

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V01220035

Invasiv neuromodulation for kroniske smertetilstande

Kaare Meier^{1, 2, 3}, Andreas Nørgaard Glud^{1, 3} & Jens Chr. Hedemann Sørensen^{1, 3}

1) Hjerne- og Rygkirurgi, Aarhus Universitetshospital, 2) Bedøvelse og Operation, Aarhus Universitetshospital, 3) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2022;184:V01220035

HOVEDBUDSKABER

- Neurogene smerter er en stor behandlingsmæssig udfordring og belastning for både patienter og samfund.
- Invasiv neuromodulation kan anvendes ved visse smertetilstande, hvor konventionel behandling ikke har vist tilstrækkelig effekt.
- Behandlingerne kan udgøre et tilbud for en hårdt ramt patientgruppe.

Kroniske smerter, herunder kroniske nervesmerter, udgør en betydelig behandlingsmæssig udfordring [1, 2] og en massiv samfundsøkonomisk belastning. I en rapport fra Sundhedsstyrelsen fra 2020 noteres en forekomst af selvrapporterede kroniske smerter i Danmark stigende fra 19% i 2000 til 29% i 2017, svarende til næsten 1,3 mio. danskere over 16 år [3]. I et studie fra Sverige fra 2012 anslås det, at samfundsudgiften for patienter med diagnoser relateret til kroniske smerter er 32 mia. euro pr. år [4].

Neuromodulation eller neurostimulation er en overordnet betegnelse for en række terapiformer, hvormed man søger at påvirke specifikke nervestrukturer ved brug af elektriske impulser [5]. Fokus for denne artikel er behandling for kroniske smerter med invasiv neuromodulation; der beskrives således ikke transkutan elektrisk nervestimulation, transkraniel magnetstimulation eller terapiformer, der vanligtvis ikke har smerter som indikation (vagus- og sakralnervestimulation samt deep brain stimulation etc.).

Brugen af elektricitet til behandling af smerter blev første gang beskrevet for knap 2.000 år siden af den romerske læge *Scribonius Largus* (der foreskrev elektriske rokker som behandling af både gigt og hovedpine!), og gennem historien er der talrige eksempler på mere eller mindre succesfulde forsøg på at behandle smerter med elektrisk strøm [6].

Melzack & Walls gate control theory fra 1965 [7] leverede det første teoretiske fundament for brugen af elektriske impulser i smertebehandling, og de grundlæggende principper for det, der i dag kendes som rygmarvsstimulation (spinal cord stimulation (SCS)) [8] og perifer nervestimulation (PNS) [9] blev publiceret kort efter. De langsigtede kliniske erfaringer viste sig imidlertid skuffende, og først fra 1990'erne gjorde udvikling i udstyr, implantationsteknik og patientsektion, at området igen fik vind i sejlene.

Grundprincippet i invasiv neurostimulation til behandling af kroniske smerter er permanent implantation af en elektrode i umiddelbar relation til de nervestrukturer, der søges påvirket. Elektroden kobles typisk til en implanterbar pulsgenerator (IPG), der kan programmeres udefra via telemetri; ligheden med en gængs

pacemaker har givet ophav til den folkelige betegnelse »smertepacemaker«.

Et fællestræk ved behandlingerne er, at de alle indebærer ganske høje startomkostninger og kræver rutinerede operatører, samt at der hos mange patienter kræves ret tæt samarbejde og opfølgning varetaget af højtspecialiseret personale. Et generelt princip er af samme grund, at patienterne for at komme i betragtning til invasiv neuromodulationsbehandling dels skal lide af vedvarende smertetilstande med en intensitet, der medfører meget betydeligt nedsat livskvalitet, dels først skal have gennemgået behandling med relevant konventionel (herunder farmakologisk) behandling, uden at der er opnået tilfredsstillende smertelindring. Desuden skal patienterne kognitivt og psykologisk være i stand til at deltage i en relativt kompleks behandling, hvori en patientstyret fjernbetjening spiller en væsentlig rolle.

Grundig præoperativ vurdering af patienterne er central, og det samme gælder informationen til patienterne. For de fleste patienter, som bliver henvist til neuromodulation, findes der oftest ikke andre uafprøvede behandlingsalternativer, og de kan derfor have en tendens til på samme tid at nære overdrevne forventninger til behandlingens effekt og negligere risikoen for komplikationer.

Til gengæld er behandlingerne overordnet reversible (implantatet kan fjernes igen) og kun yderst sjældent behæftet med alvorlige komplikationer. De kan således i udvalgte tilfælde og på de rette indikationer udgøre et behandlingstilbud til en særdeles svært belastet patientgruppe, der ikke sufficent kan behandles på anden vis.

ORGANISATION AF OMRÅDET I DANMARK

Invasiv neuromodulation til behandling af kroniske smerter er i Danmark en højtspecialiseret funktion, der er omfattet af Sundhedsstyrelsens specialevejledninger [10] for anæstesiologi (pkt. 13) og neurokirurgi (pkt. 25). Jf. specialeplanen udføres behandlingerne på fire centre ved universitetshospitalerne i Aarhus (AUH), Odense (OUH), Aalborg (AAUH) og København (RH). Organiseringen af behandlingen (og i nogen grad den praktiske udførelse) varierer fra center til center.

