

State-of-the-art nucleaire beeldvorming in failed back surgery syndrome: kunnen we de uitkomst voorspellen?

Gepubliceerd: 06-07-2022 Laatste bijgewerkt: 12-10-2024

Primair doel: Glucose metabolisme van het brein in kaart brengen bij patiënten met FBSS om imaging biomarkers te ontdekken die de effectiviteit van SCS behandeling in de toekomst mogelijk maken. Secundair doel: Verbeteren van begrip van de *pijn...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ruggermerg- en zenuwwortelaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51773

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FDG PET hersenen in FBSS patiënten voorafgaand aan SCS

Aandoening

- Ruggermerg- en zenuwwortelaandoeningen

Synoniemen aandoening

post-laminectomie syndroom; aanhoudende rug- en/of beenpijn na operatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: FBSS, Nucleaire neuro-imaging, Uitkomst

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

5.1 Primaire uitkomsten/eindpunten

Glucose metabolisme in verschillende hersenstructuren, voornamelijk de structuren die behoren tot de *pijn neuromatrix* (bijv. Thalamus, gyrus cingulatus anterior). F18-FDG PET-CT scans en (semi-)quantitatieve analyses van de uptake van de F18-FDG radiotracer in het brein zal worden uitgevoerd om deze vraag te beantwoorden. De genoemde radiotracer is bewezen in staat om deze informatie te verschaffen (Berger 2003). PET beeldvorming vindt voorafgaand aan de SCS implantatie plaats Data worden vergeleken met een reeds beschikbare normal-database

Secundaire uitkomstmaten

5.2 Secundaire uitkomsten/eindpunten

Secundaire uitkomst betreft uitkomst van SCS therapie in relatie tot het glucose metabolisme zoals genoemd onder punt 5.1. Uitkomst van SCS therapie wordt gemonitord middels eerdergenoemde vragenlijsten. Vragenlijsten worden voorafgaand aan de SCS therapie en 1,3 en 6 maanden na SCS therapie afgenomen. Aanvullend zullen complicaties van de SCS therapie worden genoteerd.

5.3 Andere studieparameters (if applicable)

Baseline characteristics (geslacht, leeftijd, diagnose, gewicht, lengte, BMI)

en patient specifieke ziektehistorie zullen worden verzameld zodat een compleet overzicht van de populatie kan worden gegeven. Daarnaast zijn enkele van deze gegevens noodzakelijk voor 18F-FDG PET-CT beeldvorming aangezien de dosis 18F-FDG hierop wordt aangepast.

Comorbiditeiten die kunnen interfereren met het PET-CT beeld (bijv. Dementie) zullen worden onderzocht voorafgaand aan deze studie en voorkomen dat patiënten deelnemen aan deze studie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische rugpijn is een gezondheidsprobleem dat mensen van alle leeftijden, wereldwijd treft. Het is een belangrijke veroorzaker van disability-adjusted life years (DALYs) wereldwijd (Duthey 2013). Soms is chronische rugpijn het gevolg van een syndroom dat we failed back surgery syndrome (FBSS) noemen (Waguespack, Schofferman et al. 2002). FBSS is een aandoening waarmee een of meerdere wervelkolomingrepen niet hebben kunnen helpen om pijn in de rug, soms uitstralend naar het been, te verhelpen. Eerdere studies toonden aan dat FBSS voorkomt in 10-40% van patiënten na een wervelkolomingreep (Thomson 2013). De precieze oorzaak van FBSS is echter onbekend, en er zijn studies die aantoonen dat in 90-95% van de gevallen, de oorzaak van FBSS niet gevonden kan worden in de chirurgische ingreep; er lijkt een patiënt-intrinsieke factor mee te spelen. Als dit inderdaad het geval is, dan was wervelkolomchirurgie in opzet niet de juiste zorg voor de juiste patiënt (Slipman, Shin et al. 2002). Beeldvormende technieken zoals MRI scans laten echter geen afwijkingen zijn bij deze patiënten; hierdoor is functionele beperking echter niet volledig uitgesloten (Baronio, Baglivo et al. 2020). Een voorbeeld van zo'n onzichtbare beperking betreft dysfunctie van het sympathisch zenuwstelsel, iets wat gedocumenteerd is op basis van functionele testen bij FBSS patiënten (Sahin, Müslümanoğlu et al. 2009, El-Badawy and El Mikkawy 2016).

