Udtrapning med 5 mg per uge. Ved svær inflammation kan der startes med 100 mg dagligt, nedtrapning 10 mg per dag til 30 mg hvorefter udtrapning følger ovenstående plan.

Kontraindikationer:
Infektiøse tilstande med mindre infektionen behandles samtidigt. Der kan ses depression, eufori, psykose, hallucinationer, mani og personlighedsforstyrrelse så ved visse samtidige psykiske tilstande kan behandlingen være kontraindiceret.

Interaktioner:
NSAID øger risiko for ulcus og blødning.

Væsentlige bivirkninger:
Steroid øger risikoen for osteoporose. Derfor suppleres med Unikalk med D-vitamin under behandlingen. Patienten henvises til DEXA skanning ved opstart. Der er risiko for udvikling af diabetes mellitus under behandlingen. Ved eksisterende diabetes kan der være behov for øget antidiabetisk behandling og omhyggelig kontrol af patienten anbefales. Behandlingen må efter fem dages behandling ikke seponeres abrupt p.g.a. risiko for sekundær binyrebarkinsufficiens. Der kan ses ødemer, hjerteinsufficiens og hypertension. Desuden kan patienten udvikle mavesår hvorfor der suppleres med Pantoprazol.

Bisfosfonat (level 1 evidens)

Virkningsmekanisme:
Bisfosfonat hæmmer osteoklastaktiviteten. Dette antages at være smertelindrende ved CRPS. Aktiv knogleresorption kan detekteres med tre faset knogleskintigrafi.

Dosering:
Alendronat 40 mg per dag i 8 uger, herefter 70 mg / uge. Evt. zoledronsyre infusion (specialist opgave).
Overvej kortvarig calcitonin behandling i svære tilfælde i den kroniske fase.

Kontraindikationer/forholdsregler:
Nyreinsufficiens (GFR < 35 ml/min). Hypocalcæmi. D-vitamin mangel (P-25OHD < 50 nmol/l) skal korrigeres før behandlingsstart. Dårlig tandstatus, se nedenfor.

Væsentlige bivirkninger:

Led-, knogle- og muskelsmerter. Gastrointestinale klager inklusivt øsofagus irritation. Sjældent forekommer der kæbeosteonekrose og patienter med dårlig tandstatus tilrådes tandlægekontakt inden behandlingen iværksættes.

Peroral smertestillende behandling

Selvom der ikke er evidens for at bruge behandling af præparater for neuropatiske smerter til CRPS kan det overvejes at behandle patienterne på lige vis med patienter med neuropatiske smerter.

Nedenstående uddrag er fra NBV for neuropatiske smerter

Internationale anbefalinger for behandling af neuropatiske smerter:

The Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) of the International Association for the Study of Pain (IASP) kom med nye anbefalinger i januar 2015.

Farmakologisk smertebehandling ved neuropatiske smerter (non-pædiatrisk population):

Total daglig dosis og dosisregimer		**Anbefalinger**
Stærk anbefaling af brug til neuropatisk smertebehandling		
Gabapentin	*1200–3600 mg, 3 doser dagligt*	*Første valg (central/perifer)*
Pregabalin	*300–600 mg, 2 doser dagligt*	*Første valg (central/perifer)*
SNRI duloxetin (bedst undersøgt)	*60-120 mg, 1 dosis dagligt*	*Første valg (central/perifer)*
SNRI venlafaxin	*150-225 mg, 1 dosis dagligt*	*Første valg (central/perifer)*

Tricykliske antidepressiva (TCA)	*25-150 mg, 1 til 2 doser dagligt*	*Første valg (central/perifer)*
***TCA**: Ved alder over 65 år maks. 75 mg/dag grundet betydelige sedative, kardielle og antikolinerge bivirkninger og faldrisiko.* *NB: **HUSK altid EKG** forud for start af TCA og venlafaxin, da lægemidlerne er kontraindicerede ved forlænget QT-interval, pga. risiko for udvikling af arytmier.*		
Svag anbefaling af brug til neuropatisk smertebehandling		
Capsaicin 8 % plaster	*1-4 plastre på det smertefulde område i 30-60 minutter hver 3. måned*	*Andet valg (perifere neuropatiske smerter)*
Lidokainplaster 5 %	*1-3 plastre på det smertefulde område dagligt i op til 12 timer*	*Andet valg (perifere neuropatiske smerter)*
Tramadol	*200-400 mg i 2 doser dagligt (ved slow release) eller 3 doser dagligt*	*Andet valg (central/perifer)*
Botulinum toxin A (subkutant)	*50-200 U (afhængigt af fabrikat) i det smertefulde område hver 3. måned.*	*Tredje valg (perifere neuropatiske smerter, specialistbehandling)*
Tilgængelige lægemidler: Styrke 100 U Botox® = 100 U Xeomin ® = 200-300 U Dysport®. Botulinum toxin B er ikke tilstrækkeligt undersøgt ved smertebehandling.		

Stærke opioider	*Individuel titrering*	*Tredje valg (central/perifer ?)*
Slow release oxycodon og morfin er de mest velundersøgte opioider (maks. doser på henholdsvis 120 mg/dag og 240 mg/dag). Ved langvarig brug er der risiko for misbrug og afhængighed og særligt ved høje doser for kognitive bivirkninger og endokrine og immunologiske bivirkninger.		
Farmaka, som ikke er veldokumenterede, eller der er anbefalinger om ikke at anvende til behandling af neuropatiske smerter, NeuPSIG)		
Inkonklusive rekommandationer		***Svag anbefaling imod brug***
• Capsaicincreme • Carbamazepin • Oxcarbazepin • Zonisamide • Lamotrigin • Topiramate	• Lacosamid • Topikal clonidin • NMDA-antagonister • Selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) • Tapentadol • Kombinationsbehandling	• Cannabinoider • Valproat
		Stærk anbefaling imod brug
		• Levetiracetam • Mexiletine

S-ketamin

Ketamin er en ikke-kompetitiv NMDA (*N*-methyl-D-aspartat) receptor antagonist. Ketamin er et racemat som består af r-ketamin og s-ketamin, hvor sidstnævnte er 3-7 gange mere potent. I Danmark er s-ketamin indregistreret som anæstesimiddel, men også har fundet anvendelse til behandling af postoperative smertetilstande og til palliativ smertebehandling. Der foreligger en række studier hvor ketamin er også blevet anvendt til behandling af CRPS-patienter. I flere af studierne er der administreret ketamin infusioner (> 10 timer); men meget få studier har vist smertelindrende effekter udover 48 timer efter ophør af ketamin-behandlingen. Evidens for effekt af ketamin til kroniske smertetilstande herunder CRPS, må betragtes som lav. Indtagelse af ketamin kan medføre livagtive drømme og præparatet har et betydeligt misbrugspotentiale. Anvendelse af s-ketamin til smertebehandling bør kun udføres af speciallæger i anæstesiologi og kun til patienter med akut CRPS. Behandlingen bør ske under indlæggelse.

