

Pijn door chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie

Tom van Dasselaar, Albert Dahan, Marieke Niesters

Chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN) is een onderschatte, veelvoorkomende bijwerking van chemotherapie, die een negatieve impact heeft op de kwaliteit van leven. Ongeveer een kwart van de patiënten krijgt naast de symptomen van een doof gevoel en verminderde motoriek ook spontane pijn in handen en voeten. Vraag patiënten expliciet naar deze klachten. Alleen voor de pijnklachten van CIPN is symptomatische behandeling mogelijk. Wanneer medicamenteuze behandeling onvoldoende effect heeft, kan een pijnbehandelcentrum uitkomst bieden. Verwijs naar een neuroloog voor aanvullend onderzoek bij neurologische alarmsymptomen.

CASUS: HINDERLIJKE TINTELINGEN

Een 75-jarige man komt op uw spreekuur met in de voorgeschiedenis hypertensie en een coloncarcinoom. Voor het coloncarcinoom is hij 1 jaar geleden behandeld met een operatie, gevolgd door chemotherapie (5FU en oxaliplatine). Sinds de chemotherapie laat hij geregeld voorwerpen uit zijn handen vallen en heeft hij hinderlijke tintelingen in handen en voeten, waardoor hij 's nachts wakker ligt. Volgens de oncoloog is hier niks aan te doen. U herkent het klachtenpatroon als een pijnlijke chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie. U legt hem uit dat de hinderlijke tintelingen wel symptomatisch behandeld kunnen worden en u start een behandeling met duloxetine 1 dd 30 mg. Na 4 weken zijn de tintelingen naar de achtergrond verdwenen en geeft de patiënt aan dat hij weer goed kan slapen.

Chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN) is een aandoening van het perifere zenuwstelsel waarbij perifere zenuwuiteinden beschadigd raken door chemotherapie. Hierdoor ontstaat een polyneuropathie met klachten als een doof gevoel en een verminderde fijne motoriek. Ongeveer een kwart van de patiënten krijgt zenuwpijn die wordt gekenmerkt door onder andere tintelingen, branderigheid en schietende pijn.¹⁻³ Als aanvulling op de NHG-Standaard Pijn en de Richtlijn Polyneuropathie van de Nederlandse Vereniging van Neurologie bespreken we de recente literatuur over CIPN, met aandacht voor incidentiecijfers, de pathofysiologie van CIPN, inclusief het ontstaan van pijn, het diagnostisch proces en de behandeling van pijn bij CIPN.

INCIDENTIE

De incidentie van CIPN is sterk afhankelijk van het chemo-

therapeuticum dat de patiënt krijgt.⁴⁻⁶ Chemotherapeutica die een hoger risico op het ontstaan van CIPN geven zijn platinaverbindingen, vinca-alkaloïden, taxanen en bortezomib, die voornamelijk gebruikt worden voor de behandeling van gastro-intestinale, pulmonale, hematologische en gynaecologische maligniteiten en mammacarcinomen. De verschillende onderzoeken geven sterk uiteenlopende incidentiecijfers. Zo hebben oxaliplatine en paclitaxel beide een incidentiecijfer voor het ontstaan van CIPN tussen 10 en 93%, vincristine tussen 20 en 40% en bortezomib tussen 45 en 50%.^{4,5} Niet alleen het soort chemotherapeuticum, maar ook de dosis en het aantal behandelingen hebben invloed op het ontstaan van CIPN. Daarbij geeft een hogere cumulatieve dosis een grotere kans op het ontstaan van zenuwschade.^{1,5-7}

CIPN kan tijdens of na de chemotherapie ontstaan. Wanneer klachten tijdens de behandeling ontstaan, wordt de dosering van het chemotherapeuticum verlaagd om verdere schade te voorkomen. In sommige gevallen wordt de behandeling volledig gestaakt. Vaak herstelt het zenuwweefsel in de eerste maanden tot een jaar na het ontstaan van de klachten en verbeteren de klachten van CIPN (zowel de pijn als de gevoelloosheid). Hierna zijn de klachten meestal permanent. Een meta-analyse uit 2014 waarin 4179 patiënten met verschillende vormen van kanker werden gevolgd, liet zien dat 68,1% van de patiënten 1 maand na chemotherapie klachten had die passen bij CIPN. Na 3 maanden was dit 60,0% en na 6 maanden of later ging dit om nog 30,0%.⁴