De tre vstdanske centre deltager alle i et fælles register (Neurizon Neuromodulation Database [11]), der indeholder detaljerede data for procedurer, komplikationer og implantater samt en lang række parametre for behandlingseffekt.

International Neuromodulation Society [12] og det nordiske selskab herunder, Nordic Neuromodulation Society [13] er det samlende faglige selskab for både klinik og forskning, men derudover er der nationale og internationale interessegrupper i de forskellige selskaber for både neurokirurgi, anæstesiologi og smertebehandling.

BEHANDLINGSFORLØB

Patienter henvises til vurdering for behandling med neuromodulation fra både smerteklinikker, hospitalsafdelinger (typisk neurologi og ortopædkirurgi) og primærsektoren. Som udgangspunkt skal patienterne have været vurderet og behandlet på en smerteklinik for at sikre, at al relevant behandling er gennemprøvet. Henvisningen skal indeholde præcise oplysninger om patientens smertesyndrom (diagnose, tidspunkt for debut, årsag, symptomer og udbredning), nuværende og tidligere smertebehandling samt relevant komorbiditet.

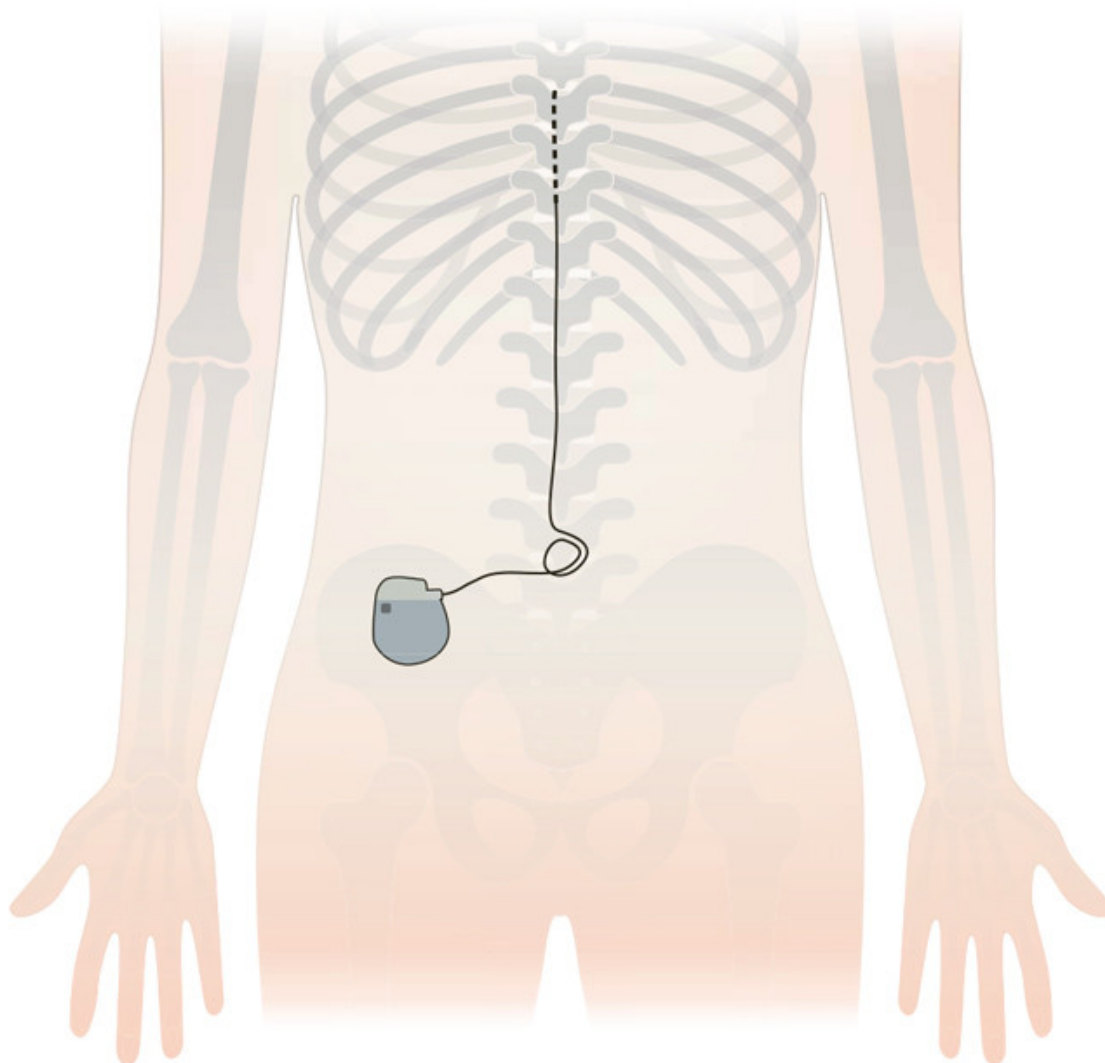
Hvis patienten vurderes som mulig kandidat til invasiv neuromodulationsbehandling, vil vedkommende blive indkaldt til forundersøgelse. Sygehistorien kortlægges, tidligere afprøvet behandling gennemgås, og patientens egnethed til invasiv neuromodulation vurderes. Efter forfatternes mening bør patienterne optimalt vurderes

