

## Fagfellevurdering for mini-metodevurdering i sykehus

«Ryggmargsstimulering ved perifere nevrologiske smerter (radikulopati)»

Til Råd for metodevurdering 24.10.24

Michael Bretthauer og Mette Kalager

Klinisk effektforskning, Avdeling for Transplantasjonsmedisin OUS, Institutt for Klinisk Medisin og Institutt for helse og samfunn UiO

### Bakgrunn

På oppdrag av Helse Sør-Øst har det blitt gjennomført en mini-metodevurdering (MMV) en i august 2024, se <https://www.minimetodevurdering.no/minimetodevurdering/?id=204690>

MMV ble vurdert av to fagfeller. De to fagfeller kommer til svært ulike konklusjoner vedrørende fortolkningen av kunnskapsgrunnlaget og anbefaling for fremtidig bruk av metoden.

Metoden er blitt vurdert av Rådet for metodevurdering i OUS og Fagdirektør i OUS har bedt de undertegnende om en tredje fagfellevurdering vedrørende metoden.

### Kompetanse og interessekonflikter

De undertegnede er ansatt ved OUS og UiO. Bretthauer er tidligere medlem av Råd for metodevurdering og Kalager er nåværende medlem av Rådet. Begge er eksperter innen systematisk kunnskapshåndtering og vitenskapelig vurdering av kliniske metoder.

De undertegnende har ingen interessekonflikter ift. fagfeltet eller metoden og har ingen personlig kjennskap til forslagsstiller.

### Vurdering

#### Metoden og målgruppen for behandling

I MMV er Forskingsspørsmålet som ligger til grunn for vurderingen av metoden angitt som følger:

«Gir ryggmargsstimulering bedre effekt enn ordinær behandling hos pasienter perifere nevrologiske smerter målt ved smertelindring, funksjon og livskvalitet?»

PICO'en er angitt som følger:

- P:** Langvarige perifere nevrologiske smerter  
Pasienter med perifere nevrologiske smerter, inkludert radikulopati, diabetesnevropati, failed back surgery syndrome (FBSS)  
Følgende pasienter er utelatt: Barn, studier av andre pasientgrupper (f.eks. isolerte ryggsmarter, angina pectoris, perifere vaskulære sykdommer), dyrestudier, publikasjoner på andre språk enn skandinavisk/engelsk
- I:** Ryggmargsstimulering (Spinal Cord Stimulation - SCS)

- C: *SCS sammenlignet med eller som tillegg til ordinær behandling (f.eks. medikamenter, fysikalsk behandling).*  
*SCS sammenlignet med alternativ behandling (f.eks. ryggkirurgi).*  
*SCS sammenlignet med placebo.*  
*Sammenligning av ulike typer SCS (f.eks. lavfrekvent mot høyfrekvent)*
- O: *Smerte. Funksjon. Livskvalitet. Tilbake til arbeid. Medikamentbruk. Forbruk av helsetjenester.*  
*Komplikasjoner.*

Ut ifra elementene i PICO forstår vi at

- Metoden skal brukes for voksne pasienter med langvarige perifere nevrologiske smerter (radikulopati, diabetesnevropati, failed back surgery syndrome).
- Sammenlignende behandlinger er kirurgi, legemidler, fysikalsk behandling, og ingen behandling.
- Relevante utfall er: Smerte, funksjon, livskvalitet, legemiddelbruk, sysselsetting, forbruk av helsetjenester, og komplikasjoner. De tre første er også angitt i forskningsspørsmålet og anses derfor som hovedutfall (dvs. viktigste utfall).

### **Uklarhet om målgruppen for metoden**

I beskrivelse i MMV angis det følgende om den aktuelle metoden (hvilken indikasjon og hvilke pasienter):

*«smertene i betydelig grad påvirker funksjon og livskvalitet, og ordinær behandling ikke har gitt tilstrekkelig effekt og/eller ikke-tolerable bivirkninger.»*

Dette er en viktig distinksjon. Uttalelsen betyr at metoden kun skal anvendes og derved evalueres, for pasienter som allerede har prøvd annen behandling («*ordinær behandling*»). Om man antar at «*ordinær behandling*» er legemidler, fysikalsk behandling eller kirurgi, behandlingene som er anført i PICO som sammenlignende behandlinger, er det problematisk. PICO søket er satt opp uten begrensning om at slik behandling skal ha vært prøvd og ikke ført til tilstrekkelig bedring («*ordinær behandling har ikke gitt tilstrekkelig effekt*»).