Een deel van de patiënten met CIPN ontwikkelt pijn als gevolg van de zenuwschade. Er zijn weinig onderzoeken die alleen incidentiecijfers rapporteren over het voorkomen van chemotherapie-geïnduceerde zenuwpijn. Schattingen wijzen uit dat ongeveer 10-50% van de patiënten die door chemotherapie een polyneuropathie ontwikkelen zenuwpijn krijgt, een percentage dat vergelijkbaar is met dat van andere vormen van polyneuropathie.¹⁻³

Het aantal patiënten met (pijn door) CIPN zal de komende jaren naar verwachting stijgen. Enerzijds neemt de incidentie van oncologische diagnoses door de vergrijzing toe. Anderzijds is de behandeling van vele kankersoorten de afgelopen jaren sterk verbeterd, wat geleid heeft tot betere overleving van patiënten met kanker.^{8,9}

Uit onderzoek blijkt dat de diagnose CIPN onder artsen

DE KERN

- Chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN) is een onderschatte, veelvoorkomende bijwerking van chemotherapie, die een negatieve impact heeft op de kwaliteit van leven.
- De diagnose CIPN wordt gesteld op basis van het klinisch beeld van negatieve en positieve symptomen, die zich voornamelijk uiten in een doof gevoel en pijnlijke gevoelsveranderingen [tintelingen, branderigheid, steken].
- Behandeling is alleen symptomatisch mogelijk voor de pijnlijke gevoelsveranderingen en bestaat voor de eerste lijn uit medicamenteuze therapie, met als eerste keuze duloxetine en tweede keuze pregabaline. Verwijzing naar een pijnkliniek is zinvol voor uitgebreidere medicamenteuze behandeling.

vaak weinig aandacht krijgt en dat een groot gedeelte van de patiënten (65%) niet voor deze klacht naar de huisarts gaat.¹⁰ CIPN heeft echter een grote negatieve impact op de kwaliteit van leven van patiënten die leven met of na kanker en hangt samen met veranderingen in emotioneel, cognitief en sociaal functioneren.^{7,11-13} Het is dan ook belangrijk actief naar klachten van CIPN of pijn door CIPN te vragen.

PATHOFYSIOLOGIE

CIPN en pijn door CIPN ontstaan door chemotherapie-ge-

ïnduceerde neurotoxiciteit. Doordat chemotherapeutica verschillende werkingsmechanismen hebben, veroorzaken ze ook op verschillende manieren schade aan het zenuwweefsel. Bijvoorbeeld schade aan mitochondriën en myelineschedes, activatie van intracellulaire eiwitten met als gevolg celdood, en schade en verlies van axonale microtubuli.^{7,14} Patiënten met onderliggende ziektebeelden, zoals diabetes, hypothyreoïdie, nierinsufficiëntie, alcohol- of nicotinemisbruik, en een pre-existente neuropathie hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van CIPN. Dat komt waarschijnlijk omdat er al pre-existente zenuwschade is.^{4,7,14,15}

CIPN is veelal een sensorische neuropathie, hoewel ook motorische en autonome zenuwen aangedaan kunnen zijn.^{5,14-17} Meestal uit de zenuwschade zich in een afname van de functie van de zenuwcellen, maar bij sommige patiënten zorgt de neurotoxiciteit voor spontane activiteit van het perifere zenuwweefsel. Daardoor ontstaan pijnlijke sensaties. Wanneer deze spontane activiteit langdurig aanhoudt, kunnen veranderingen in het centraal zenuwstelsel optreden, zoals centrale sensitisatie. Veranderingen in de centrale pijnmodulatie kunnen de pijn in stand houden, waardoor de pijn een chronisch karakter kan krijgen.¹⁸

WELKE KLACHTEN GEVEN (PIJN BIJ) CIPN?

Omdat lange perifere axonen kwetsbaarder zijn voor toxische stoffen, zien we bij CIPN het zogenaamde *glove and stocking*-patroon, waarbij tenen en vingertoppen symmetrisch zijn aangedaan. Er is een grotere kans dat de klachten in de



Ongeveer een kwart van de patiënten met chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie krijgt naast de symptomen van een doof gevoel en verminderde motoriek, ook spontane pijn in handen en voeten.

