

Werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van hoogfrequente ruggenmergstimulatie voor chronische pijn?

Referentie

Sun S, Yin J, Wei H, et al. Long-term efficacy and safety of high-frequency spinal stimulation for chronic pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin J Pain 2024;40:415-27.
DOI: 10.1097/AJP.0000000000001215

Duiding

Jean-Marc Feron, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid op lange termijn (minstens 6 maanden) en de veiligheid van hoogfrequente ruggenmergstimulatie (via implantatie van ruggenmergelektroden), in vergelijking met andere invasieve of niet-invasieve interventies, voor de behandeling van chronische pijn (gedefinieerd als niet-kankerpijn die minstens 3 maanden aanhoudt en nociceptief, neuropathisch of nociplastisch van aard is)?

Achtergrond

Chronische pijn vormt een ernstig volksgezondheidsprobleem en gaat vaak gepaard met fysieke beperkingen en langdurige stress. Bovendien is er een aanzienlijke sociaaleconomische belasting als gevolg van zorgkosten en verminderde productiviteit. Steeds meer studies bevestigen het biopsychosociale model als dominant kader om de ervaring van chronische pijn te begrijpen. Dit model biedt inzicht in zowel de complexe causaliteit van chronische pijn als in de breed gedragen en empirisch onderbouwde benadering voor een optimale aanpak (1). Pijn wordt klassiek onderverdeeld in nociceptieve, neuropathische of nociplastische pijn, waarbij elke categorie een eigen impact heeft op de diagnostiek en de behandelbeslissingen op verschillende niveaus. In de praktijk, en met name bij chronische pijn, kunnen de verschillende soorten pijnmechanismen overlappen en evolueren in de tijd. Op basis van klinische studies wordt doorgaans een gepersonaliseerde, multimodale en interdisciplinaire behandelstrategie aanbevolen, die kan bestaan uit farmacotherapie, psychotherapie, een integratieve aanpak en invasieve behandeltechnieken (2). De eerste stap in de aanpak van chronische pijn moet plaatsvinden in de huisartspraktijk. Veel patiënten met chronische pijn reageren positief op uitleg, luisteren, specifieke oefeningen en, indien nodig, farmacotherapeutische en focale interventies. Wanneer matige of ernstige pijn ondanks deze strategieën aanhoudt, kan een geïndividualiseerde en intensievere multidisciplinaire aanpak aangewezen zijn. Een interdisciplinair pijnteam bestaat idealiter uit een psycholoog of een andere in pijn gespecialiseerde gedragsdeskundige, een in pijn gespecialiseerde kinesitherapeut en andere specialisten (3). Gezien de ongunstige risicobatenverhouding van farmacotherapie, meer bepaald van opioïden (4,5) en anti-epileptica (6,7) in de behandeling van chronische pijn, verschuift de aandacht van de onderzoekers steeds meer naar niet-farmacologische, invasieve behandelopties. Ruggenmergstimulatie (spinal cord stimulation of SCS) wordt algemeen erkend als een behandeloptie voor complex regionaal pijnsyndroom, failed back surgery syndrome en neuropathische pijn (8). Dit type ingreep kwam nog niet eerder aan bod in Minerva. Het doel van de hier besproken meta-analyse is om de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van SCS bij chronische pijn te objectiveren (9).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- databanken: PubMed, Web of Science, Cochrane, Embase
- periode: 2004-2023.

Geselecteerde studies

- inclusie van Engelstalige RCT's met follow-up ≥ 6 maanden en met ten minste één beschikbare primaire uitkomstmaat (dichotome meting van werkzaamheid als minstens 50% pijnreductie, continue meting van pijn op de visueel analoge schaal (VAS) of de numerical rating score (NRS))
- exclusie van niet-RCT's, dierstudies, klinische casussen, onvolledige gegevens, dubbele publicaties, niet-Engelstalige artikels
- men includeerde in totaal 7 gepubliceerde RCT's tussen 2016 en 2023; het aantal deelnemers in de studies varieerde van 10 tot 113; in de meeste studies werd laagfrequente ruggenmergstimulatie (tussen 40 en 60 Hz) gebruikt, meer precies 10 kHz in zes studies en 1 kHz in één studie; de meeste elektroden werden geïmplantemd ter hoogte van de thoracale wervels T8 tot T11.