Cannabinoider

Medicinsk cannabis indeholder mere end 70 aktive komponenter klassificeret som phyto-cannabinoider, hvoraf tetra-hydro-cannabinol (THC eller dronabinol) og cannabidiol (CBD) allerede i dag anvendes til andre former for medicinsk behandling end smertelindring. Der har i de sidste år været stor interesse i medierne for cannabinoider som smertebehandling. Aktuelt er en fireårig forsøgsordning med medicinsk cannabis trådt i kraft, hvor neuropatiske smerter er en af de former

for smerte, som cannabis hævdes at virke på. Evidensen er imidlertid sparsom og tvetydig hvad angår neuropatiske smerter generelt og helt fraværende hvad angår CRPS. Der er et kendt misbrugspotentiale ved medicinsk cannabis og risiko for afhængighed ved medicinsk behandling er anslået til 10-20%. Anvendelse af cannabinoider til smertebehandling er omfattet af loven om euforiserende lægemidler og med skræppet indberetningspligt hvad angår bivirkninger. Anvendelse til patienter med CRPS kan ikke anbefales pga. manglende evidens.

Iskæmi:
Overvej calcium antagonist for at øge gennemblødning. Nifedipin 60 mg/dag.

Blokadebehandling:
Perifer nerveblokade behandling kan forsøges i den akutte fase men er ikke hensigtsmæssig som vedvarende behandling.

Dystoni:
Baklofen peroralt samt antikolinerge midler (akineton, pargitan mite) kan forsøges. Rivotril i en kortere periode kan ligeledes forsøges. Botulinum Toxin Type A injektionsbehandling er ofte det mest effektive middel til behandling af fokal dystoni men bør kun bruges hos kroniske CRPS patienter.

Søvnproblemer:
Kan forsøges behandlet med TCA til natten, hvis søvnproblemer skyldes neuropatiske smerter der både medfører indsovningsbesvær samt gennemsovningsbesvær. Gabapentin til natten kan i nogle tilfælde ligeledes være gavnligt. Melatonin kan i nogle tilfælde medføre bedre søvnkvalitet.

Depression/angst:
I henhold til retningslinjer for dansk psykiatrisk selskab.

Forebyggelse:
C-vitamin minimum 500 mg per dag i 50 dage fra traumet eller operationen har i nogle studier vist sig at kunne forebygge udvikling af CRPS.

Bilag 5. Fysioterapi/ergoterapi

Baggrund

I internationale kliniske guidelines for CRPS er der konsensus om, at den fysio- og ergoterapeutiske intervention er en hjørnesten i behandlingen af CRPS. Der skal tages udgangspunkt i individuel behandling med fokus på gradueret fysisk aktivitet, smerteeksponering og mestringsstrategier, hvor målet er gradvis normalisering af funktionsevne (Goebel et al., 2012).

Bekendtgørelse vedr. genoptræning (se også Bilag 6. Sektorovergang):

Genoptræning på specialiseret niveau

- Patienter, der henvises til genoptræning på specialiseret niveau, som foregår på sygehus, har typisk komplicerede, omfattende, sjældne og/eller alvorlige funktionsevnenedsættelser af væsentlig betydning for et eller flere livsområder, herunder eventuelt alvorlige komplikationer i behandlingsforløbet af betydning for funktionsevnen og/eller genoptræningsindsatsen.
- Patienterne har behov for genoptræningsindsatser, der primært varetages af autoriserede sundhedspersoner med specialiserede kompetencer inden for deres fagområde og med krav til tæt koordinering af genoptræning, udredning og ambulant sygehusbehandling.
- Genoptræningsindsatserne varetages ligeledes på sygehus, hvis genoptræningen af hensyn til patientens sikkerhed forudsætter mulighed for bistand fra andet sundhedsfagligt personale, som kun findes i sygehusregi.

Dermed er der tale om specialiseret genoptræning så længe speciallægetilknytning er nødvendig eller hvis patientsikkerheden er i fare.
Der er tale om almen genoptræning hvis patienten er stabil og forløbet kan køres uden tilknytning til speciallægen. Der er i lovgivning eller retningslinjer ikke angivet tidsperspektiver. Ofte er det administrative beslutninger der gør at patienter afsluttes efter f.eks. 10 gange eller har et forløb af 3 måneders varighed. Mest hensigtsmæssigt burde der gælde at genoptræningen fortsætter indtil de terapeutiske muligheder er udtømte eller patienten er på et stabilt niveau uden de store ændringer.

Den fysio-og ergoterapeutiske behandlingstilgang

Den fysio- og ergoterapeutiske intervention til patienter med CRPS bør starte så snart diagnosen er stillet jf. Budapestkriterierne.

Behandling og rehabilitering af patienter med CRPS er en udfordrende og tværfaglig opgave, da symptombilledet er fluktuerende og komplekst. Dette kræver en intensiv og tilpasningsdygtig terapeutisk intervention med specialiseret viden om CRPS. Samarbejdet med patienten og inddragelse af de pårørende er afgørende.

Det anbefales, at den terapeutiske intervention og strategi baseres på den enkelte patients smertetilstand og symptombillede, samt patientens mestringsevne og ressourcer.
I litteraturen fremhæves det at den fysio- og ergoterapeutiske intervention skal fremme indlæring af hensigtsmæssig kropsholdning, bevægelser og hensigtsmæssig inddragelse af afficeret ekstremitet i

ADL- aktiviteter ved gradueret smerteeksponering, således at den fysiske funktionsevne bedres. Dette skal imødegå, at der sker udtalt forværring med deraf inaktivitet og fear-avoidance adfærd eller at der opstår en overuse problematik. Dette kan med fordel udføres i samarbejde med psykolog.

Målet med den fysio-og ergoterapeutiske behandling og rehabilitering

- At støtte patienten i at generhverve naturlige bevægemønstre, og fremme patientens selvstændige funktionsevne på krops-, aktivitets- og deltagelsesniveau fremmes.

- At støtte patienten i at finde balancen mellem inaktivitet og overuse tilstand gennem træning af kropsbevidsthed og viden om et hensigtsmæssigt aktivitetsniveau.

- At mindske smerterespons fra normalt ikke-smertegivende stimuli og imødegå neglektlignende tilstande.

- At patienten får en forståelse for mekanismer i en vedvarende smerte problematik. Herunder at patienten lærer at arbejde med den smerterelaterede frygt for bevægelse (fear-avoidance), der har indflydelse på graden af smerte og funktionsevne (Harden et al., 2013).

- At støtte patienten i at tage ansvar for egen rehabilitering, herunder at motivere patienten til selvtræning med inddragelse af funktionstræning i relation til ADL-aktiviteter.

