

Lumbale spinale stenose: werkzaamheid van (eventueel herhaalde) epidurale infiltraties?

Referentie

Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. Long-term effects of repeated injections of local anesthetic with or without corticosteroid for lumbar spinal stenosis: a randomized trial. Arch Phys Med Rehabil 2017;98:1499-1507.e2. DOI: 10.1016/j.apmr.2017.02.029

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is bij 50-plussers met symptomatische lumbale centrale spinale stenose de werkzaamheid na 1 jaar van (eventueel herhaalde) infiltraties (met of zonder corticosteroïden) op het vlak van beperkingen en pijn in de onderste ledematen?

Achtergrond

Over de incidentie en de prevalentie van centrale lumbale spinale stenose is weinig bekend. Toch is deze aandoening de meest frequente indicatie voor wervelkolomchirurgie bij 65-plussers (1). Ondanks de klassieke behandeling met pijnstillers (paracetamol, NSAID's), kunnen nog altijd symptomen optreden (neurogene claudicatio). Dan worden over het algemeen epidurale corticosteroïdinfiltaties toegepast vooraleer, als ook deze behandeling zonder respons blijft, over te gaan naar een chirurgische interventie (2).

De werkzaamheid van epidurale corticosteroïdinfiltaties (meestal in combinatie met lokale anesthesie) voor de behandeling van spinale stenose is volgens een meta-analyse (2015) echter niet aangetoond (3,4). In een andere meta-analyse stelden onderzoekers vast dat epidurale corticosteroïdinfiltaties niet effectiever zijn dan lokale anesthesie (5). Beide meta-analyses includeerden de LESS-studie (Lumbar Epidural steroid injections for Spinal Stenosis), een RCT waarin de auteurs na 6 weken geen verschil in werkzaamheid konden vaststellen tussen epidurale corticosteroïdinfiltaties + lidocaïne en epidurale infiltraties met lidocaïne alleen (6). Na 3 weken was er wel een lichte verbetering in de groep met corticosteroïdinfiltaties + lidocaïne. De auteurs van de LESS-studie publiceerden in 2017 de hier besproken resultaten van de follow-up, waarin ze het effect na 12 maanden onderzochten van (eventueel herhaalde) epidurale corticosteroïdinfiltaties of van de overstap van de ene behandelingsgroep naar de andere.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria van de LESS-studie: volwassenen van minstens 50 jaar; doorverwezen voor epidurale corticosteroïdinfiltatie; met centrale lumbale spinale stenose bevestigd via beeldvorming, symptomen die overeenkomen met neurogene claudicatio, pijn in de onderste ledematen met een score >4 op een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (de meest denkbare pijn) en een score ≥ 7 op de Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ, schaal van 0 tot 24, hogere scores wijzen op meer beperkingen)
- exclusiecriteria: spondylolisthesis die een chirurgische interventie vereist; voorgeschiedenis van rugoperatie; epidurale corticosteroïdinfiltaties tijdens de voorbije 6 maanden
- patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd van 68 jaar; 55% vrouwen; 8% had diabetes en kreeg hiervoor insuline; ongeveer een vierde van de deelnemers had meer dan 5 jaar pijn; gemiddelde RDQ-score van 15 tot 16 op 24; gemiddelde score voor pijn in de onderste ledematen van 7,2 op een schaal van 0 tot 10 (een hogere score komt overeen met meer pijn); gemiddelde BMI van 30.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter (16 centra in de V.S.) studie met actieve controlegroep
- interventie in de oorspronkelijke LESS-studie: corticosteroïdinfiltratie (triamcinolon 60 tot 120 mg, betamethason 6 tot 12 mg, dexamethason 8 tot 10 mg of methylprednisolon 80 tot 120 mg) + 1 tot 3 ml lidocaïne 0,25 tot 1% (n=200) versus infiltratie met lidocaïne (zelfde volume als bij de combinatie) (n=200) onder geleide van fluoroscopie; keuze tussen transforaminale of interlaminaire infiltratie in functie van de beeldvorming en de symptomen
- interventie bij follow-up na de initiële 6 weken: overleg met de patiënt die kon kiezen tussen geen verdere infiltratie, zelfde infiltratie opnieuw of een te motiveren **crossover** naar de andere behandelingsgroep met behoud van de blinding (bij 87% van de patiënten was onvoldoende pijnstilling de motivatie); tot 2 infiltraties van week 6 tot week 12; na 12 weken gebruikelijke zorg voor alle deelnemers.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: score op de RDQ en zelfgerapporteerde pijn in heup, bil of benen tijdens de voorbije week
- secundaire uitkomstmaten:
 - aantal patiënten met een verbetering van minstens 50% in RDQ-score of in zelfgerapporteerde pijn ten opzichte van de beginwaarden; 50% verbetering komt overeen met een substantiële klinisch relevante verbetering
 - andere secundaire uitkomstmaten: aantal patiënten dat overstapt naar de andere behandelingsgroep, aantal uitgevoerde epidurale infiltraties, kinesitherapie, gebruik van opioïden, chirurgie
- evaluatie na 12 maanden
- evaluatie van de primaire uitkomstmaten op basis van een **intention-to-treat-analyse** in functie van de randomisatie (zonder rekening te houden met crossover).