Bestudeerde populatie

- volwassenen met chronische pijn (>3 maanden)
- specifieke inclusiecriteria:
 - gediagnosticeerde chronische pijn met indicatie voor HFSS (High Frequency Spinal Cord Stimulation)
 - een andere behandeling (laagfrequente SCS, medische behandeling, zenuwblokkade, enzovoort) in de controlegroep
- in totaal werden 772 patiënten met chronische pijn geïdentificeerd; de betrokken aandoeningen waren onder andere chronische lagerugpijn, postoperatief lumbaal pijnsyndroom, complex regionaal pijnsyndroom en diabetische voet.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - percentage patiënten met $\geq 50\%$ -pijnvermindering
 - pijnintensiteit (NRS of VAS)
- secundaire uitkomstmaten:
 - meting van de functie met behulp van de **Oswestry Disability Index (ODI)**
 - **Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)**
 - **Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)**
- veiligheidscriteria: frequentie van ongewenste effecten
- statistische methoden: berekening van heterogeniteit met I^2 , fixed-effectsmodel indien mogelijk, random-effectsmodel bij hoge heterogeniteit.

Resultaten

Tabel 1. Resultaten van de primaire uitkomstmaten en veiligheidscriteria.

Criterion	Comparator	Kwantitatief resultaat (95% BI)	p	Interpretatie
Werkzaamheid $\geq 50\%$	HF-SCS versus controlegroep	RR van 2,44 (1,20 tot 4,96)	0,01	statistisch significant
	*HF-SCS + klassieke behandeling versus klassieke behandeling alleen	RR van 11,39 (5,46 tot 23,77)	$<0,00001$	statistisch significant

	*HF-SCS versus LF-SCS	RR van 1,23 (1,01 tot 1,50)	0,04	statistisch significant
Pijnintensiteit (NRS/VAS)	HF-SCS versus controlegroep	SMD van -0,59 (-1,28 tot 0,10)	0,09	niet significant
Ongewenste effecten (alle types)	HF-SCS versus controlegroep	OR van 0,77 (0,23 tot 2,59)	0,67	niet significant

HF-SCS = hoogfrequente SCS; LF-SCS = laagfrequente SCS; SMD = gestandaardiseerd gemiddeld verschil; * = subgroepanalyse.

- er werd aanzienlijke heterogeniteit vastgesteld tussen de studies die pijnintensiteit onderzochten; een subgroepanalyse op basis van de gebruikte beoordelingsschaal toonde geen significant verschil tussen de groepen wat betreft de VAS-scores na zes maanden; de resultaten voor NRS-scores waren vergelijkbaar na zes en twaalf maanden
- het belangrijkste ongewenste effect was verplaatsing van de elektrode, met een vergelijkbare incidentie tussen HF-SCS en controles.

Tabel 2. Resultaten van de secundaire uitkomstmaten (alle vergelijkingen = HF-SCS versus controlegroep).

Uitkomstmaat	Kwantitatief resultaat (95% BI)	p	Status
Oswestry-invaliditeitsindex (ODI)	MD van 3,77 (1,17 tot 6,38)	0,005	Statistisch significant
PGI-I (6 maanden)	SMD van 0,11 (-0,66 tot 0,88)	0,78	Niet significant
PGI-I (12 maanden)	SMD van 0,02 (-0,42 tot 0,43)	0,97	Niet significant
CGI-I (6 maanden)	SMD van -0,58 (-1,62 tot 0,43)	0,27	Niet significant
CGI-I (12 maanden)	SMD van -0,23 (-0,94 tot 0,48)	0,52	Niet significant

MD = gemiddeld verschil; SMD = gestandaardiseerd gemiddeld verschil.