Foto: Shutterstock

Tabel

Overzicht van positieve en negatieve symptomen die passen bij chemotherapie-geïnduceerde polyneuropathie.^{5,14-16}

Positieve symptomen [toename van functie]		Negatieve symptomen [afname van functie]	
Hyperalgesie	Verhoogde pijnrespons op normaal pijnlijke prikkels	Hypo-esthesie	Verminderde gevoeligheid voor prikkels
Allodynie	Een pijnrespons op een niet pijnlijke prikkel	Hypoalgesie	Verminderde pijnrespons op een normaal pijnlijke prikkel
Spontane pijn continu of paroxysmaal	Pijnlijke gewaarwordingen zonder duidelijke prikkel [elektrisch, brandend of schietend van aard]	Anesthesie	Totale gevoelloosheid
Dysesthesie	Abnormale, onaangename gewaarwording, spontaan of opgewekt	Analgesie	Afwezigheid van pijn in respons op een normaal pijnlijke prikkel
Paresthesie	Abnormale gewaarwording, spontaan of opgewekt	Verminderde proprioceptie Verminderde vibratiezin	

onderste extremiteiten optreden dan in de bovenste extremiteiten.¹⁴ De afwijkingen kunnen zich in proximale richting verspreiden.^{5,14,17} Als gevolg van de zenuwschade ontstaan gevoelsstoornissen, die patiënten meestal als een doof of afwezig gevoel beschrijven. De zenuwschade kan spontane activiteit van het zenuwweefsel veroorzaken, waardoor patiënten soms pijnlijke sensaties voelen. Ze krijgen last van branderigheid, tintelingen en schietende pijn, en ook wel een doof gevoel. Ook kunnen hyperalgesie en allodynie ontstaan. De [tabel] bevat de negatieve (afname van functie) en positieve (toename van functie) sensorische symptomen die bij CIPN kunnen voorkomen.

Bij motorische zenuwschade kunnen patiënten last hebben van spierzwakte, spierkrampen, problemen met het aansturen van de spieren en de fijne motoriek. Autonome schade kan zich uiten in orthostatische hypotensie, cardiovasculaire of urogenitale disfunctie en gastroparese.¹⁴

DIAGNOSTICEREN VAN (PIJN BIJ) CIPN

Het klinisch beeld vormt veelal de basis voor de diagnose CIPN, waarbij het ontstaan van de klachten moet passen bij het tijdsbeloop van de chemotherapie. Als huisarts focust u op de negatieve en positieve symptomen die passen bij CIPN en verricht u een neurologisch onderzoek. Dat onderzoek kan afwijkingen vertonen die overeenstemmen met het verlies van sensibiliteit (een doof gevoel en verminderde tast-, vibratie- of positiezin), gestoorde pijnzin en motorische afwijkingen (krachtsverlies, verminderde achillespeesreflex).^{6,19}

Aanvullend onderzoek is niet nodig wanneer er geen alarmsymptomen zijn en de polyneuropathie een aanwijsbare oorzaak heeft.²⁰ Alarmsymptomen zijn een snelle progressie, asymmetrie en een niet-lengte-afhankelijkheid (afwijkingen proximaal > distaal) van de polyneuropathie, de aanwezigheid van alleen motorische klachten of ataxie, ernstige autonome stoornissen en een subacuut ontstaan met ernstige pijn. Verwijs de patiënt bij deze alarmsymptomen of wanneer u aan de diagnose twijfelt naar een neuroloog. Deze kan

laboratoriumonderzoek verrichten, en een elektromyografisch onderzoek (emg) of liquor- en beeldvormend onderzoek uitvoeren.

Wanneer eerstelijns therapie niet afdoende is, verwijst u uw patiënt naar een pijnkliniek. Daar volgt kwantitatief sensorisch onderzoek en worden de polyneuropathie en pijnbeleving uitgebreid in kaart gebracht, waarna de patiënt met gerichte pijnbehandeling start. Dit uitgebreide sensorisch onderzoek is vooral beschikbaar in de derde lijn.

BEHANDELING

Tot op heden is er geen preventieve behandeling voor CIPN anders dan het verlagen van de dosering chemotherapie of het staken van de behandeling. Het is essentieel om onderscheid te maken tussen een pijnlijke en niet-pijnlijke polyneuropathie, omdat alleen pijn symptoomgericht behandeld kan worden. Helaas zijn er weinig behandelopties voor de negatieve symptomen van CIPN [tabel]. Bij patiënten met bijvoorbeeld branderigheid, tintelingen en allodynie zijn in veel gevallen niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandeling mogelijk. Een multimodale aanpak geeft vaak het beste resultaat. We bespreken de verschillende behandelopties en uw rol als huisarts hierin.

