

Radiofrequente denervatie als behandeling voor chronische lagerugpijn

Referentie

Juch JN, Maas ET, Ostelo RW, et al. Effect of Radiofrequency Denervation on Pain Intensity among patients with chronic low back pain: the Mint Randomized Clinical Trials. JAMA 2017;318:68-81. DOI: 10.1001/jama.2017.7918

Duiding

De redactie van Minerva

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met chronische lagerugpijn het effect van radiofrequente denervatie (RFD) in vergelijking met actieve oefentherapie alleen op de pijnintensiteit na 3 maanden?

Achtergrond

Met radiofrequente denervatie (RFD) tracht men de pijngeleiding in de zenuwtakken naar de facetgewrichten, de sacro-iliacale gewrichten of de tussenwervelschijven te onderbreken door middel van een radiofrequente stroom. Momenteel bestaat er evidentie van zeer lage tot matige kwaliteit over de effectiviteit van radiofrequente denervatie als behandeling voor chronische lagerugpijn (1). In het kader van de terugbetaling werden in Nederland 4 RCT's opgezet om het effect van RFD te evalueren (2). Eén RCT, waarbij men specifiek het effect van RFD voor tussenwervelschijfaandoeningen evalueerde, moest vroegtijdig worden stopgezet wegens het te kleine aantal deelnemers. De resultaten van de 3 andere RCT's zijn samen in een recente publicatie opgenomen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 681 patiënten tussen 18 en 70 jaar (gemiddelde leeftijd van 52,2 jaar), 61,8% vrouwen, gerekruteerd in 16 multidisciplinaire pijnklinieken in Nederland, met chronische lagerugpijn die niet reageert op conservatieve behandeling en zich situeert (op basis van de resultaten van anamnese en klinisch onderzoek) ter hoogte van de facetgewrichten (n=251), de sacro-iliacale (SI) gewrichten (n=228) of een combinatie van de facetgewrichten, de sacro-iliacale gewrichten of de tussenwervelschijven (n=202); in de 'facet'- en de 'SI'-studie includeerde men uitsluitend patiënten na positieve reactie ($\geq 50\%$ pijnreductie na 30-90 minuten) op een proefinfiltratie
- exclusiecriteria: zwangerschap, ernstige psychologische problemen, betrokken bij werkgerelateerde conflicten of schadevorderingen, BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$, behandeling met anticoagulantia, aanwezigheid van coagulopathie.

Onderzoeksopzet

Pragmatische open-label gecontroleerde gerandomiseerde studie

- met 2 groepen:
 - interventiegroep: kreeg een gestandaardiseerd oefenprogramma + een radiofrequente denervatie binnen de eerste week na de eerste oefensessie
 - controlegroep: kreeg alleen een gestandaardiseerd oefenprogramma
- het gestandaardiseerd oefenprogramma vond plaats in een van de 102 fysiotherapeutische praktijken en bestond uit een 8 tot 12 uur durend programma gericht op kwaliteitsvolle beweging en gedragsmatige aanpassingen; indien nodig kon dit aangevuld worden met psychologische ondersteuning

- patiënten werden gedurende 12 maanden opgevolgd met online aangeboden vragenlijsten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijnintensiteit op een 11 punten-numerieke schaal (**NRS schaal**) op 3 maanden na de interventie
- secundaire uitkomstmaten: patiënttevredenheid en perceptie van globaal herstel (gemeten met een 7-puntenschaal), functionele status (gemeten met de **Oswestry Disability Index**), levenskwaliteit (gemeten met de **EQ-5D-3L**), algemene gezondheidstoestand (gemeten met de **RAND 36-Item Health Survey**), chronische pijnvaring (gemeten met de **West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory**)
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: het gemiddeld verschil in pijnintensiteit tussen de interventie- en de controlegroep na 3 maanden bedroeg respectievelijk -0,18 punten (95% BI van -0,76 tot 0,40) voor de ‘facet’-studie, -0,71 punten (95% BI van -1,35 tot -0,06) voor de ‘SI’-studie en -0,99 punten (95% BI van -1,73 tot -0,25) voor de ‘gemengde’ studie; alleen in de ‘gemengde’ studie zag men na 3 maanden statistisch significant meer patiënten met >30% pijnreductie (RR 1,92 met 95% BI van 1,19 tot 2,65); voor geen enkele studie zag men na 3 maanden een verschil in aantal patiënten met ≥ 2 punten afname van pijnintensiteit
- secundaire uitkomstmaten:
 - na 3 maanden kon men voor geen enkele studie een statistisch significant verschil in functionele status vaststellen
 - alleen in de ‘SI’-studie zag men na 3 maanden statistisch significant meer patiënten in de interventiegroep die een globaal herstel (score van 1 tot 2) percipieerden (RR 1,87 met 95% BI van 1,13 tot 2,17); in alle studies waren er wel statistisch significant meer patiënten in de interventiegroep die na 6 weken een globaal herstel percipieerden.