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat de resultaten van deze uitgebreide review met meta-analyse bemoedigende gegevens opleveren voor bepaalde uitkomstmaten met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van hoogfrequente ruggenmergstimulatie (HF-SCS) in vergelijking met laagfrequente ruggenmergstimulatie of klassieke behandelingen voor chronische niet-kankerpijn. Het is van essentieel belang om de beperkingen van het bestaande bewijs te erkennen. Toekomstige klinische studies, zorgvuldig ontworpen en met een rigoureuze opzet, zijn noodzakelijk om het bestaande bewijsmateriaal te versterken en tot meer definitieve besluiten te komen.

Financiering van de studie

Jinling Hospital Management Project.

Belangenconflicten van auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De methodologie van deze systematische review voldoet aan de klassieke standaarden. Zo werd de studie geregistreerd op PROSPERO, werden relevante databronnen geraadpleegd, en gebeurde de selectie van artikels door twee onafhankelijke auteurs. Hierbij werd consensus nagestreefd met tussenkomst van een derde onderzoeker indien nodig. Het risico van bias werd beoordeeld volgens de Cochrane-methode. Daarnaast nam men klinisch relevante, diverse en mekaar aanvullende uitkomstmaten in overweging, waaronder pijn, geëvalueerd aan de hand van zowel dichotome

variabelen (risicoverhouding) als continue variabelen (gestandaardiseerd gemiddeld verschil), en functie, gemeten met de Oswestry Disability Index. Alle geïncloseerde studies hanteerden een randomisatiemethode met een laag risico van bias. De mate van blinding van deelnemers en beoordelaars varieerde, waarbij sommige studies een verhoogd risico van prestatiebias of een gebrek aan transparantie hierover vertoonden. Er werd geen selectiebias of selectieve rapportering vastgesteld. De auteurs houden rekening met de heterogeniteit van de resultaten en schuiven diverse verklarende factoren naar voor: het type pathologie (zoals lagerugpijn, CRPS, diabetische voet), de lokalisatie van de pijn, de steekproefgrootte, patiëntkenmerken, inclusie- en exclusiecriteria, behandelprotocollen en strategieën voor uitkomstmeting. Waar nodig passen ze een random-effectsmodel toe, voeren ze subgroepanalyses uit op basis van de gebruikte beoordelingsschalen, alsook sensitiviteitsanalyses om de robuustheid van de bevindingen te toetsen. De auteurs rapporteren dat er geen consistente verklaring voor de heterogeniteit naar voren kwam en concluderen dat de subgroepanalyses niet volstonden om de bronnen van heterogeniteit op een robuuste manier te identificeren.

Het belangrijkste punt van kritiek is het gebrek aan categorisatie van de verschillende ziektebeelden van chronische pijn die in de meta-analyse zijn opgenomen. Gezien de invasieve aard van de ingreep en de beperkte toegankelijkheid ervan, zou het waardevol zijn geweest om te identificeren welk profiel van patiënten met chronische pijn het beste reageert op hoogfrequente SCS. Deze meta-analyse focust echter hoofdzakelijk op de superioriteit van één procedure (HF-SCS) ten opzichte van laagfrequente SCS of klassieke behandelingen, zonder aandacht te besteden aan de kenmerken van de patiënten die in de verschillende RCT's zijn geïncloseerd. Bovendien includeerde men uitsluitend RCT's en licht men niet toe waarom niet-gerandomiseerde studies uitgesloten werden. Gezien de interventionele en invasieve aard van de interventie was het nochtans wel interessant geweest om ze toch te includeren. Er gebeurde geen statistische test om mogelijke publicatiebias te beoordelen (zoals een funnel plot of asymmetrietest) zonder te motiveren waarom dit niet gebeurde. Dat is jammer, vooral in een meta-analyse met een beperkt aantal studies, waar het risico van publicatiebias moeilijker te detecteren is, maar potentieel een grotere impact kan hebben. Hoewel de auteurs in het PRISMA-diagram de redenen voor exclusie vermelden (onvoldoende follow-up, duplicatie en gebrek aan randomisatie), ontbreekt zowel een gedetailleerde lijst van de geëxcludeerde referenties als individuele motiveringen voor exclusie. Dit beperkt de transparantie van het selectieproces.