Therapeutische opties voor FBSS zijn er in veelvoud (Amirdelfan, Webster et al. 2017). Opvallend is dat nieuwe wervelkolomchirurgie echter alleen maar lijkt te leiden tot een lagere kans op klinische verbetering van de pijn (North, Campbell et al. 1991). Daarom is in de afgelopen decennia veel aandacht besteed

aan neuromodulatie-therapie voor FBSS (Grider, Manchikanti et al. 2016, Amirdelfan, Webster et al. 2017). Neuromodulatie levert hoopvolle resultaten en wordt inmiddels meer en meer ingezet als standaardbehandeling voor patiënten met FBSS (Duy and Anderson 2018). Spinal cord stimulation (SCS) betreft één van de kostbare neuromodulatie opties (North, Kidd et al. 2007) voor FBSS en is niet een behandeling zonder risico's op complicaties (o.a. infectie met meningitis tot gevolg) (Al-Kaisy, Van Buyten et al. 2014). Daarom blijft SCS een last-resort behandeling wanneer fysiotherapie en medicatie onvoldoende soelaas bieden. De effecten van SCS lijken echter ook sterk variërend, met pijn reducties variërend van 0 tot 88% (Turner, Hollingworth et al. 2010, Al-Kaisy, Van Buyten et al. 2014). Er is echter geen diagnostische test die het effect van SCS kan voorspellen.

Een recente studie toonde echter aan dat imaging biomarkers wel een potentiële rol kunnen spelen binnen neuromodulatie behandelingen. Patiënten met rugpijn ondergingen Positron Emission Tomography (PET) hersenscans na toediening van de radiotracer F18-fluorodeoxyglucose (F18-FDG). Met behulp van dit onderzoek konden onderzoekers de hersenactiviteit van verschillende hersengebieden bepalen. De PET scan werd gevolgd door een neuromodulatie behandeling genaamd dorsal root ganglion stimulatie. Het onderzoek toonde aan dat dorsal ganglion stimulatie hyperactieve hersengebieden betrokken bij de verwerking van nociceptieve input qua metabolisme kon normaliseren. Klinisch toonde deze patiënten ook een relevante verbetering in pijn intensiteit (Mehta, Bouchareb et al. 2020). Andere studies bevestigen dat metabole veranderingen van hersengebieden een rol kan spelen bij de perceptie van pijn (Moens, Sunaert et al. 2012, Hashmi, Baliki et al. 2013, Bentley, Duarte et al. 2016). Het gebruik van F18-FDG PET-CT hersenscans kan daarmee ons begrip van een verstoord glucose metabolisme in het brein van patiënten met FBSS vergroten. Mogelijk kan deze vorm van diagnostische beeldvorming zelfs gebruikt worden als voorspeller voor toekomstige uitkomsten van SCS therapie.

Om die reden stellen wij voor onderzoek te doen naar de waarde van F18-FDG PET-CT hersenscans ten aanzien van 1) het onderzoeken van hypermetabolisme van hersencircuits betrokken bij verwerking van nociceptieve informatie en 2) het ontdekken van imaging biomarkers die ons helpen te voorspellen of SCS therapie een effectieve optie zal zijn voor toekomstige FBSS patiënten.

Doel van het onderzoek

Primair doel: Glucose metabolisme van het brein in kaart brengen bij patiënten met FBSS om imaging biomarkers te ontdekken die de effectiviteit van SCS behandeling in de toekomst mogelijk maken.

Secondair doel: Verbeteren van begrip van de *pijn neuromatrix* ten einde ons begrip van de rol van het centraal zenuwstelsel in het ontstaan van FBSS te verbeteren.

Onderzoeksopzet

Dit betreft een single-arm prospectief observationeel onderzoek. De intentie is om 20 FBSS patiënten te includeren die op de wachtlijst staan voor SCS. Verzamelde data zal worden vergeleken met een database bestaande uit proefpersonen zonder chronisch pijnsyndroom.