Resultaten

- evaluatie van 90% (infiltraties corticosteroïden + lidocaïne) en 87% (infiltraties lidocaïne alleen) van de patiënten na 12 maanden
- primaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil na 12 maanden in RDQ-score met een gecorrigeerd gemiddeld verschil van -0,4 (95% BI van -1,6 tot 0,9; p=0,55)
 - geen statistisch significant verschil na 12 maanden voor intensiteit van pijn in de onderste ledematen met een gecorrigeerd gemiddeld verschil van 0,1 (95% BI van -0,5 tot 0,7; p=0,75)
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significant verschil na 12 maanden in aantal patiënten met minstens 50% verbetering in RDQ-score en pijnintensiteit; meer crossover (p=0,003) bij de patiënten in de groep met alleen lidocaïne-infiltraties (45%) dan bij de patiënten in de groep met de combinatie-infiltraties (30%), maar het significante verschil was het gevolg van de crossoverresultaten in 1 centrum; geen verschil in aantal patiënten met een herhaalde infiltratie (10,5% in de groep met alleen lidocaïne-infiltraties en 14% in de groep met de combinatie-infiltraties) en in aantal patiënten zonder infiltraties na de initiële 6 weken (respectievelijk 44,5% en 56%)
- evolutie van de primaire uitkomstmaten
 - geen verschil in RDQ-score en pijnintensiteit na 12 weken tussen de 2 subgroepen met crossover
 - de resultaten na 12 maanden waren minder goed bij de patiënten met crossover dan bij de patiënten die opteerden voor een herhaalde infiltratie met hetzelfde product en duidelijk minder goed dan bij de patiënten die na de eerste infiltratie geen nieuwe infiltratie kozen

- geen verschil tussen beide behandelingsgroepen in gemiddeld aantal infiltraties, maar meer infiltraties bij patiënten met crossover
- geen verschil na 12 maanden in opioïdengebruik, kinesitherapie of rugoperaties
- geen verschil naargelang de infiltratietechniek.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met lumbale spinale stenose, epidurale infiltraties met corticosteroïden + lidocaïne over een periode van 6 weken tot 12 maanden geen extra voordeel bieden op het vlak van zelfgerapporteerde pijn, functionele capaciteiten, minder gebruik van opioïden of uitvoeren van rugoperaties boven infiltraties met alleen lidocaïne. Bij patiënten met minder pijn en betere functionele capaciteiten na 6 weken bleven die positieve resultaten behouden na 12 maanden. Na 3 weken was er echter geen verschil tussen beide infiltratiebehandelingen op het vlak van pijn en functionele capaciteiten. Als de infiltraties gedurende de eerste 6 weken de pijn niet verbeterden, boden herhaalde infiltraties met de associatie of met alleen lidocaïne op lange termijn geen extra voordeel.