Den fysio- og ergoterapeutiske undersøgelse

Inddragelse af undersøgelse og tests skal altid bero på en afvejning, i forhold til patientens grad af smerter og symptomer, samt relevans i forhold til patientens behov og mål for forløbet.

Der findes ikke et standardiseret og valideret måleredskab specifik til CRPS, da CRPS er en fluktuerende sygdom. Symptombilledet varierer over tid hos den enkelte patient, og fra patient til patient.
Nedenstående specifikke undersøgelser og tests er derfor foreløbige bedste bud ud fra en erfaringsbaseret klinisk viden samt tilgængelig litteratur:

- Generel anamnese
- Undersøgelse (Numeric Rating Scale (NRS), Body Chart, sensorisk og motorisk undersøgelse, undersøgelse af ødem og arvæv, ledbevægelighed og styrketest, balance, vægtbæring
- Vurdering af ændret kropsperception
- Beskrivelse af ADL- aktiviteter
- Videooptagelse af bevægelse og fysisk funktionsevne
- CRPS Severity Score (CSS) (Harden et al., 2010)*
- Patient Specific Functional Scale (PSFS) (Hefford et al., 2012)
- The Bath CRPS Body Perception Disturbance Scale (BPD) (Lewis et al., 2010, 2012)*
- Canadian Occupational Performance Measure (COPM) (Law et al.,2000)
- Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (Quick DASH) (Boeckstyns 2015)
- The Assessment of Motor and Process Skills (AMPS) (www.amps-danmark.dk)

*Disse tests er ikke valideret og oversat efter gældende regler.

Disse specifikke tests kan med fordel anvendes:
Overekstremiteten:

- Håndholdt dynamometer til kraftmåling
- Box og Block Test

Underekstremiteten:

- Vægtbæring (Test af asymmetrisk vægtbæring på underekstremiteten)
- Timed up and go (TUG)
- 10 m gangtest
- Rejse –sætte-sig

Videooptagelse
Det kan anbefales at anvende videooptagelse af afficerede bevægelser. Dette tjener to formål:
1) Anvendelse som effektmål
2) Pædagogisk redskab i forhold til at arbejde med kvalitet i bevægelser samt som et motiverende redskab.

Den fysio- og ergoterapeutiske behandling af CRPS

Prognosen for behandlingen beror på et tæt samarbejde mellem patient og terapeut, hvor patientens smerter og symptomer nøje følges i forhold til træningsintervention, træningsniveau og træningsintensitet.
Der kan forventes en langsom fremgang og perioder med opblussen af smerter og symptomer.

Den fysio-og ergoterapeutiske behandling af CRPS bør tage afsæt i følgende områder:

- Viden til patienten og de pårørende om CRPS og smertemekanismer, herunder ”Explain pain”(G. Lorimer Moseley et al, 2013).
- Viden til patienten om sensoriske forandringer og ændret kropsperception herunder inddragelse af Graded Motor Imagery (GMI) som behandlingsintervention.
- Psykoedukation i forhold til håndtering af fear-avoidance, og overuse problematik.
- Søvnhygiejne og smertelindring ved at instruere patienten i afspændingsteknikker, åndedrætsterapi, og træning af kropsbevidsthed.
- Pædagogisk indgangsvinkel for at fremme patientens compliance og mestringsevne

Behandlingstiltag der kan anbefales:*

- ✓ Desensibilisering herunder at arbejde med allodyni i forhold til beklædning og omgivelser.
- ✓ Taktil diskriminationstræning.
- ✓ Graded Motor Imagery (GMI).

- ✓ Ledmobilisering.
- ✓ Ødembehandling.
- ✓ Aktiv og passiv bevægetræning.
- ✓ Generel styrke- og udholdenhedstræning.
- ✓ Kropsbevidsthedstræning.
- ✓ Funktionel træning.
- ✓ Gangtræning herunder anvendelse af vægtaflastende gangbåndstræning.
- ✓ Balancetræning.
- ✓ ADL træning.
- ✓ Finmotorisk træning.
- ✓ Copingstrategier for hverdagsaktiviteter, herunder tilpasning af aktivitetsniveau.
- ✓ Transkutan elektrisk nervestimulation (TENS).
- ✓ Afspændingsteknikker/åndedrætstræning.
- ✓ Visualisering med fokus på at arbejde med den ændrede kropsopfattelse af afficeret ekstremitet.
- ✓ Søvnhygiejne.
- ✓ Bassintræning.
- ✓ Stillingtagen til ortoser samt afvænning af dette senere i forløbet.

*Listen er ikke udtømmende

Behandlingsalgoritme

Det er vigtigt at der er mulighed for fleksibilitet i behandlingsforløbet, da CRPS tilstanden er kompleks og varierer i smerteintensitet og symptomer hos den enkelte patient.

Behandlingsalgoritmen er inspireret af den kliniske vejledning for fysio- og ergoteraputisk behandling af CRPS (Aalborg 2008). Behandlingsalgoritmen er inddelt i fire trin.
Det enkelte trin skal ikke være fuldført inden at man starter med det næste trin, men der skal have været en udvikling med stigende intensitet indenfor det enkelte trin, før det næste trin påbegyndes.
Behandlingsprincipperne fra det foregående trin trækkes med ned på det næste trin.
Der tages udgangspunkt i den afficerede kropsdel i forhold til relevante interventioner.

Trin 1:

- ✓ **Overordnet fokus på fear-avoidance og forstyrret kropsopfattelse af afficeret ekstremitet.**
- ✓ Pædagogisk indsats med sigte på en tillidsskabende relation mellem patient, de pårørende og terapeut.
- ✓ Ved overuse problematik skal patientens støttes i, at finde et hensigtsmæssigt aktivitetsniveau.
- ✓ Der kan anvendes GMI behandling i forhold til at træne den visuo-motoriske kontrol som en måde at arbejde med kropsopfattelse og kontakt til afficeret ekstremitet.
- ✓ Taktil diskriminationstræning.

- ✓ Patienten skal støttes i at påbegynde berøring og bevægelse af afficeret ekstremitet på krops-, aktivitets- og deltagelsesniveau.
- ✓ Trænings af kropsbevidsthed.
- ✓ Søvnhygiejne og introduktion til afspændingsteknikker.
- ✓ Der arbejdes med målsætning af forløbet med fokus på ADL-relaterede aktiviteter i samarbejde med patienten og gerne de pårørende.
- ✓ Stillingtagen til ortoser som et middel til at kunne inddrage afficeret ekstremitet i ADL aktiviteter.

Trin 2:

- ✓ **Overordnet fokus på desensibilisering og at generhverve et naturligt bevægemønster med udgangspunkt i funktions- og aktivitetsbaseret træning.**
- ✓ Progression i forhold til GMI behandling.
- ✓ Progression i forhold til desensibilisering.
- ✓ Gangtræning med det mål at fremme kvalitet og aflære kompenserende bevægemønstre.
- ✓ Progression af finmotorisk træning.
- ✓ Balancetræning.
- ✓ Bevægetræning herunder konditionsfremmende træning.