Dagens praksis i Norge er beskrevet av forslagsstiller dr. Lundeland i MMV fremlegget og i Tidsskriftet (1). Fremstillingen som gis i artikkelen i Tidsskriftet passer med det som beskrives i MMV, at pasienter som ikke har hatt tilstrekkelig effekt med annen behandling, uten at denne spesifiseres nærmere, behandles med ryggmargsstimulering.

### **Kunnskapsgrunnlaget**

Det er gjennomført et systematisk litteratursøk av bibliotekar. Søket tilfredsstillende relevante kriteriene og er av god kvalitet. Det bemerkes at søkene i de største databasene (som Medline) er begrenset til tidsrommet 2018 til i dag (siste søk 11. juni 2024) og til meta-analyser (inkl. nettkverksmeta-analyser) og randomiserte studier.

Som anført ovenfor er søket ikke utført bare for pasienter som har forsøkt annen behandling uten suksess og kan derved ikke brukes uten videre vurdering til dette formålet.

Evidenstabellene i MMV anfører tre primærstudier og 12 publikasjoner med oppsummert kunnskap.

### *Primærstudier*

Det foreligger en randomisert cross-over studie med sham-kontroll som belyser problemstillingen som skisseres av forslagsstilleren (2). Hara et al. ved St. Olavs Hospital randomiserte 50 norske pasienter med perifere nevrologiske smerter og uten effekt av tidligere gjennomgått kirurgisk behandling til 2 3-måneders perioder med stimulering og 2 3-måneders perioder uten stimulering. Alle pasienter fikk implantert utstyret og utstyret forble på plass under begge behandlingsperioder (stimulering versus sham/placebo) (2). Pasientene var blindet for om elektrisk behandling ble gitt eller ikke.

Det var ingen kliniske relevante eller statistisk signifikante forskjeller mellom randomiseringsarmene i primærendepunktet eller noen sekundære endepunkter:

- Primærendepunkter:
  - Ingen forskjell i Oswestry Disability Index (-10,6 poeng for verumstimulering mot -9,3 poeng placebostimulering (forskjell -1,3 poeng, 95 % CI, -3,9 til 1,3 poeng; P = 0,32). En viktig klinisk forskjell var definert som 10 poeng.
- Sekundærendepunkter
  - Smerte i underekstremiteter: ingen forskjell
  - Ryggsmerter: ingen forskjell
  - Fysisk aktivitet: ingen forskjell
  - Daglig skritt tall: ingen forskjell
  - Daglig tid med gående eller stående: Ingen forskjell

Hara et al publiserte resultater av open-label langtidsoppfølging av den randomiserte studien et år senere i 2023 (3). Heller ikke langtidsoppfølgingen viste signifikante eller klinisk relevante forskjeller av den aktive, nå ikke-blindede og pasientstyrte behandlingen sammenliknet med placebo gitt i den randomiserte delen av studien (3).

Studien er kritisert for blant annet leveringsform av strøm (4).

De to andre primærstudiene som ble identifisert i søket, undersøker ikke den aktuelle problemstillingen, men kan brukes til å vurdere om studien til Hara et al. har relevans og validitet mht. kritikken den fikk for leveringsform av strøm. Begge studiene sammenlignet ulike typer bølgelengder og støtformer for stimulering, og fant ingen signifikant forskjell mellom ulike tekniske alternativer for stimulering (5, 6).

*Vi identifiserte er to eldre randomiserte studier som ikke omtales særskilt i MMV'en men som vi mener er relevante for problemstillingen og oppsummerer her kort:*

- Al Kaisy A, et al. 2018 (7): 24 pasienter ble randomisert til enten placebo eller tre ulike styrker av stimulering. Det var ingen klinisk relevante forskjeller i effekt.
- Shu et al, 2014 (8): 20 pasienter ble randomisert til enten placebo eller ulike applikasjoner (burst eller tonic). Det var ingen klinisk relevante forskjeller i effekt.

### *Oppsummert kunnskap*

Flere av meta-analysene som inngår i MMV er gjennomført før den norske randomiserte studien ble publisert og anses derfor som ikke oppdaterte.

Meta-analysen til ElSaban et al (9) inkluderer den norske studien sammen med flere andre, eldre og mindre randomiserte studier. Imidlertid angir resultatene ikke som sammenligninger mellom verum og placebo stimulering som vil være den rette analysen, men som før-etter forskjeller i verum gruppene uten å ta hensyn til effektene i placebogruppene. Denne meta-analysen anses derfor ikke som troverdig og er ikke relevant for problemstillingen.