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze 3 gerandomiseerde klinische studies besluiten dat bij patiënten met chronische lagerugpijn afkomstig van de facetgewrichten, de sacro-iliacale gewrichten of een combinatie van facetgewrichten, sacro-iliacale gewrichten of tussenwervelschijven radiofrequente denervatie gecombineerd met een oefenprogramma niet resulteert in een verbetering of een klinisch relevante verbetering van chronische rugpijn in vergelijking met een gestandaardiseerd oefenprogramma alleen. Deze bevindingen ondersteunen het gebruik van radiofrequente denervatie dus niet voor de behandeling van chronische lagerugpijn ter hoogte van verschillende locaties.

Financiering van de studie

De studies werden ondersteund door een beurs van de Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek, door de Nederlandse vereniging voor Anesthesie en door verschillende Nederlandse Verzekeringsmaatschappijen.

Belangenconflicten van de auteurs

Alle belangenconflicten staan vermeld in de publicatie maar lijken geen interferentie te hebben met de uitvoering van de studies.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze 3 pragmatische RCT's zijn methodologisch correct opgezet (3). Men beschrijft duidelijke in- en exclusiecriteria. Voor elke studie wordt de steekproefgrootte berekend om met voldoende power een klinisch relevant verschil van 2 of meer punten op een 11 punten-NRS schaal te kunnen vaststellen. Hierbij hielden de onderzoekers ook rekening met een patiëntenuitval van 20% per studie. Op basis

van de beschrijving in het artikel lijkt de randomisatie op een correcte manier te zijn verlopen. Toch valt op dat de patiënten in de interventiegroep van 2 studies al 3 tot 4 jaar langer last hebben van lagerugpijn dan de patiënten in de controlegroep. Door de aard van de interventie was het onmogelijk om deelnemers en artsen te blinderen. Ook al gebeurde de gegevensanalyse op een geblindeerde manier, dit kan het resultaat van de subjectieve uitkomstmaat (pijnintensiteit) nog uitvergroot hebben. Tijdens de intention-to-treat-analyse hielden de auteurs op een correcte manier rekening met de verschillen tussen de onderzoekersgroepen in beginwaarden voor pijnintensiteit (4).

De studies hebben echter ook enkele methodologische tekortkomingen. Meer dan waarschijnlijk was er tijdens de rekrutering sprake van een belangrijke **selectiebias**. Dat komt omdat deelname aan de studie de enige mogelijkheid was voor Nederlandse patiënten om een behandeling met radiofrequente denervatie nog terugbetaald te krijgen. Bovendien werd aan de patiënten op voorhand meegedeeld dat de eigenlijke behandeling pas uitgevoerd kon worden na een positief resultaat op een proefinfiltratie. Ook de drempel van minstens 50% pijnreductie na slechts één proefinfiltratie wordt door sommige experts betwist (5-8). Alhoewel dit inclusiecriteria niet systematisch werd gebruikt in eerdere studies (1), is het echter niet foutief dat de auteurs van deze pragmatische studie zich baseerden op de huidige aanbeveling in Nederland (9). Een ander heikel punt is dat de therapeutische radiofrequente denervatie werd uitgevoerd door 66 verschillende pijntherapeuten zonder enige vorm van voorafgaandelijke consensus over standaardisatie van de gebruikte techniek. In de groep die behandeld werd voor sacro-iliacale pijn gebruikte men zelfs 3 verschillende technieken. De groepen waren te klein om hiervoor een subgroepanalyse uit te voeren.

Interpretatie van de resultaten

Men kon een statistisch significant effect op de pijnintensiteit na 3 maanden vaststellen in de ‘SI’- en de ‘gemengde’ studie maar niet in de ‘facet’-studie. De intention-to-treat-resultaten van de ‘gemengde’ studie zijn echter moeilijk te interpreteren omdat 35 patiënten van de interventiegroep uiteindelijk geen radiofrequente denervatie kregen na het uitblijven van een positieve reactie op de proefinfiltraties (7). Bovendien was er door de grotere studieuitval (bijna 20%) mogelijks een tekort aan power in deze substudie.

De verschillen in pijnreductie waren echter klinisch niet relevant. Bovendien vertaalde een verschil in pijnreductie zich niet in een verbetering van de functionele status na 3 maanden. Alleen in de ‘SI’-studie ervoeren na 3 maanden meer patiënten in de interventiegroep globaal herstel. Merk op dat voor deze secundaire uitkomstmaat geen poweranalyse werd uitgevoerd waardoor voorzichtigheid geboden is om hieruit conclusies te trekken.