Trin 3:

- ✓ **Overordnet fokus på intensivering af naturligt bevægemønstre i forhold til bevægelse og aktivitet.**
- ✓ Styrke- samt udholdenhedstræning i relation til aktivitetsbaseret funktioner.
- ✓ Afvænning af ortoser.
- ✓ Vurdering af behov for ansøgning om kropsbårne hjælpemidler, andre hjælpemidler og boligændringer.

Trin 4:

- ✓ **Overordnet fokus på tilbagevending til hverdagsliv med studie/arbejds- og fritidsinteresser.**
- ✓ Ved behov udfærdige genoptræningsplan

Det er vigtigt at understrege at de overordnede fokusområder under hver trin er generelle anbefalinger. Behandlingsforløbet for den enkelte patient vil altid bero på en konkret vurdering ud fra symptombillede, hensyntagen til psykosociale faktorer, og patientens ressourcer.

Uddybning af udvalgte behandlingstiltag:

Forstyrret kropsopfattelse
Patienter med længerevarende CRPS har flere omfattende forandringer i deres kropsopfattelse. Studier tyder på, at 50-80% af patienter med CRPS oplever Body Perception Disturbance (BDP).

BPD kan komme til udtryk ved at patienten har en ændret opfattelse af størrelse, form, vægt, tryk eller temperatur på afficeret kropsdel ift. objektive målinger. Patienten kan undgå at se på, tænke på, og røre ved den afficerede kropsdel. Ligeledes kan patienten beskrive den afficerede kropsdel med negative følelser såsom had, vrede, væmmelse, afsky, og ønske om afstødning. Patienten kan også føle at den afficerede kropsdel ikke tilhører vedkommende og beskrive dette som en psykologisk afkobling eller løsrivelse. Patienterne kan ligeledes have et ønske om amputation af afficeret kropsdel. Patientens kropsperception kan vurderes og kvantificeres ved The Bath CRPS Body Perception Disturbance Scale (BPD). Metoder til at korrigere og normalisere patientens kropsperception er multimodale input af sensorisk, motorisk, kognitiv, visuel og emotionel art. Det kan blandt andet være behandlingstiltag som desensibilisering, taktil diskrimination, Graded Motor Imagery (GMI).

Desensibilisering

Målet med desensibilisering er at øge patientens tolerance over for berøring, vask, påklædning, bevægelse samt omgivelses faktorer såsom varme og kulde. Patienten præsenteres for taktile inputs af varierende materialer indenfor blød, hård, varm og kuldemæssig kvalitet. Det er vigtigt, at patienten retter sin fulde koncentration mod de taktile inputs. I første omgang vælges de materialer der føles irriterende, men ikke direkte smertefulde. Det er individuelt hvad der føles mest provokerende. Patienten kan starte med ikke- afficeret ekstremitet og registrer det taktile input, hvordan det føles, hvorefter der arbejdes på afficeret side. Huden berøres i, eller omkring det smertefulde område. Der arbejdes ”udefra og ind” mod det smertefulde område med en variation mellem let berøring og gnide, gnubbe, rulle og banke på huden. Processen gentages 2-3 gange dagligt som selvtræning. Det er individuelt hvor længe hver session varer.
I arbejdet med desensibilisering kan der forekomme latenstid, og patienten kan få autonome reaktioner som forøget smerte, hovedpine, kvalme, og svimmelhed. Det er derfor meget vigtigt, at arbejde ud fra forsigtighedsprincippet indtil at patient og terapeut bliver mere fortrolig med patientens kropslige reaktioner.

Taktil diskriminationstræning

Patienten eksponeres for taktil stimuli samtidigt med, at de skal bedømme et stimulus struktur og placering på afficerede kropsdel. Målet er at fremme den finmotoriske funktionsevne.

Graded motor imagery (GMI)

Opdeles i tre trin:
1)Implicit motor imagery: Der trænes med skelnen mellem højre og venstre ekstremitet. Dette trænes ved hjælp af recognize kort eller app, hvor patienten ser en serie af fotos og så hurtigt som muligt skal besvare om det er højre eller venstre kropsdel.
2)Explicit motor imagery: Patienten instrueres i visualisering, hvor vedkommende skal forestille sig en aktivitet eller bevægelse. Der kan tages udgangspunkt i et fotografi, hvor patienten forestiller sig at sætte afficeret kropsdel i samme position som på fotografiet.
3)Spejlbehandling: Afficeret ekstremitet ”gemmes” bag et spejl. Patienten instrueres i at forestille sig, at spejlbilledet af den raske ekstremitet, er den afficerede ekstremitet. Patienten udfører udvalgte øvelser. Der kan inddrages et fotografi hvor både ikke-afficeret og afficeret kropsdel bevæges i samme position som på fotografiet eller der kan anvendes træningsredskaber.

Det gælder ligeledes for GMI, at der arbejdes ud fra "forsigtighedsprincippet"(Mèndez-Rebolledo 2017).

- Se http://www.gradedmotorimagery.com/, GMI-evidence.pdf
- APP: http://www.noigroup.com/en/Product/BTRAPP

Ortoser

Skinner og bandager skal tilpasses individuelt og anvendes i situationer, hvor det kan støtte patienten i at opnå selvstændig aktivitetsudførelse. Det er meget vigtigt at behovet for ortoser løbende vurderes og at der sigtes mod, at patienten i slutningen af forløbet kan afvænnes fra at anvende ortoser.

Den fysio- og ergoterapeutiske evaluering

Nedenstående vurderingsredskaber kan anvendes til evaluering af behandlingen hos den enkelte patient med CRPS.

CRPS Severity Score (CSS) *
CSS er et redskab udviklet specifikt til patienter med CRPS. CSS kan give et billede af patientens funktionsevne og den progression eller remission, der sker i løbet af behandlingsforløbet.

Patient specific functional scale (PSFS)
PSFS er et redskab der måler ændringer i funktionsevne ud fra patientudvalgte funktionsmål.

The Bath Body Perception Disturbance scale (BPD)*
BPD er et redskab til identifikation af ændret kropsopfattelse hos patienter med CRPS

Canadian Occupational Performance Measure (COPM)
COPM er et redskab, som kan identificere og score patientens udførelse af og tilfredshed med udvalgte aktiviteter.

Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (Quick DASH)
Patientrapporteret spørgeskema til evaluering af funktion i overekstremiteten.

The assesment of motor and process Skills (AMPS)
Observationsredskab som kan anvendes til at vurdere kvaliteten af patientens udførelse af dagligdagsaktiviteter. Der måles på graden af fysisk anstrengelse, effektivitet, sikkerhed og selvstændighed i forhold til udvalgte færdigheder.

*Disse vurderingsredskaber er ikke valideret og oversat til dansk.