## Vurdering

Det er publisert tre randomiserte studier som ikke finner effekt av ryggmargstimulering sammenlignet med placebo på pasientrelevante utfall som smerte, livskvalitet, gange eller fysisk aktivitet (2, 3, 5, 6).

Kunnskapsgrunnlaget er endret etter forslagsstilleren publiserte sin vurdering av metoden i Tidsskriftet i 2021 (1). I 2022 ble en den hittil største randomisert studien publisert, den viste ikke effekt av behandlingen (2, 3).

Både nasjonalt og internasjonalt har behandlingen vært debattert. Bl.a. har forslagsstilleren kritisert studien til Hara et al (2, 3): Forslagsstilleren skriver at studien «undersøker kun en stimuleringsmetode og utnytter ikke dermed pasientens mulighet til å aktivt kontrollere smerten ved å styre strømmen og veksle mellom stimuleringstyper» (4).

Vi mener at kritikken ikke treffer helt da oppfølgingsdelen av studien med open-label behandling som innebar nettopp at pasientene kunne styre strøm og stimuleringstyper (fra Hara et al 2023: «After the final randomization period, all trial participants received a programmer that allowed adjustment of stimulation amplitude and switching between burst and tonic stimulation and had follow-up appointments after 3 and 6 months.») (3).

## Konklusjon

Det foreligger kunnskap av middels til høy kvalitet i form av små, men i alle fall delvis velgjennomførte randomiserte studier. Den største av disse er gjennomført i en populasjon som ligner den i Helse Sør-Øst (med pasienter fra Midt-Norge) og med en metode som er vist å være likeverdig som den forslagsstilleren bruker som viser at metoden ikke er bedre enn placebo.

Det er konsistens for relevante utfall, der få eller ingen av utfallene viste effekt av behandlingen. Resultater av den største og etter vår mening beste studien (2, 3) styrkes av funnene i oppfølgingsdelen der pasientene visste at de fikk aktiv behandling og kunne styre strøm selv (3). I oppfølgingsdelen var det heller ingen effekt av behandlingen sammenlignet med sham/placebo perioden i den blindede delen av studien. Vi har derfor høy tillit til studiens resultater.

Det bemerkes at pasientgruppen som er målet for behandlingen vil være smalere (bare de som har prøvd annen behandling uten suksess) enn det som er grunnlaget for PICO og derved litteratursøket. PICO søket passer derfor ikke helt til spørsmålet. Vi har derfor gjennomgått litteraturen selvstendig og separat.

Metoden kan etter vår vurdering ikke anbefales til klinisk bruk.

## Referanser

1. Lundeland et al. Ryggmargsstimulering mot perifere nevropatiske smerter. Tidsskr Nor Legeforen 2021.
2. Hara S, et al. Effect of Spinal Cord Burst Stimulation vs Placebo Stimulation on Disability in Patients With Chronic Radicular Pain After Lumbar Spine Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022; 328: 1506-14
3. Hara S, et al. Six-Month Follow-up of a Trial of Spinal Cord Burst Stimulation vs Placebo Stimulation and Disability in Patients With Chronic Radicular Pain After Lumbar Spine Surgery. *Jama* 2023 13;329:1985-1986.
4. Ryggmarkgstimulering har en plass i behandling av langvarige smertetilstander. Tidsskr Nor Legeforen 2024 Doi: 10.4045/tidsskr.24.0120
5. Rigoard P, et al. Should we Oppose or Combine Waveforms for Spinal Cord Stimulation in PSPS-T2 Patients? A Prospective Randomized Crossover Trial (MULTIWAVE Study), *Journal of Pain* 2023;24:2319-2339
6. Wallace MS, et al. Combination therapy with simultaneous delivery of spinal cord stimulation modalities: COMBO randomized controlled trial. *Pain Manag* 2023;13:171-184.
7. Al-Kaisy A, et al. Prospective, randomized, sham-control, double blind, crossover trial of subthreshold spinal cord stimulation at various kilohertz frequencies in subjects suffering from failed back surgery syndrome (SCS frequency study). *Neuromodulation* 2018;21:457-465
8. Schu S, et al. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation* 2014;17:443-450.
9. ElSaban M, et al. Physical functioning following spinal cord stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2023;48:302-311.