Niet-medicamenteuze behandelopties

Wanneer de neuropathie bewegingsstoornissen veroorzaakt, kan het zinvol zijn om uw patiënt naar een eerstelijns ergotherapeut of -fysiotherapeut te verwijzen. Verwijzing naar een eerstelijns psycholoog kan effectief zijn als de gevoelsstoornissen of pijn de draagkracht van de patiënt aantasten. Voor de behandeling van pijn kan de patiënt via een pijnkliniek starten met transcutane elektrische neurostimulatie (TENS). Daarbij wordt met zwakke elektrische stroom transcutaan de zenuwgeleiding verstoord. Daarnaast stimuleert TENS lokaal de afgifte van endorfinen. Het is een niet-invasieve methode die pijn vermindert en die vaak gekozen wordt bij pijn door CIPN omdat er geen bijwerkingen zijn.²¹

Medicamenteuze behandelopties

Medicamenteuze behandeling is alleen aangewezen wanneer patiënten zenuwpijnklachten hebben (schieterende pijn, branderigheid, tintelingen). Geschikte geneesmiddelen zijn dan antidepressiva en anti-epileptica.²² Helaas zijn er weinig goed uitgevoerde onderzoeken naar de effectiviteit van deze middelen voor de behandeling van pijn door CIPN. Het beste bewijs van effectiviteit is er voor het antidepressivum duloxetine.²³ Andere veelgebruikte middelen zijn ofwel nooit onderzocht voor pijnbehandeling of de onderzoeken zijn van dusdanig lage kwaliteit dat we geen goede conclusies kunnen trekken.²⁴ In de tweede en derde lijn kiezen pijnspecialisten veelal laagdrempelig voor het middel pregabaline, omdat dit snel werkt (vaak na een paar dagen) en redelijk te verdragen is. In de eerste lijn kunt u starten met medicamenteuze behandeling, waarbij de eerste keus duloxetine is (startdosis 1 dd 30 mg, eventueel verhogen naar 1 dd 60 mg) en de tweede keus pregabaline (startdosis 2 dd 75 mg, eventueel verhogen naar 2 dd 150 mg). Bij alle medicamenteuze therapieën start u met een lage dosis, die u op geleide van het effect en bijwerkingen kunt ophogen.²⁵ Bewaar daarbij zorgvuldig een balans tussen gewenst en ongewenst effect. Er is hier geen plek voor paracetamol of NSAID's, want deze middelen zijn niet effectief bij deze vorm van zenuwpijn. Wees vanwege het risico op gewenning en afhankelijkheid zeer terughoudend met opioïden. Kiest u toch voor een opioïd, dan raden wij aan deze alleen voor een korte, vooraf afgesproken periode voor te schrijven. Wanneer eerstelijnsbehandeling niet voor voldoende pijnstilling zorgt, is het zinvol uw patiënt naar een pijncentrum te verwijzen. Daar is uitgebreide expertise aanwezig voor verdere medicamenteuze behandeling en kunnen verschillende pijnstillers eventueel worden gecombineerd. Daarnaast is behandeling met hogedosiscapsaïcinepleisters (8%) mogelijk. Capsaïcine is een selectieve agonist voor de TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*)-receptor. Blokkade van deze receptor zorgt voor desensitisatie van zenuwen die zenuwpijn veroorzaken. Daarnaast vindt lokale terugtrekking van de zenuwuiteinden in de huid plaats. Beide mechanismen zorgen voor een pijnstillend effect. Anders dan bij orale medicamenteuze behandeling zijn er door de lokale behandeling geen systemische bijwerkingen, wat veel patiënten als prettig ervaren. Een recente review laat positieve resultaten zien voor behandeling met deze pleisters.²⁶

ONDERZOEK EN DE TOEKOMST

Het LUMC verricht veel onderzoek naar het ontstaan en de behandeling van pijn door CIPN. Door beter te begrijpen hoe de pijn ontstaat en welke veranderingen er optreden in de verwerking van pijn bij de individuele patiënt zal pijnbehandeling op individueel niveau mogelijk verbeteren en gericht kunnen worden uitgevoerd.

CONCLUSIE

CIPN is een veelvoorkomende bijwerking van chemotherapie die een grote negatieve invloed heeft op de kwaliteit van leven.

De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld en uit zich veelal in een doof gevoel en lokale gevoelsveranderingen. Behandeling is alleen symptomatisch mogelijk voor de pijnlijke gevoelsveranderingen en bestaat voor de eerste lijn uit medicamenteuze therapie. Wanneer eerstelijnsbehandeling onvoldoende effectief is, kan de patiënt een verwijzing krijgen naar een pijnkliniek. Daar is expertise aanwezig voor uitgebreide medicamenteuze behandeling of lokale behandeling met TENS of capsaïcinepleisters. ■