Den fysio-og ergoterapeutiske rolle i det interdiciplinære samarbejde/tværsektorielt samarbejde

- Sparring med tværfaglige samarbejdspartnere.
- Deltage i patientundervisning sammen med tværfaglige samarbejdspartnere.
- Deltage i tværfaglige konferencer, supervision og temadage.
- Deltage i tværsektorielt samarbejde herunder udfærdigelse af GGOP, ansøgning om kropsbårne hjælpemidler, boligændringer og hjælpemidler. Faglig sparring ved udskrivelse.

Generelt

- Den fysio-og ergoterapeutiske intervention er en hjørnesten i behandlingen af CRPS.

- Den terapeutiske intervention bør have fokus på gradueret fysisk aktivitet, smerteeksponering og mestringsstrategier, hvor målet er gradvis normalisering af funktionsevne.

- Det er altafgørende at patienten tilbydes et individuelt tilrettelagt forløb og gerne med inddragelse af de pårørende.

Undersøgelse og evaluering

- Der findes ikke et standardiseret og valideret måleredskab på dansk til patienter med CRPS. Derfor må inddragelse af undersøgelse og tests altid bero på en afvejning i forhold til graden af patientens smerter og symptomer samt relevans for patientens behov og mål for forløbet.
- Undersøgelsen bør indeholde beskrivelse af smerte- og symptom forandringer og disses indvirkning på den fysiske, psykiske, og sociale funktionsevne

Fysio- og ergoterapeuter i kommunal praksis eller i privatpraksis

- Bør kende til CRPS, og kende til Budapestkriterierne.
- Bør have kendskab til henvisningsmuligheder via praktiserende læge i forhold til højtspecialiserede CRPS enheder eller regionale Tværfaglige smertecentre med henblik på at udelukke differentialdiagnoser, og igangsætte relevant behandling.

Fysio-og ergoterapeuter på højtspecialiserede enheder for CRPS i Hospitals regi samt på Tværfaglige smertecentre

- Kende til og kunne anvende Budapestkriterierne.
- Give sufficient viden til patienter og pårørende om CRPS.
- Følge overordnet mål om at fremme normalisering af bevægelse ved gradueret smerteeksponering med det mål at den fysiske funktionsevne forbedres.
- Give mestringsredskaber til patienten i forhold til at håndtere sygdommens indvirkning på den fysisk, psykiske, og sociale funktionsevne.
- Være opdateret på bedste kliniske praksis og relevant litteratur indenfor CRPS.
- Give mulighed for tværsektoriel faglig sparring.

Behandlingsalgoritme

Trin 1: Overordnet fokus på Fear-avoidance og forstyrret kropsopfattelse af afficeret ekstremitet

Trin 2: Overordnet fokus på desensibilisering og at generhverve naturligt bevægemønster med udgangspunkt i funktions-og aktivitetsbaseret træning.

Trin 3: Overordnet fokus på intensivering af naturligt bevægemønster i forhold til bevægelse og aktivitet.

Trin 4: Overordnet fokus på tilbagevenden til hverdagsliv med studie/arbejds- og fritidsinteresser.

Referencer

Goebel A, Barker CH, Turner-Stokes L et al. Complex regional pain syndrome in adults: UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care. London: RCP, 2012

Lewis, Schweinhardt P. Perceptions of the painful body: the relationship between bodyperceptiondisturbance, pain and tactile discrimination in complex regional pain syndrome. 2012 Oct;16(9):1320-30. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00120.x. Epub 9 mar.2012

Lorimer Moseley G., Butler D. Explain pain. Noigroup. 2.ed. 2013

Mèndez-Rebolledo G, Gatica-Rojas V, Torres-Cueco R, Albornoz-Verdugo M, Guzmàn-Munoz E. Update on the effects of graded motor imagery and mirror therapy on complex regional pain syndrome type 1: A systematic review. Journal of back and Musculoskeletal Rehabilitation 30(2017) 441-449.

Smart KM, Wand BM, O'Connell NE. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD010853. DOI: 10.1002/14651858.CD010853.pub2

Bilag 6. Sektorovergang – overgang til kommune

Genoptræning - Sektorer overgang:

Genoptræning via genoptræningsplan

a. Almen genoptræning – genoptræningsplan sendes til patientens bopælskommune
b. Specialiseret genoptræning – genoptræningsplan sendes til Regionshospital

Alt omkring genoptræningsplan er beskrevet i "Bekendtgørelse om genoptræningsplaner og om patienters valg af genoptræningstilbud efter udskrivning fra sygehus". Der findes en vejledning (Vejledning om genoptræning og vedligeholdelsestræning i kommuner og regioner) som beskriver nærmere omstændigheder vedr. genoptræningsplaner.
Hvert enkelt Region træffer i forbindelse med sundhedsaftaler snitflader og afgræsning ift. genoptræningstilbud til forskellige diagnosegrupper.
For CRPS patienter kan gøre sig følgende gældende:

- Specialiseret genoptræning (på Hospital) så længe det er speciallægetilknytning og tæt koordinering nødvendig.
- Almen genoptræning (Kommunal) når forløb er stabil og mindre kompleks som ikke kræver direkte adgang til speciallægen.

Vederlagsfri fysioterapi – praksissektoren
Træning efter lægehenvisning for følgende målgruppe:

- Personer med svær fysisk handicap – CRPS er ikke i sig selv en diagnose i ordningen, men hvis patienter udvikler f.eks. primær eller sekundær dystoni kan ordningen bruges.

Bilag 7. Klinisk retningslinje for psykologisk udredning og behandling af CRPS

Baggrund:
Patienter med CRPS har ligesom andre patienter med kroniske smertetilstande en øget risiko for at udvikle angst, depression, stress, emotionel labilitet og sårbarhed, søvnproblemer, træthed, tab af initiativ og motivation, samt kognitive dysfunktioner omkring opmærksomhed, overblik og hukommelse (Lohnberg & Altmaier 2013). Ligesom ved andre kroniske smertetilstande er der hos patienter med CRPS en øget risiko for selvmord (Lee et al., 2014). Der mangler studier, der kan informere om risikofaktorer i forhold til selvmord hos patienter med CRPS. Et enkelt studie har fundet, at et højere niveau af depression, en højere smerteintensitet og mange nedsatte fysiske funktioner udgør risikofaktorer for selvmord hos patienter med CRPS (Lee et al., 2014).

Hos patienter med CRPS ses ofte manglende inddragelse af CRPS-ekstremiteten i hverdagsaktiviteter, hvilket anses for at spille en rolle i CRPS-ætiologien og som et adfærdsmæssigt resultat af et ønske om at undgå smerte ofte drevet af patientens frygt for forværring af tilstanden (Fear-avoidance) (Bruehl, 2015). For CRPS har der endvidere været særligt fokus på specifikke neuropsykologiske funktionsnedsættelser knyttet til de hjernemæssige forandringer, som tilstanden kan medføre, bl.a. med relation til eksekutive funktioner (Lee et al., 2015). Der kan derfor være behov for hjælp til udvikling af kompensationsteknikker for disse.

