



Moderne neurowetenschappelijke aanpak van pijn effectief voor chronische whiplash gerelateerde klachten?

Referentie

Malfliet A, Lenoir D, Murillo C, et al. Pain science education, stress management, and cognition-targeted exercise therapy in chronic whiplash disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2025;8:e2526674.
DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.26674

Duiding

Leen De Coninck, ergotherapeut-gerontoloog, Departement bewegings- en revalidatiewetenschappen, KU Leuven; SQaQEL (Scientific questions and Quality evidence linked)
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is bij volwassen personen met chronische whiplash gerelateerde klachten het effect van een moderne neurowetenschappelijke aanpak van pijn in vergelijking met reguliere zorg?

Achtergrond

Chronische whiplash gerelateerde klachten (*whiplash-associated disorders*, afgekort als WAD) veroorzaken vaak een significante en langdurige persoonlijke en sociale belasting (1). Traumatische nekklachten in het algemeen worden daarom erkend als een belangrijk wereldwijd gezondheidsprobleem, waarbij de economische last in Europa jaarlijks bijna 19 miljard euro bedraagt. Deze kosten worden grotendeels toegeschreven aan langdurige behandelingen en verminderde arbeidsproductiviteit (2). In 2015 gaven we in Minerva duiding bij de PROMISE-studie (3). Deze pragmatische RCT toonde aan dat een complexe interventie bestaande uit oefeningen in combinatie met cognitieve gedragstherapie niet superieur was ten opzichte van een eenvoudig kinesitherapeutisch advies voor de behandeling van chronische whiplash gerelateerde klachten. Een mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat de cognitieve gedragstherapie onvoldoende nieuwe neurowetenschappelijke inzichten over het multifactoriële karakter van chronische pijn integreerde zoals: centrale veranderingen in hersenstructuur en hersenfunctie (4,5), een verminderde inspanning-geïnduceerde hypoalgesie (dit is: minder pijn ervaren door meer te bewegen), disfunctionele stressregulatie en psychologische factoren zoals pijngerelateerde angst (6,7). Daarom selecteerden we een nieuwe studie die expliciet deze moderne neurowetenschappelijke benadering van pijn integreerde in de aanpak van chronische whiplash gerelateerde klachten (8).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering door twee universitaire ziekenhuizen (van Gent en van Brussel) en één ziekenhuis in Vlaanderen via sociale media, huisartspraktijken, apotheken, patiëntenverenigingen, advertenties op radio, in nieuwsbladen of weekbladen, tijdens symposia, via gezondheidsverzekeringsbedrijven en gezondheidscentra
- inclusiecriteria:
 - vrouwen en mannen tussen 18 en 65 jaar
 - die vloeiend Nederlands spreken

- met een whiplash, gedefinieerd als nekpijn als gevolg van een verkeersongeval of een traumatische gebeurtenis, door een arts gediagnosticeerd (graad II tot III zoals gedefinieerd door de **Quebec Task Force-schaal**), waarbij de pijn gedurende minstens 3 maanden aanhoudt met een gemiddelde pijnfrequentie van ≥ 3 dagen per week
- matige tot ernstige pijngelateerde beperking, vastgesteld met een score van $\geq 15/50$ op de **Neck Disability Index (NDI)**
- geen opstart van nieuwe behandelingen of medicatie in de 6 weken voor randomisatie en tijdens de studie
- exclusiecriteria:
 - meer dan een minuut buiten bewustzijn na het whiplashtrauma
 - lijden aan neuropathische pijn als gevolg van zenuwbeschadiging
 - voorgeschiedenis van nek- of schouderoperaties in de afgelopen 3 jaar
 - voorgeschiedenis van wervelkolomchirurgie (zoals heilkunde bij spinale stenose)
 - zwanger nu of in het afgelopen jaar
 - lijden aan epilepsie, chronische uitgebreide pijnsyndromen, een psychiatrische, reumatische, endocrinologische of cardiovasculaire aandoening
 - neurowetenschappelijk gebaseerde therapie in de voorgeschiedenis
- uiteindelijke inclusie van 120 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 41,4 jaar (SD 11,3 jaar); 25,8% mannen en 74,2% vrouwen; de gemiddelde NDI-score bedroeg gemiddeld 18,6 tot 19,9 punten.