Beoordeling van resultaten

Voor de primaire uitkomstmaat (>50% pijnvermindering) werden slechts 4 van de 7 RCT's geïncloseerd, waarbij sprake was van duidelijke heterogeniteit. Dat roept vragen op over de robuustheid van de conclusies. Desondanks stellen de auteurs dat HF-SCS significant superieur is aan de controlegroepen (LF-SCS of klassieke behandeling). Bij nadere analyse van de cijfers, blijkt dat er aanzienlijke heterogeniteit bestaat tussen de eerste 2 en de laatste 2 studies wat betreft het aantal patiënten dat baat had bij de behandeling in de controlegroep. Het opvallend lage aantal 'geholpen' patiënten in de controlegroep van de laatste 2 studies draagt in belangrijke mate bij aan het significante relatief risico van 2,44. Voor de andere uitkomstmaten werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de interventie- en controlegroepen, op de uitkomstmaat 'functioneren' na. Ook opmerkelijk is dat het enige vermelde ongewenste effect in de studie verplaatsing van de katheter was. Er wordt geen melding gemaakt van het risico van infectie, zoals spondylodiscitis, een complicatie die weliswaar zeldzaam is, maar potentieel ernstige gevolgen kan hebben (10). Ondanks de eerder tegenstrijdige kwantitatieve resultaten, gebruikt het artikel in de bespreking en de conclusie een narratief dat duidelijk positief uitvalt voor de HF-SCS-procedure: *"We vinden dat HF-SCS inderdaad substantiële en langdurige pijnverlichting kan bieden."* Deze invasieve ingrepen spelen echter slechts een beperkte rol binnen de globale aanpak van chronische pijn. Dat is vooral te wijten aan de lage tot matige kwaliteit van het bewijs voor de superioriteit van HF-SCS ten opzichte van re-interventie of een klassieke medische behandeling bij het failed back surgery syndrome. Bovendien is er tegenstrijdig bewijs over de superioriteit van klassieke SCS ten opzichte van gesimuleerde stimulatie of tussen verschillende SCS-modaliteiten. Ondertussen hebben technologieën voor perifere zenuwstimulatie een snelle evolutie doorgemaakt, waarbij vooral de percutaan geplaatste systemen aanzienlijk minder invasief zijn geworden (11).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpracticenet verwijst naar de KCE-richtlijn over de behandeling van lage rugpijn van 2018 (12) en naar de richtlijn van WOREL uit 2024 ‘Multimodale aanpak van chronisch primaire pijn’ (13), maar SCS wordt daarin niet besproken. Ook de Haute Autorité de Santé (HAS) noemt SCS niet in haar therapeutische arsenaal voor lagerugpijn (14). Wel voerde de HAS in 2014 een evaluatie uit van implanteerbare systemen voor ruggenmergneurostimulatie (15). In deze beoordeling wordt gesteld dat "implanteerbare systemen voor ruggenmergneurostimulatie nuttig kunnen zijn bij de behandeling van neuropathische pijn geassocieerd met failed back surgery syndrome, complex regionaal pijnsyndroom of pijn met een radiculaire component die refractair is voor conventionele behandelingen. Voorafgaand aan een definitieve implantatie moet een epidurale stimulatietest worden uitgevoerd. De definitieve implantatie mag slechts plaatsvinden als een pijnvermindering van ten minste 50% wordt bereikt (gemeten met gevalideerde schalen) en het pijnlijke gebied volledig gedekt wordt."

Besluit van Minerva

Deze kleinschalige meta-analyse toont tegenstrijdige resultaten over de werkzaamheid van hoogfrequente ruggenmergstimulatie bij chronische pijn. Helaas biedt deze systematische review onvoldoende inzicht in het patiëntprofiel dat het meeste baat zou kunnen hebben met deze invasieve techniek. Bovendien wordt geen melding gemaakt van zeldzame, maar potentieel ernstige complicaties die met de ingreep gepaard kunnen gaan.

Referenties zie website