Financiering van de studie

Agency for Healthcare Research and Quality; Patient-Centered Outcomes Research Institute; geen commerciële financiering.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze RCT is correct. Per centrum werd een **blokrandomisatie** uitgevoerd met blinding van patiënten, artsen en onderzoekers. In de LESS-studie waren 400 deelnemers nodig om met een power van 83% de vooropgestelde hypothese te kunnen bevestigen. Uit een post-hoc analyse van de hier besproken follow-upstudie bleek dat de studie na 12 maanden 83% power had om een verschil aan te tonen van 2 punten op de RDQ-score. Deze studie includeert ongeveer 4 maal zoveel patiënten als de andere studies die het effect van dezelfde behandeling onderzochten voor dezelfde indicatie. Bij de intention-to-treat-analyse van de primaire uitkomstmaten hielden de auteurs geen rekening met de crossover naar de andere behandelingsgroep (bij falen van de behandeling), wat methodologisch correct is. Bij de analyse van het behandelingseffect corrigeerden ze voor de duur van de pijn bij aanvang (langer met de combinatiebehandeling), voor het centrum dat de patiënten rekruteerde en voor de aanvangswaarden van de primaire uitkomstmaten. De infiltraties gebeurden onder geleide van fluoroscopie en volgens een specifiek technisch protocol. De auteurs ontvingen voor deze studie geen commerciële financiering, wat zelden voorkomt.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs stelden geen statistisch significant verschil vast na 12 maanden voor de gemiddelde resultaten van de primaire uitkomstmaten. Ook het aantal patiënten met minstens 50% verbetering in scores voor de primaire uitkomstmaten was niet verschillend (bijvoorbeeld 46,5% van de patiënten met alleen lidocaïne-infiltraties en 36,7% van de patiënten met de combinatie). Minstens 50% verbetering komt overeen met een substantiële klinisch relevante verbetering. In hun discussie stellen de auteurs dat de verbetering na 12 maanden matig is voor beide infiltratiebehandelingen. Ze wijzen er ook op dat er geen verschil is tussen beide infiltraties na 6 weken en dat de verbetering die vastgesteld was 6 weken na de infiltratie behouden blijft gedurende 12 maanden. Uit de analyse van de evolutie van de primaire uitkomstmaten blijkt dat het niet zinvol is om over te schakelen van de ene infiltratie naar de andere. Bij slechte respons op de infiltratie in de eerste 6 weken (met zowel lidocaïne alleen als met corticosteroïden + lidocaïne) hadden herhaalde infiltraties maar een beperkt nut. De auteurs benadrukken dat deze studie alleen patiënten met centrale lumbale spinale stenose includeerde en dat

de resultaten dus niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten met pijn door foraminale stenose of discushernia.

Andere studies en reviews

Over het nut van epidurale infiltraties voor de behandeling van radiculopathie en spinale stenose zijn 2 meta-analyses gepubliceerd. De eerste meta-analyse verscheen in 2015 (3) en maakt deel uit van een systematisch literatuuronderzoek op vraag van het AHRQ (4). De tweede is gepubliceerd in 2016 (7). De hoofdauteur van deze tweede meta-analyse is medisch directeur van een pijnkliniek in de V.S. en voerde zelf 2 (kleine) studies uit over het onderwerp. In beide meta-analyses besluiten de auteurs dat epidurale corticosteroïdinfiltaties niet werkzaam zijn bij patiënten met spinale stenose. Specifieke gegevens over de indicatie spinale stenose zijn echter alleen beschikbaar in de eerste meta-analyse (4). Deze bevestigt de resultaten van de LESS-studie op korte termijn (6): het geringe voordeel na 3 weken van infiltraties met corticosteroïden en lidocaïne ten opzichte van alleen lidocaïne is na 6 weken verdwenen. Ook kleinere studies, maar met een langere follow-up, stelden geen verschil vast tussen infiltraties met de combinatie van een corticosteroïd + een anestheticum versus alleen een anestheticum: Cukler (1985) bij 73 patiënten met 13 tot 30 maanden follow-up (8), Manchikanti (2012) bij 20 patiënten met 12 maanden follow-up (9) en Manchikanti (2012) bij 100 patiënten met 24 maanden follow-up (10).