Da man ikke kender årsagen til udviklingen af CRPS, er det blevet postuleret, at psykologiske faktorer spiller en rolle i udviklingen af CRPS samt CRPS kronicitet. Det er vigtigt at bemærke, at systematiske reviews ikke finder støtte for, at psykiske faktorer eller personlighedsmæssige faktorer spiller en rolle i udviklingen af smertetilstanden (Lohnberg & Altmaier, 2013). Der er dog generel enighed om, at psykosociale faktorer spiller en rolle for behandlingsresponset og kronicitet, hvorfor det kan være vigtigt at sætte tidligt ind med psykolog.
Omend reviews generelt konkluderer, at CRPS-patienters psykiske tilstand ikke adskiller sig fra andre smertepatienters (Lohnberg & Altmaier 2013; Bruehl, 2015), så indikerer nogle studier, at psykiske faktorer såsom angst og depression har en større indflydelse på smerte hos patienter med CRPS end patienter med andre typer smerte.

Psykiske faktorer kan altså i linje med en biopsykosocial forståelsesramme ses som både smerteforværrende og som konsekvenser af smerter og funktionsnedsættelse hos patienter med CRPS (Bruehl, 2015) og patienten kan blive fanget i en ond cirkel, hvor smerte og psykisk mistrivsel forstærker hinanden. Den komplekse interaktion mellem smerteoplevelse, kognition og emotion er derfor et vigtigt indsatsområde for behandling af CRPS, bl.a. gennem CBT (kognitiv adfærdsterapi), ACT (Acceptance and Commitment Terapy) og mindfulness. Der er generel enighed om, at dette også bør være en del af god klinisk praksis for CRPS-patienter med særligt fokus på afspænding, kognitive mestringsstrategier specielt med henblik på ændring af patientens tanker og frygt for smerten (Bruehl, 2015). Der mangler dog RCT-studier af effekten af psykologiske interventioner hos voksne patienter med CRPS, hvorfor kliniske anbefalinger ved CRPS generelt har taget udgangspunkt i erfaringer fra interventioner ved kronisk smerte generelt.

Der er fundet evidens for en bedre effekt af behandling i et interdisciplinært bio-psyko-socialt set-up sammenlignet med enkeltstående medikamentel behandling hos patienter med non-maligne kroniske smerter (Sundhedsstyrelsen, 2015) men der mangler igen RCT-baseret evidens for metodevalg og effekt i behandlingen af CRPS. Med afsæt i ovennævnte er der enighed blandt publicerede CRPS-guidelines/behandlingsanbefalinger om vigtigheden af interdisciplinær

behandling af CRPS, hvor behandlingen på samme tid adresserer de medicinske, psykiske og sociale aspekter af tilstanden med regelmæssig tværfaglig kommunikation om patientens forløb (se bl.a. Bruehl, 2015).
Herunder anbefales det, at der ved søvnproblemer tilbydes medicinsk behandling i samspil med psykologsamtaler, ligesom depression og angst søges behandlet med en kombination af antidepressiv medicin og samtaler. Patienter med moderat og svær depression bør henvises til forløb i det psykiatriske regi.

For nogle patienter vil psykoedukation som en del af et gruppeforløb være passende og andre kan have brug for et individuelt tilrettelagt psykologforløb med fokus på de specifikke psykosociale omstændigheder, der gør sig gældende hos den enkelte patient. Omdrejningspunktet kan være selve CRPS-tilstanden og den tilknyttede smerte og håndtering af denne i dagligdagen (herunder smerteforståelse og lindrende/forværrende mekanismer), mens det for nogle kan være andre faktorer, der medvirker til psykisk mistrivsel (fx arbejdsmarkedspres, økonomi, relationelle problemer etc.), der kan være omdrejningspunktet for indirekte at arbejde med CRPS-tilstanden. Sorgarbejde ift. de tab man kan opleve med en kronisk invaliderende sygdom kan også være relevant.
For nogle er målet smertelindring mens det for andre er en øget funktionsevne i dagligdagen eller en forebyggelse af nedsat funktionsevne. Det kan være vigtigt at tale med patienten om målet og være realistisk fra starten omkring hvad, der kan forventes.

Psykolog behandling foregår i videst muligt omfang på CRPS centrene. I tilfælde af at CRPS-klinikken ikke selv kan stille med tilstrækkelige tilbud, kan der laves henvisning til privat praktiserende psykolog via egen læge og evt. psykiatri-pakkeforløb.

Anbefalinger:
Det anbefales, at patienter med CRPS efter individuel vurdering tilbydes mulighed for udredning og behandling af personale med psykologfaglig uddannelse, samt specifik viden og erfaring i psykologisk smertebehandling. Behandlingen bør foregå i en interdisciplinær ramme, i samarbejde med læge og ergo-/fysioterapeuter. De terapeutiske tilgange er i udgangspunktet baseret på kognitiv adfærdsterapi og ACT, men der bør være opmærksomhed på de individuelle behov, som findes hos patienter med CRPS. Det anbefales, at der ved gruppebaseret psykoedukation/smerteskole indgår undervisning i psykologiske aspekter og mestringsstrategier, herunder kompensationsteknikker for de kognitive funktionsnedsættelser.

Litteratur:
Bruehl S. Complex regional pain syndrome. BMJ 2015;351:h2730.

Lee DH, Noh EC, Kim YC, et el. Risk factors for suicidal ideation among patients with complex regional pain syndrome.Psychiatry Invest 2014;11:32-8

Lee DH, Lee KJ, Cho KI, Noh EC, Jang JH, Kim YC, Kang DH. Brain alterations and neurocognitive dysfunction in patients with complex regional pain syndrome. J Pain 2015;16:580-6.

Lohnberg JA, Altmaier EM. A review of psychosocial factors in complex regional pain syndrome. J Clin Psychol Med Settings 2013;20:247-54.

Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for udredning og behandling/rehabilitering af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet. 2015

Bilag 8

Smertesygeplejerskers funktion i forbindelse med behandling af CRPS patienter

Baggrund
CRPS og den tilknyttede behandling udmønter sig i en række sygeplejemæssige opgaver relateret til sygeplejefaglige problemstillinger og delegerede funktioner. Der er ikke fundet konkret evidens for, hvilke sygeplejeinterventioner, der kan anbefales til patienter med CRPS. Et studie viser, det har stor betydning for patienter med CRPS, at de mødes med forståelse og empati af et engageret og veluddannet personale (Schneider et al. 2015). En fænomenologisk analyse af et internet forum for CRPS patienter viser, at patienterne kan have urealistisk høje forventninger og håb til behandlingsresultatet (Rodham et al. 2009), og en interviewundersøgelse beskriver, at behandlingsråd giver øget sikkerhed for patienten, men kan være svære for CRPS patienter at inkorporere i deres hverdagsliv ved overgangen fra hospital til hjem (Rodham et al. 2012). Nedenstående beskrivelse af smertesygeplejerskers funktion i forhold til behandling af patienter med CRPS er således ikke evidensbaseret, men er baseret på erfaring fra fagkyndige sygeplejersker og retter sig mod at støtte patienten til at udvikle egenomsorg og leve med tilstanden samt opnå kontrol med sygdom og behandling. Følgende begreber vil blive anvendt:

Patient-Empowerment er en bred betegnelse for de processer, strukturer og relationer, der kan styrke patientens handlefrihed. Konkret opnås dette gennem uddannelse, kommunikation, teknologi osv., der kan give patienterne mulighed for at opnå bedre kontrol med deres eget helbred og derigennem med deres eget liv (Michelsen, 2014).

Self efficacy refererer til patientens tro på egne evner til succesfuldt at kunne udføre den nødvendige adfærd for at opnå bestemte mål og dermed en oplevelse af kontrol (van Eijk-Hustings 2012).

Adherence refererer til den udstrækning hvormed en persons adfærd falder sammen med sundhedsfaglig rådgivning (Jones et al. 2014). For at reducere den ulige magtrelation mellem patient og sygeplejerske anvendes begrebet adherence frem for compliance, som har en negativ bibetydning, hvor patienten skal underkaste sig det sundhedsfaglige råd (Vermeire 2001).

Containerfunktion refererer til at rumme patientens tanker og følelser og dermed fungere som aflastning for patienten. (Cullberg 2007)

Formål med sygeplejen
- At styrke patient empowerment ved at støtte patienterne i at håndtere og leve med konsekvenserne af CRPS.
- At patienten opnår øget sygdomskontrol, herunder kontrol med smerter, obstipation og søvn.
- At monitorere behandlingseffekt og bivirkninger.

Metoder

Overordnet ramme

- Styrkelse af patientens self efficacy og adherence gennem semistrukturerede sundhedspædagogiske samtaler.
- Containerfunktion

Indledende sygeplejevurdering ved ambulant konsultation kan være en mulighed

- Ved første ambulante konsultation kan der gennemføres indledende sygeplejevurdering, hvor der foretages en systematisk dataindsamling med henblik på at afdække sygeplejefaglige problemstillinger og i samarbejde med patienten planlægges relevante interventioner for at imødekomme disse.

Løbende konsultationer

- Planlægning af løbende konsultationer efter behov i form af ambulante besøg eller telefonkonsultationer.
- Høj grad af tilgængelighed og mulighed for kontakt til sygeplejerskerne via telefon eller mail.

Specifikke sygeplejefaglige arbejdsområder

- Efter ordination af læge opstart, justering og nedtrapning af smertebehandling afhængig af virkning, bivirkninger, overdoserings- og abstinenssymptomer.
- Identifikation af afhængighed og behandling af abstinenser.
- Identifikation og behandling af obstipations- og tarmproblemer ud fra en delegeret rammeordination.
- Identifikation og behandling af søvnforstyrrelser.
- Identifikation af problemstillinger relateret til påvirket seksualitet og rådgivning om medicinbivirkninger.
- Identifikation af psykiske problemstillinger og depression.
- Identifikation af sociale og relationelle problemstillinger samt isolation.
- Behandling med Versatis plaster.
- Behandling med Capsaicin plaster ved få udvalgte patienter.

Tværfagligt samarbejde

- Integreret patientbehandling med tværfaglige samarbejdspartnere.
- Deltage i patientundervisning på smerteskole om medicin og søvn.
- Deltage i tværfaglige konferencer, supervision og temadage.

Litteratur

2014 Jones, Jane Christina et al., Evaluating the effectiveness of health belief model interventions in improving adherence: a systematic review, Health Psychology Review, Vol. 8, No. 3

2009 Rodham, K. et al., Seeking support: *An interpretative phenomenological analysis of an Internet message board for people with Complex Regional Pain Syndrome*, Psykologoly & Health, Vol. 24, No. 6, July 2009

2012 Rodham, K. et al., *Transitioning from a hospital rehabilitation programme to home: Exploring the experiences of people with complex regional pain syndrome*, Psykologoly & Health, Vol. 27, No. 10, October 2012

2015 Schneider, Melissa A. et al., *Compassionate Care for Patients With Complex Regional Pain Syndrome*, Journal of neuroscience Nursing, Volume 47, Number 4, August 2015

2012 van Eijk-Hustings, Yvonne, *EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis*, AnnRheum Dis 2012; 71

2001 Vermeire. E. et al., *Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review*, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2001) 26

2014 Michelsen, Lasse Posborg, (Ugeskr Læger, 2014;176:V05130282)
Downloadet 30. August 2017
http://www.who.int/healthpromotion/conferences/7gchp/track1/en/

Bilag 9:

Smertebehandling med rygmarvsstimulation

CRPS kan være en langvarig/kronisk smertetilstand som ofte er meget vanskeligt at behandle medikamentelt. Tilstanden betragtes som en god indikation for Spinal Cord Stimulation (SCS), hvor der i de bedste tilfælde kan se drastisk forbedring og i sjældne tilfælde endog remission af tilstanden.

I Danmark betegnes SCS typisk som rygmarvsstimulation. Det er i Sundhedsstyrelsens specialeplan (2017) en højt specialiseret behandling som optimalt bør ske i et tæt samarbejde mellem specialerne neurologi, neurokirurgi og anæstesiologi. De fleste operationer med rygmarvsstimulation i Danmark udføres af neurokirurger og sker på universitetshospitalerne i København, Odense, Aarhus og Aalborg. Antallet af patienter (alle diagnoser), som behandles, er stigende og for indeværende behandles ca. 150 nye patienter om året, men omfanget er mindre end i andre nordeuropæiske lande. En medvirkende årsag hertil er utvivlsomt det betydelige ressourceforbrug, behandlingen medfører, både økonomisk til stimulationsudstyret og også mandskabsmæssigt såvel før som efter implantation. Til teknikkens fordel taler, at det er en behandling forbundet med meget få komplikationer, og behandlingen er reversibel.

Grundprincippet i stimulationsbehandlingen er implantation af en elektrode i umiddelbar relation til de nervestrukturer, der søges påvirket. Elektroden kobles typisk til en implantérbar pulsgenerator (IPG), der kan konfigureres udefra via telemetri. Ved rygmarvsstimulation implanteres en eller flere elektroder epiduralt.

Implantation af de perkutane elektroder foretages i lokalbedøvelse, ofte i kombination med let sedation. Under røntgengennemlysning punkteres til epiduralrummet, hvorefter elektroden kan fremføres kranielt til det ønskede niveau. Placeringen af elektroden, både i lateralplanet og i længdeaksen, er afgørende for behandlingens effekt.