Onderzoeksopzet

Multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee groepen:

- interventiegroep (n=60): kreeg een moderne neurowetenschappelijke aanpak van pijn, bestaande uit 18 sessies, waarvan 3 sessies (in totaal 2 uur) met neurowetenschappelijke educatie over pijn (waarbij de centrale rol van de hersenen in de pijnbeleving benadrukt werd) en 15 sessies (in totaal 7,5 uur) met cognitief gerichte en tijdcontingente oefentherapie in combinatie met stressmanagement (cfr. het biopsychosociaal model van pijn)
- controlegroep (n=60): kreeg 18 sessies, waarvan 3 sessies (in totaal 2 uur) biomedisch gefocuste nekschool en 15 sessies symptoomgerichte oefentherapie (7,5 uur)
- behalve 1 groepsessie waren alle sessies individueel en gespreid over 18 weken, gebruikte men de principes van persoonsgerichte zorg, paste men richtlijnen omtrent zelfmanagement toe en werden alle sessies begeleid door specifiek voor de interventie- of de controlegroep getrainde kinesitherapeuten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in pijngelateerde invaliditeit gemeten met de Neck Disability Index (NDI) na 6 maanden; 3,5 punten definieerden de onderzoekers als een **minimaal klinisch relevant verschil (MCID)**
- secundaire uitkomstmaten: pijnintensiteit gemeten met een 11-puntenschaal (met 1,5 punten als MCID), pijnfrequentie, lokalisatie en uitgebreidheid van de pijn, zelfgerapporteerde symptomen van centrale sensitatie gemeten met de **Central Sensitization Inventory**, levenskwaliteit gemeten met de **SF-36**, fysiek functioneren, pijn catastroferen, symptomen van posttraumatische stress, ziekteperceptie, pijngelateerde vrees en angst, **Quality-Adjusted Life-Years (QALY's)** en kosteneffectiviteitsanalyse
- uitkomstmaten werden gemeten onmiddellijk na de behandeling, en na 6 en na 12 maanden follow-up
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat: de NDI-score was na 6 maanden gemiddeld met 5,74 punten gedaald in de interventiegroep en met 3,22 punten gedaald in de controlegroep zonder statistisch significant verschil in daling tussen beide groepen; er was wel een grotere daling van de NDI-

score in de interventiegroep versus de controlegroep onmiddellijk na de behandeling en na een follow-up van 12 maanden (respectievelijk verschil van 3,55 punten (met 95% BI van 1,12 tot 6,26 punten; $p=0,006$; Cohen's $d=0,999$) en van 3,54 punten (met 95% BI van 0,81 tot 6,28 punten; $p=0,02$; Cohen's $d=0,947$)

- van de secundaire uitkomstmaten: zowel onmiddellijk na de behandeling als na 6 en 12 maanden follow-up zag men statistisch significant minder pijngerelateerde vrees en angst (Cohen's d van 0,906 tot 1,112) en zelfgerapporteerde symptomen van centrale sensitatie (Cohen's d van 1,158 tot 1,834) in de interventie-versus de controlegroep; voor alle andere secundaire uitkomstmaten zag men geen consistente verschillen tussen beide groepen
- de interventie ging gepaard met een besparing van 721 euro bij een stijging van 0,035 QUALY's
- er werden geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd.

Besluit van de auteurs

In deze gerandomiseerde klinische studie werden er geen significant verschil tussen de onderzoeksgroepen waargenomen voor de primaire uitkomstmaat na 6 maanden. De moderne neurowetenschappelijke aanpak van pijn was wel effectiever dan reguliere zorg in het verminderen van nekpijn gerelateerde invaliditeit direct na de behandeling en na 12 maanden follow-up. Er was een extra winst op vlak van pijngerelateerde angst, zelfgerapporteerde symptomen van centrale sensitatie en kosteneffectiviteit. Globaal genomen is de moderne neurowetenschappelijke aanpak van pijn veelbelovend voor de behandeling van chronische whiplash gerelateerde klachten.