Patiënten worden gevraagd om deel te nemen aan dit onderzoek door hun behandelaar (pijnarts, verpleegkundig specialist, et cetera) terwijl ze op de wachtlijst staan voor SCS implantatie. Patiënten die aan de inclusiecriteria voldoen en meer informatie wensen te ontvangen krijgen een informatiebrief toegestuurd. Na een periode van 2 weken wordt contact gezocht voor extra uitleg (telefonisch). Als patiënten daarna nog steeds wensen deel te nemen, zal de patiënt een informed consent formulier worden toegezonden ter tekening. Aanvullende vragenlijsten worden meegestuurd met het verzoek deze naar waarheid in te vullen. De vragenlijsten bestrijken domeinen van pijn intensiteit, pijn karakter en kwaliteit van leven.

F18-FDG PET-CT neuroimaging wordt uitgevoerd in het Radboudumc, afdeling beeldvorming (subafdeling Nucleaire Geneeskunde) en zal plaatsvinden tenminste twee weken voordat patiënten SCS implantatie ondergaan. F18-FDG PET CT neuroimaging zal het proces van SCS implantatie niet vertragen. SCS implantatie verloopt volgens normale standard of care procedures (Cameron 2004, Kumar, Buchser et al. 2007). Deze studie kent geen aanvullende risico's ten aanzien van de procedure. Er wordt dus geen proefpersonenverzekering afgesloten.

Na implantatie van het SCS system krijgen patiënten opnieuw de vragenlijsten die ze voorafgaand aan de beeldvorming ook hebben ingevuld. Deze vragenlijsten worden aangereikt 1, 3 en 6 maanden na implantatie. Wanneer het SCS system wordt verwijderd wegens complicaties (bijv. Infectie), zal de patiënt worden geëxcludeerd van dit onderzoek. De studieduur bedraagt 6 maanden na implantatie van het SCS system.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die deelnemen aan dit onderzoek ondergaan een F18-FDG PET-CT scan het hoofd. Hiervoor krijgen patiënten 60 minuten voor beeldvorming F18-FDG toegediend via het infuus. De scan zelf duurt 5 minuten. Het belangrijkste gezondheidsrisico voor patiënten betreft de blootstelling aan ioniserende straling. Hierbij kunnen stochastische effecten optreden waarmee de kans op het ontwikkelen van kanker minimaal kan toenemen. Bij de blootstelling zoals bij dit type onderzoek voorkomt is dit risico echter zeer beperkt. Om dit risico verder te beperken zal met de laagste haalbare dosis worden gescand (ca. 4 mSv; dit wordt gezien als een minimaal tot lage stralingsblootstelling).

Deze vorm van beeldvorming is de enige methode om de studiedoelen en -vragen te onderzoeken. Dit onderzoek leidt tot een beter begrip van FBSS, de pijn neuromatrix en kan mogelijk predictieve biomarkers helpen te vinden. Met deze biomarkers hopen we onnodige SCS te voorkomen. Dit wordt van groter belang gezien FBSS op dit moment al een gezondheidsprobleem van format is, terwijl verwacht wordt dat deze impact alleen maar verder toenemen in aanstaande decennia (Duthey 2013, Kobayashi, Ando et al. 2018).

Referenties

Al-Kaisy, A., et al. (2014). "Sustained effectiveness of 10 kHz high-frequency spinal cord stimulation for patients with chronic, low back pain: 24-month results of a prospective multicenter study." *Pain Med* 15(3): 347-354.

Amirdelfan, K., et al. (2017). "Treatment Options for Failed Back Surgery Syndrome Patients With Refractory Chronic Pain: An Evidence Based Approach." *Spine (Phila Pa 1976)* 42 Suppl 14: S41-s52.

Baronio, M., et al. (2020). "Genetic and physiological autonomic nervous system factors involved in failed back surgery syndrome: A review of the literature and report of nine cases treated with pulsed radiofrequency." *Acta Biomed* 91(13-s): e2020020.

Bentley, L. D., et al. (2016). "Brain activity modifications following spinal cord stimulation for chronic neuropathic pain: A systematic review." *Eur J Pain* 20(4): 499-511.

Berger, A. (2003). "How does it work? Positron emission tomography." *Bmj* 326(7404): 1449.

Cameron, T. (2004). "Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20-year literature review." *J Neurosurg* 100(3 Suppl Spine): 254-267.

Duthey, B. (2013). "Background paper 6.24 low back pain." *Priority medicines for Europe and the world. Global Burden of Disease (2010)*, (March): 1-29.

Duy, P. Q. and W. S. Anderson (2018). "Two Surgeries Do Not Always Make a Right: Spinal Cord Stimulation for Failed Back Surgery Syndrome." *Yale J Biol Med* 91(3): 323-331.