LITERATUUR

1. Brozou V, Vadalouca A, Zis P. Pain in platin-induced neuropathies: a systematic review and meta-analysis. *Pain Ther* 2018;7:105-19.
2. Ventzel L, Jensen AB, Jensen AR, Jensen TS, Finnerup NB. Chemotherapy-induced pain and neuropathy: a prospective study in patients treated with adjuvant oxaliplatin or docetaxel. *Pain* 2016;157:560-8.
3. Smith EM, Pang H, Ye C, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, et al.; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a secondary analysis of randomised controlled trial – CALGB/alliance 170601. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017;26:10.1111/ecc.12421.
4. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014;155:2461-70.
5. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain* 2019;160 Suppl 1(Suppl 1):S1-10.
6. Scheel A, Beijers AJ, Mols F, Faber CG, Vreugdenhil G. Chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie; invloed op kwaliteit van leven. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A7455.
7. Boyette-Davis JA, Hou S, Abdi S, Dougherty PM. An updated understanding of the mechanisms involved in chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag* 2018 1;8:363-75.
8. Integraal Kankercentrum Nederland. NKR Cijfers. Incidentie. Beschikbaar via: <https://nkr-cijfers.iknl.nl/#/viewer/2f192374-6cea-401d-be98-ee5c9455e3ad>. Geraadpleegd op 18 januari 2023.
9. Integraal Kankercentrum Nederland. NKR Cijfers. Prevalentie. Beschikbaar via: <https://nkr-cijfers.iknl.nl/#/viewer/c34ff718-30a0-4d06-9d06-43c39a723b74>. Geraadpleegd op 18 januari 2023.
10. Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties. Pijn, doof gevoel of tintelingen in handen of voeten bij kanker, wat is jouw ervaring? 2021. Beschikbaar via: <https://doneerjeervaring.nl/peilingen/pijn-doof-gevoel-of-tintelingen-in-handen-of-voeten-bij-kanker-wat-is-jouw-ervaring>. Geraadpleegd op 18 januari 2023.
11. Bonnhof CS, Trompetter HR, Vreugdenhil G, Van de Poll-Franse LV, Mols F. Painful and non-painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy and quality of life in colorectal cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *Support Care Cancer* 2020;28:5933-41.
12. Mols F, Beijers T, Lemmens V, Van den Hurk CJ, Vreugdenhil G, Van de Poll-Franse LV. Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2- to 11-year colorectal cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *J Clin Oncol* 2013 20;31:2699-707.
13. Ezendam NPM, Pijlman B, Bhugwandass C, Pruijt JFM, Mols F, Vos MC, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among ovarian cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *Gynecol Oncol* 2014;135:510-7.

14. Maihöfner C, Diel I, Tesch H, Quandel T, Baron R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Support Care Cancer* 2021;29:4223-38.
15. Flatters SJL, Dougherty PM, Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a narrative review. *Br J Anaesth* 2017;119:737-49.
16. Huygen FJPM, Van Kleef M, Vissers KCP, Zuurmond WWA. *Handboek pijngeneeskunde*. Utrecht: De Tijdstroom; 2014.
17. Kachrani R, Santana A, Rogala B, Pawasauskas J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: causative agents, preventative strategies, and treatment approaches. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2020;34:141-52.
18. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006;52:77-92.
19. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol* 2012;14 Suppl 4(Suppl 4):iv45-54.
20. NVN. Richtlijn Polyneuropathie. 2019. Beschikbaar via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/polyneuropathie/startpagina_-_polyneuropathie.html. Geraadpleegd op 18 januari 2023.
21. Püsküllüoğlu M, Tomaszewski KA, Grela-Wojewoda A, Pacholczak-Madej R, Ebner F. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain and chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Medicina (Kaunas)* 2022;58:284.
22. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
23. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al.; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1359-67.
24. Gewandter JS, Dworkin RH, Finnerup NB, Mohile NA. Painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy: lack of treatment efficacy or the wrong clinical trial methodology? *Pain* 2017;158:30-3.
25. NHG-werkgroep Pijn. NHG-Standaard Pijn. <https://richtlijnen.nhg.org>. Utrecht: NHG, 2021. Geraadpleegd op 18-01-2023.
26. Privitera R, Anand P. Capsaicin 8% patch Qutenza and other current treatments for neuropathic pain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Curr Opin Support Palliat Care* 2021;15:125-31.

Van Dasselaar T, Dahan A, Niesters M. Pijn door chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2270-3.
Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Anesthesiologie en Pijngeneeskunde, Leiden: T. van Dasselaar, arts-onderzoeker, t.m.van_dasselaar@lumc.nl; prof. dr. A. Dahan, hoogleraar Anesthesiologie; dr. M. Niesters, anesthesioloog-pijnspecialist.
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.