Financiering van de studie

FWO Vlaanderen en bijzonder onderzoek fonds Universiteit Gent

Belangenconflicten van de auteurs

Vier auteurs vermeldden dat ze subsidiesteun ontvingen van het FWO en de Ugent; een van hen meldde ook lezingen en lesvergoedingen van diverse beroepsverenigingen en onderwijsorganisaties en was mede-auteur van een boek over pijnwetenschapsonderwijs en pijnbestrijding met royalty's die door zijn instelling werden geïnd; daarnaast meldde één auteur mede-auteurschap van een Nederlands boek voor klinici over pijnwetenschappelijk onderwijs, met royalty's die door haar instelling werden geïnd, alsook lezingen en lesvergoedingen aan haar instelling; een zesde rapporteerde dat ze een bordspel voor pijnwetenschap voor kinderen ontwikkelde met de royalty's die zij had verzameld binnen haar instelling; er werden geen andere belangen gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het onderzoeksprotocol werd vooraf gepubliceerd en er worden geen afwijkingen van dit protocol gerapporteerd. Men berekende de steekproefgrootte op basis van de resultaten van een gelijkaardige RCT (9) en hield rekening met een studieuitval van 25%. De gestratificeerde gepermuteerde blokrandomisatie werd computer gegenereerd door een onafhankelijke onderzoeker, wat selectiebias voorkomt. Zo stelde men aparte randomisatielijsten op voor elk behandelcentrum. Men gebruikte sequentieel genummerde, ondoorzichtige, verzegelde enveloppen en een onafhankelijke onderzoeker die niet betrokken was bij de inclusie of de behandeling voegde de initialen van de deelnemers toe vooraleer elke envelop geopend werd. Ook concealment of allocation beperkte dus het risico van selectiebias. Door de aard van de interventie konden therapeuten en patiënten niet geblindeerd worden. Performance bias kan daarom niet uitgesloten worden. De patiënten waren echter niet op de hoogte van de studiehypothese, wat het risico van dergelijke bias mogelijk wel verkleint heeft. De effectbeoordelaars en de statistici konden wel geblindeerd worden, wat het risico van detectiebias beperkt. Zowel de primaire als de secundaire uitkomstmaten werden met valide en betrouwbare meetinstrumenten gemeten. Gezien de aard van de uitkomstmaten was zelfrapportage een logische meetmethode. De analyse van de resultaten gebeurde volgens het principe van intention-to-treat. Men

ging ervan uit dat gegevens ad random zouden ontbreken. Tijdens de gegevensanalyse achteraf kon men deze hypothese niet weerleggen. Men gebruikte correct Cohen's d om de effectgroottes van de verschillen in continue uitkomstmaten tussen beide groepen uit te drukken. We kunnen dus besluiten dat deze studie methodologisch correct werd uitgevoerd, rekening houdend met de aard van de interventie.

Beoordeling van de resultaten

De gekozen uitkomstmaten zijn klinisch relevant aangezien pijn, functioneren, centrale sensitiviteit van pijn, kwaliteit van leven en psychologische factoren centraal staan in de behandeling van chronische whiplash gerelateerde aandoeningen. Er kon geen statistisch significant effect op vlak van de primaire uitkomstmaat aangetoond worden. Men zag wel een effect van de interventie op nekpijn gerelateerde beperkingen onmiddellijk na de interventie en na een follow-up van 12 maanden. Dit suggereert dat het gemeten effect kleiner was dan verwacht waardoor de studie mogelijk onvoldoende power had om een effect na 6 maanden aan te tonen. De discrepantie tussen het effect na 6 maanden en 12 maanden zou ook verklaard kunnen worden door een gedragsmatige relapse tijdens de implementatie van nieuw gedrag. Dit niet-lineaire patroon wordt ook gezien in andere trajecten van gedragsverandering en wijst niet noodzakelijk op afwezigheid van effect, maar eerder op tijdelijke instabiliteit (10). Voor de secundaire uitkomstmaten, pijngerelateerde vrees en angst, en zelfgerapporteerde symptomen van centrale sensitiviteit kon men wel een statistisch significante winst aantonen. Deze bevindingen maken verder onderzoek zeker nuttig. Hoewel de kosteneffectiviteitsanalyse suggereert dat de interventie dominant is, moet deze conclusie met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. De primaire klinische uitkomst was immers niet significant, de winst in QALY's was beperkt en de economische analyse was gebaseerd op een gereduceerde dataset. Daardoor blijft onzekerheid bestaan over de robuustheid en de klinische relevantie van de kosteneffectiviteitsbevindingen.