El-Badawy, M. A. and D. M. El Mikkawy (2016). "Sympathetic Dysfunction in Patients With Chronic Low Back Pain and Failed Back Surgery Syndrome." *Clin J Pain* 32(3): 226-231.

Grider, J. S., et al. (2016). "Effectiveness of Spinal Cord Stimulation in Chronic Spinal Pain: A Systematic Review." *Pain Physician* 19(1): E33-54.

Hashmi, J. A., et al. (2013). "Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits." *Brain* 136(Pt 9): 2751-2768.

Kobayashi, K., et al. (2018). "Epidemiological trends in spine surgery over 10 years in a multicenter database." *European Spine Journal* 27(8): 1698-1703.

Kumar, K., et al. (2007). "Avoiding complications from spinal cord stimulation: practical recommendations from an international panel of experts." *Neuromodulation* 10(1): 24-33.

Mehta, V., et al. (2020). "Metabolic Imaging of Pain Matrix Using (18) F Fluoro-deoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Patients Undergoing L2 Dorsal Root Ganglion Stimulation for Low Back Pain." *Neuromodulation* 23(2): 222-233.

Moens, M., et al. (2012). "Spinal cord stimulation modulates cerebral function: an fMRI study." *Neuroradiology* 54(12): 1399-1407.

North, R. B., et al. (1991). "Failed back surgery syndrome: 5-year follow-up in 102 patients undergoing repeated operation." *Neurosurgery* 28(5): 685-691.

North, R. B., et al. (2007). "Spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: a cost effectiveness and cost utility analysis based on a randomized, controlled trial." *Neurosurgery* 61(2): 361-368; discussion 368-369.

Sahin, N., et al. (2009). "Evaluation of sympathetic response in cases with failed back surgery syndrome." *Agri* 21(1): 10-15.

Slipman, C. W., et al. (2002). "Etiologies of failed back surgery syndrome." *Pain Med* 3(3): 200-214; discussion 214-207.

Thomson, S. (2013). "Failed back surgery syndrome - definition, epidemiology and demographics." *Br J Pain* 7(1): 56-59.

Turner, J. A., et al. (2010). "Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome: outcomes in a workers' compensation setting." *Pain* 148(1): 14-25.

Waguespack, A., et al. (2002). "Etiology of long-term failures of lumbar spine surgery." *Pain Med* 3(1): 18-22.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 2
Nijmegen 6525 EZ
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 2
Nijmegen 6525 EZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd tussen 18 en 75 jaar
- Diagnose FBSS
- Chronische pijn voor ≥ 6 maanden met een pijnintensiteit op de VAS score ≥ 5 punten
- Geen andere chirurgische optie (medisch zinvol)
- Eerdere behandelingen waar niet effectief
- Psychologisch gescreend en geen dementiële syndromen of psychopathologie gedetecteerd
- Bereid informed consent te tekenen
- Op wachtlijst voor een SCS device

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Jonger dan 18 jaar
- Aanwezigheid van andere, confounding klinische ziekte relevant voor deze studie (M. Alzheimer, Frontotemporale dementie, Lewy-Body dementie, M. Parkinson) of chronische pijnconditie die het verhindert om stil te liggen in een PET-scanner. Ook psychopathologie bevonden bij screening geldt als exclusie-criterium
- Diabetes mellitus (type I of II)
- Patienten die het SCS systeem niet goed zullen kunnen gaan gebruiken
- Eerdere SCS operatie
- Verslaving (alcohol, drugs of medicatie)
- Onvoldoende medewerking vanuit de patiënt
- Voorgeschiedenis van stollingsziekten, lupus erythematosus, reumatoïde artritis, M. Bechterew)
- Medicatiegebruik waarbij antistolling niet kan worden onderbroken t.b.v. implantatie SCS systeem
- Medicatiegebruik dat storende effecten kan hebben op FDG verdeling in het brein (benzodiazepines, barbituraten)
- Onvermogen in de Nederlandse taal van dusdanig niveau dat er geen begrip is van de uitleg t.a.v. deze studie
- Levensverwachting korter dan 1 jaar
- Patienten met een pacemaker
- Lokale infecties nabij het operatiegebied
- Bestaande of geplande zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 20-01-2023

Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-07-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-03-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-10-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL79907.091.22