Tijdens de eerste 3 maanden, maar vooral in de opvolging na 3 maanden kregen 25 tot 35% van de patiënten in de verschillende controlegroepen toch radiofrequente denervatie. Deze contaminatie leverde in de sensitiviteitsanalyses echter geen andere resultaten op.

Besluit van Minerva

Uit deze pragmatische correct uitgevoerde gerandomiseerde gecontroleerde studies kunnen we besluiten dat de combinatie van een behandeling met radiofrequente denervatie en actieve oefentherapie niet leidt tot een klinisch relevante verbetering van lagerugpijn in vergelijking met oefentherapie alleen. Een mogelijke selectiebias van patiënten en de afwezigheid van een gestandaardiseerde behandeltechniek bemoeilijken de extrapolatie van deze resultaten.

Voor de praktijk

Een recent gepubliceerde richtlijn van het KCE (10) beveelt op basis van 4 kleine RCT's van lage tot zeer lage methodologische kwaliteit (geen referenties weergegeven) aan dat radiofrequente denervatie, uitgevoerd door goed opgeleide artsen, overwogen kan worden bij patiënten met chronische lagerugpijn met vermoeden van facetgewrichtspijn, op voorwaarde dat een multimodale, evidence-based, niet-chirurgische aanpak geen resultaat opleverde, de structuren bezenuwd door de mediale zenuwtakken de voornaamste bron van de pijn lijken te zijn en de patiënt op het moment van

doorverwijzing te kampen heeft met een matige tot ernstige lokale rugpijn (score van 5 of meer op een numerieke schaal van 0-10) (zwakke aanbeveling met matig tot zeer laag niveau van bewijskracht). Beeldvorming vóór een radiofrequente denervatie is volgens diezelfde richtlijn niet nodig maar een positieve respons op een diagnostische mediale zenuwblokkade wordt wel aanbevolen (expertopinie). In België wordt RFD terugbetaald wanneer ze onder beeldvorming wordt uitgevoerd, plaatsvindt op minstens 3 (unilaterale) gewrichtsniveaus en niet meer dan 3 keer per jaar wordt toegepast. De resultaten van de hoger beschreven pragmatische RCT bieden geen onderbouwing voor het gebruik van radiofrequente denervatie bij de behandeling van patiënten met chronische lagerugpijn. Een (liefst internationale) praktijkgerichte klinische studie van uitstekende methodologische kwaliteit, met lange termijnopvolging van objectieve en functionele parameters en gebruik makend van een gestandaardiseerde techniek van radiofrequente denervatie, is nodig om definitieve conclusies te kunnen trekken.

Referenties

1. Maas ET, Ostelo RW, Niemisto L, et al. Radiofrequency denervation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD008572.pub2
2. Maas ET, Juch JN, Groeneweg JG, et al. Cost-effectiveness of minimal interventional procedures for chronic mechanical low back pain: design of four randomised controlled trials with an economic evaluation. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:260. DOI: 10.1186/1471-2474-13-260
3. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014;13(10):129.
4. Chevalier P. Hoe studie-armen correct met elkaar vergelijken? *Minerva* 2011;10(9):116.
5. Vorobeychik Y, Stojanovic MP, McCormick ZL. Radiofrequency denervation for chronic low back pain. *JAMA* 2017;318:2254-5. DOI: 10.1001/jama.2017.16386
6. Rimmalapudi V, Buchalter J, Calodney A. Radiofrequency denervation for chronic low back pain. *JAMA* 2017;318:2255-6. DOI: 10.1001/jama.2017.16378
7. van Kuijk SM, Van Zundert J, Hans G, et al. Flawed study design and incorrect presentation of data negatively impact potentially useful interventional treatments for patients with low back pain: a critical review of JAMA's MinT Study. *Pain Pract* 2018;18:292-5. DOI: 10.1111/papr.12673
8. McCormick ZL, Vorobeychik Y, Gill JS, et al. Guidelines for composing and assessing a paper on the treatment of pain: a practical application of evidence-based medicine principles to the Mint randomized clinical trials. *Pain Med* 2018;pny046. DOI: 10.1093/pm/pny046
9. Richtlijn Wervelkolomgerelateerde pijnklachten van de lage rug. Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, 2011.
10. Van Wambeke P, Desomer A, Ailliet L, et al. Klinische richtlijn rond lage rugpijn en radiculare pijn. Samenvatting. *Good Clinical Practice (GCP)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2017. KCE Reports 287As. D/2017/10.273/33.