In tegenstelling met de rapportering door het AHRQ (4) gaat het in de hier besproken studie niet specifiek over de vergelijking van corticosteroïdinfiltaties met placebo, maar wel over de vergelijking van corticosteroïdinfiltaties + een anestheticum versus alleen een anestheticum. De enige studie die een epidurale corticosteroïdinfiltratie + buvicaïne vergelijkt met placebo bij patiënten met lumbale spinale stenose is de zeer kleine studie van Koc et al. gepubliceerd in 2009 (11). Deze studie includeert maar 33 patiënten en slechts van 29 patiënten kon men de gegevens analyseren, veel te weinig om besluiten te kunnen formuleren. Het is dus correcter om te stellen dat een corticosteroïd toevoegen aan een lokaal anestheticum geen meerwaarde heeft boven alleen een lokaal anestheticum. Omdat placebogroepen ontbreken is er geen bewijs dat een epidurale infiltratie werkzamer is dan placebo bij patiënten met lumbale spinale stenose.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2016 een systematische review over het effect van chirurgische interventies versus niet-chirurgische interventies (12). Deze auteurs besluiten dat er geen betrouwbaar bewijs is dat een chirurgische interventie duidelijk gunstiger is en dat 10 tot 24% van de patiënten onder chirurgische behandeling ongewenste effecten ondervindt.

In een observationeel onderzoek over 10 jaar verbeterden de patiënten die een chirurgische interventie ondergingen na 1 en na 4 jaar sneller dan de patiënten zonder chirurgische interventie (13). De patiënten die een chirurgische interventie ondergingen, waren bij aanvang echter meer symptomatisch en hadden meer functionele beperkingen. Na 8 tot 10 jaar was er geen significant verschil meer op het vlak van rugpijn en tevredenheid over de gezondheidstoestand.

Ongewenste effecten

De auteurs van een van de bovenvermelde meta-analyses besluiten dat ernstige ongewenste effecten zelden voorkomen bij epidurale corticosteroïdinfiltaties, maar dat de rapportering van ongewenste effecten in de originele studies suboptimaal is (gering niveau van bewijskracht) (3). Radcliff et al. publiceerden in 2013 een **post-hoc analyse** van de SPORT-studie (Spine Patient Outcomes Research Trial) (14). De SPORT-studie includeerde een prospectieve, gerandomiseerde cohort en een observationele cohort. De auteurs evalueerden de relatieve werkzaamheid en de kosteneffectiviteit van chirurgische en niet-chirurgische interventies voor de behandeling van patiënten met pijn in de rug en de onderste ledematen. In de post-hoc analyse bij patiënten met lumbale spinale stenose waren de patiënten die een epidurale corticosteroïdinfiltratie hadden gekregen (n=69) na 4 jaar minder goed verbeterd dan de patiënten zonder infiltratie (n=207). Bij de patiënten die na een epidurale corticosteroïdinfiltratie een chirurgische interventie ondergingen, duurde de operatie langer, nam de hospitalisatieduur toe en was er minder verbetering op het vlak van kwaliteit van leven. Epidurale corticosteroïdinfiltaties gaven bij deze populatie geen verbetering van de uitkomstmaten na 4 jaar zowel bij geopereerde als bij niet-geopereerde patiënten.

Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit evalueert het effect van epidurale infiltraties met of zonder corticosteroïden bij 50-plussers met symptomatische lumbale centrale spinale stenose. Na 12 maanden heeft de toevoeging van corticosteroïden aan een lokaal anestheticum voor epidurale infiltraties geen effect. Verder is het niet nuttig om de infiltraties te herhalen (in dezelfde of een andere samenstelling) als er binnen de 6 weken na de initiële infiltratie geen respons was.

Voor de praktijk

Over de therapeutische aanpak van symptomatische lumbale spinale stenose zijn er geen gevalideerde richtlijnen beschikbaar omdat er geen voldoende wetenschappelijke onderbouwing van deze aanpak bestaat. In een systematische review van de Cochrane Collaboration besluiten de auteurs dat er geen betrouwbaar bewijs is voor een duidelijk voordeel van een chirurgische interventie ten opzichte van een niet-chirurgische aanpak (12). Vooraleer over te gaan tot chirurgie stellen de experts voor om door een wijziging van de activiteiten lumbale extensie te vermijden en de buikspieren te versterken (2). Tegelijkertijd kan ook pijnstilling gegeven worden. Indien deze eerste stap zonder respons blijft, kunnen epidurale corticosteroïdinfiltraties overwogen worden. De hier besproken RCT toont net als vroegere studies aan dat corticosteroïden toevoegen aan een lokaal anestheticum bij epidurale infiltratie geen effect heeft en dat het niet (of zeer weinig) nut heeft om de infiltraties te herhalen als er geen respons was op de initiële infiltratie.

Referenties

1. Deyo RA, Mirza SK. Trends and variations in the use of spine surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2006;443:139-46. DOI: 10.1097/01.blo.0000198726.62514.75
2. Katz JN, Harris MB. Clinical practice. Lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med* 2008;358:818-25. DOI: 10.1056/NEJMcp0708097
3. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:373-81. DOI: 10.7326/L15-0563
4. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Pain management injection therapies for low back pain. Technology Assessment Report. Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2015.
5. Liu K, Liu P, Liu R, et al. Steroid for epidural injection in spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:707-16. DOI: 10.2147/DDDT.S78070
6. Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med* 2014;371:11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1313265
7. Manchikanti L, Knezevic NN, Boswell MV, et al. Epidural injections for lumbar radiculopathy and spinal stenosis: a comparative systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2016;19:E365-410.
8. Cuckler JM, Bernini PA, Wiesel SW, et al. The use of epidural steroids in the treatment of lumbar radicular pain. A prospective, randomized, double-blind study. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67:63-6.
9. Manchikanti L, Cash KA, McManus CD, et al. Lumbar interlaminar epidural injections in central spinal stenosis: preliminary results of a randomized, double-blind, active control trial. *Pain Physician* 2012;15:51-63.
10. Manchikanti L, Cash KA, McManus CD, et al. Results of 2-year follow-up of a randomized, double-blind, controlled trial of fluoroscopic caudal epidural injections in central spinal stenosis. *Pain Physician* 2012;15:371-84.
11. Koc Z, Ozcakil S, Sivrioglu K, et al. Effectiveness of physical therapy and epidural steroid injections in lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:985-9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31819c0a6b
12. Zaina F, Tomkins-Lane C, Carragee E, Negrini S. Surgical versus non-surgical treatment for lumbar spinal stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD010264.pub2
13. Atlas SJ, Keller RB, Wu YA, et al. Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of lumbar spinal stenosis: 8 to 10 year results from the Maine Lumbar Spine Study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30:936-43.
14. Radcliff K, Kepler C, Hilibrand A, et al. Epidural steroid injections are associated with less improvement in patients with lumbar spinal stenosis: a subgroup analysis of the Spine Patient Outcomes Research Trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38:279-91. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31827ec51f