Generelle oplysninger om behandling med rygmarvsstimulation:

- Høje udgifter til indkøb af implantater (100.000 – 150.000 kr per patient). Levetid for ikke-genopladelige enheder er 2-5 år.

- Det kliniske resultat er stærkt varierende fra patient til patient, rækkende fra komplet smertefrihed til ingen effekt overhovedet.

- Prospektive studier (long-term follow-up) har vist at mere end 40% af patienter med CRPS type I oplevede mindst 30% reduktion af smerter.

- Behandlingen kræver i reglen meget ambulant opfølgning med justering af stimulation og vejledning af patienterne for at sikre det optimale resultat.

- Der kræves en del rutine hos operatøren for at opnå et optimalt resultat.

- Efterfølgende supplerende operationer er hyppige (op mod 60% af patienterne). Det drejer sig typisk om revision pga. gener fra udstyret samt udskiftning af batteri og elektroder.

- Behandlingen er kun sjældent behæftet med alvorlige komplikationer. Rygmarvsstimulation udgør således et behandlingstilbud for en meget svært belastet patientgruppe, der ikke lader sig behandle sufficient på anden vis.

Behandlingsvarigheden med rygmarvsstimulation til patienter med CRPS er i reglen langvarig. Prospektive studier med en median follow-up tid på 5 år har vist at mere end 60% fortsat var i behandling.

Et generelt accepteret princip er at patienterne for at komme i betragtning til rygmarvsstimulation først skal være forsøgt behandlet med al relevant farmakologisk behandling, enten med uacceptable bivirkninger eller uden at opnå tilfredsstillende smertelindring.

En grundig præoperativ vurdering og information af patienterne er central, ikke mindst fordi mange patienter – med rette – ser neuromodulationsbehandling som sidste udvej og derfor kan tendere til både at nære overdrevne forventninger til behandlingen og samtidig negligere risikoen for komplikationer.

Derfor bør man inden evt. operation have overvejet og udelukket at funktionelle syndromer og psykiske problemer er dominerende i patienternes smerteproblematik.

Referencer

Geurts JW et al.: Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome type I: a prospective cohort study with long-term follow-up. Neuromodulation 2013

Geurts JW et al.: Current status and future perspectives of spinal cord stimulation in treatment of chronic pain. Pain 2017.

Knotkova H, Rasche D (red.): Textbook of Neuromodulation. Principles, Methods and Clinical Applications. Springer 2015.

McMahon S et al. (red.): Wall & Melzack's Textbook of Pain, 6th Edition, kap. 41. Elsevier.

Meier K. Spinal cord stimulation: Background and clinical application. Scand J Pain 2014.

Sundhedsstyrelsens specialeplan 2017

Smerter 4. Udgave FADL's forlag 2019.

Bilag 10

Kirurgi og CRPS

Patienter kan udvikle CRPS ved såvel ekstremitetskirurgi som traumer. Hvis kirurgien har været udført umiddelbart efter traumet (eks. disloceret fraktur), kan årsagen (traume eller kirurgi) være vanskelig at vurdere. Symptomerne ved CRPS opstår klassisk inden for den første måned efter traumet/operationen. Risikoen for udvikling af CRPS efter kirurgi som følge af radiusfraktur vurderes større jo mere omfattende bruddet er, samt hvis det drejer sig om et åbent brud med gennembrud af hud.

Elektiv kirurgi på CRPS patienter

Elektiv kirurgi kan udføres på ekstremiteter, der tidligere har været ramt af CRPS eller patienter med kronisk CRPS i rolig fase. Svær opblussen af CRPS ses i mindre end 15% af tilfældene, hvis kirurgien udskydes, til efter de akutte symptomer (især vasomotoriske, sudomotor og ødem) er reduceret. Opblussen forekommer oftest i mild form. Hvis muligt anbefales det at udskyde kirurgi på en CRPS ekstremitet til 12 måneder efter, at symptomerne er reduceret. Så vidt muligt udføres minimal invasiv kirurgi med kortest muligt operationstid og kortest muligt blodtomhed.

Patienter med CRPS i en ekstremitet vurderes at have en lidt højere risiko end normalbefolkningen for udvikling af sekundær CRPS efter nyt traume eller kirurgi på en ekstremitet der ikke tidligere har været afficeret af CRPS og uden at der er tale om spredning af CRPS fra den primære CRPS ekstremitet.

I forbindelse med operationen på patienter kendt med CRPS anbefales forebyggende indtag af C-vitamin minimum 500 mg per dag i 50 dage. Ved elektiv operation anbefales opstart i C-vitamin fem dage forud for operation og fortsættelse med indtag indtil 50 dage efter operationen.

Ved operation på en CRPS ekstremitet har nogle studier vist mindre risiko for opblussen, hvis der i forbindelse med operationen anlægges Stellatum blokade, epidural eller regional blokade.

I tilfælde af opblussen af CRPS i forbindelse med operation skal patienten behandles som ved akut CRPS.

Amputation hos CRPS patienter

Der foreligger begrænset litteratur i forhold til amputation af en CRPS ekstremitet, men case serier beskriver stor risiko for at CRPS genopstår i amputationsstumpen (27-100%) samtidig med at der er en stor risiko for udvikling af fantomsmerter (77%). Der vil som følge af dette være en stor del af patienterne, der efterfølgende ikke vil kunne benytte sig af en protese (39-86%).

Som udgangspunkt frarådes derfor amputation af CRPS ekstremiteten.

Referencer:

Asaad B, Glass P. **Perioperative management for patients with complex regional pain syndrome. Pain Manage.** 2012 Nov;2(6):561-7

Dielissen PW, Claassen AT, Veldman PH, Goris RJ. Amputation for reflex sympathetic dystrophy. J Bone Joint Surg Br. 1995 Mar;77(2):270-3

Jo YH, Kim K, Lee BG, Kim JH, Lee CH, Lee KH. **Incidence of and Risk Factors for Complex Regional pain syndrome Type 1 after Surgery for Distal Radius Fractures: A Populationbased Study.** Sci Rep. 2019 Mar 19;9(1)

Krans-Schreuder HK[1], Bodde MI, Schrier E, Dijkstra PU, van den Dungen JA, den Dunnen WF, Geertzen JH. Amputation for long-standing, therapy-resistant type-I complex regional pain syndrome. J Bone Joint Surg Am. 2012 Dec 19;94(24):2263-8

Scott S. Reuben. **Preventing the Development of Complex Regional Pain Syndrome after Surgery.** Anesthesiology 2004; 101:1215–24

Updated guidelines on complex regional pain syndrome in adults January 2019 Volume 72, Issue 1 Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery

Ellen S.Satteson et al. The risk of pain syndrome affecting a previously non-painful limb following trauma or surgery in patients with a history of complex regional pain syndrome. Scandinavian Journal of Pain 14 (2017) 84–88