Extrapolatie van de resultaten is zeker mogelijk aangezien het een Belgisch onderzoek betreft in Vlaanderen en het Brussels hoofdstedelijk gewest. De interventie bestaat uit 18 sessies wat op individueel en maatschappelijk zeker haalbaar is. De onderzochte interventie is echter voornamelijk geëvalueerd in een tweedelijnscontext met gespecialiseerde therapeuten, wat de implementeerbaarheid in deze setting zeker ondersteunt. Implementatie naar de eerste lijn is wel haalbaar op voorwaarde dat er zorgverleners beschikbaar zijn met voldoende kennis van de moderne neurowetenschappelijke aanpak. Een kosteneffectiviteitsberekening voor de eerstelijnszorg zou dan ook zinvol zijn.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Er bestaat een recente richtlijn over primaire chronische pijn (11). Specifiek zijn er geen recente Belgische richtlijnen over chronische whiplash gerelateerde aandoeningen. Een recente Australische richtlijn adviseert een multimodale aanpak waarin elementen van de moderne neurowetenschappelijke aanpak opgenomen zijn, waaronder educatie, fysieke oefeningen en psychologische interventies (12). Deze richtlijn haalt echter ook het belang aan van een multidisciplinaire aanpak, wat niet conform is aan de hoger beschreven monodisciplinaire kinesitherapeutische aanpak.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct opgezette multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat een moderne neurowetenschappelijke aanpak van pijn potentieel nuttig kan zijn voor de behandeling van chronische whiplash gerelateerde pijn bij volwassenen op lange termijn, ondanks het feit dat er op kortere termijn geen effect op de primaire uitkomstmaat kon worden aangetoond. De studie werd uitgevoerd in een Belgische tweedelijnscontext maar extrapolatie naar de eerste lijn is waarschijnlijk wel mogelijk. Dit vraagt echter om bijkomend onderzoek naar de haalbaarheid, de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de interventie in een eerstelijnscontext.

Referenties

1. Campbell L, Smith A, McGregor L, Sterling M. Psychological factors and the development of chronic whiplash-associated disorder (s). *Clin J Pain* 2018;34:755-68. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000597
2. Blincoe LJ, Seay AG, Zaloshnja E, et al. The economic impact of motor vehicle crashes, 2000. Tech Report. 1/05/2002. Url: <https://rosap.ntl.bts.gov/view/dot/15504>
3. Feron JM. Chronische whiplash gerelateerde klachten: invloed van kinesitherapeutische interventies op pijn en functionele beperkingen. *Minerva* 2015;14(3):35-6. Duiding van: Michaleff ZA, Maher CG, Lin CW, et al. Comprehensive physiotherapy exercise programme or advice for chronic whiplash (PROMISE): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:133-41. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60457-8
4. Murillo C, López-Sola M, Cagnie B, et al. Gray matter adaptations to chronic pain in people with whiplash-associated disorders are partially reversed after treatment: a voxel-based morphometry study. *J Pain* 2024;25:104471. DOI: 10.1016/j.jpain.2024.01.336
5. Murillo C, Coppieters I, Cagnie B, et al. Neural processing of pain-related distress to neck-specific movements in people with chronic whiplash-associated disorders. *Pain* 2023;164:1954-64. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002890
6. Anarte-Lazo E, Liew BXW, Devecchi V, et al. Network analyses reveal the interaction between physical features, fear of movement and neck pain and disability in people with acute and chronic whiplash-associated disorders. *Eur J Pain* 2024;28:322-34. DOI: 10.1002/ejp.2184
7. Bellosta-López P, Doménech-García V, Ortiz-Lucas M, et al. Longitudinal changes and associations between quantitative sensory testing and psychological factors in whiplash-associated disorders: a systematic review and meta-analyses-based data synthesis. *J Pain* 2024;25:12-30. DOI: 10.1016/j.jpain.2023.07.021
8. Malfliet A, Lenoir D, Murillo C, et al. Pain science education, stress management, and cognition-targeted exercise therapy in chronic whiplash disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2025;8:e2526674. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.26674
9. Malfliet A, Kregel J, Coppieters I, et al. Effect of pain neuroscience education combined with cognition-targeted motor control training on chronic spinal pain: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75:808-17. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.0492. Erratum in: *JAMA Neurol* 2019;76:373. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.4633
10. Kwasnicka D, Dombrowski SU, White M, Sniehotta F. Theoretical explanations for maintenance of behaviour change: a systematic review of behaviour theories. *Health Psychology Rev* 2016;10:277-96. DOI: 10.1080/17437199.2016.1151372
11. Van Cauwenbergh S, De Coninck L, Cordyn S, et al. Multimodale aanpak van chronische primaire pijn (CPP). Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL), 2024.
12. Papis C, Rebeck T, Carvalho-e-Silva AP., Whiplash Guideline Panel. Australian clinical guidelines for health professionals managing people with whiplash-associated disorders. Fourth Edition. State Insurance Regulatory Authority, 2023.