tværfagligt, herunder have foretaget psykologisk vurdering ved en smertepsykolog, men dette er ikke muligt ved alle danske centre, ej heller ved forfatterens eget. Der er ingen officielle retningslinjer for patientselektionen, selv om man i to større konsensuspapirer har forsøgt at kompensere herfor, hhv. fra Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee [14] og fra en tværfaglig europæisk ekspertgruppe [15, 16].

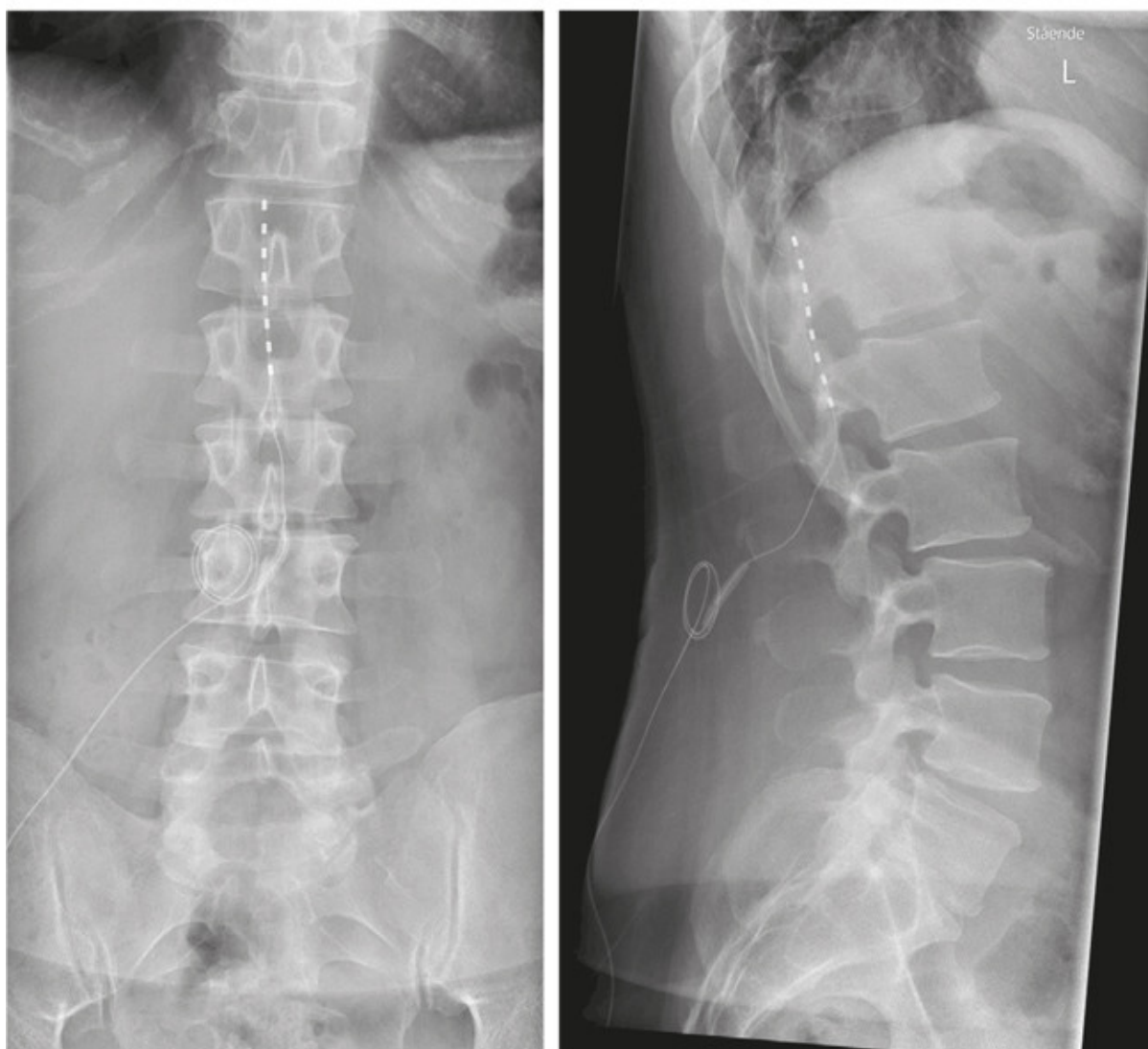
Rygmarvsstimulation

SCS er den mest udbredte invasive neuromodulationsbehandling for smerter, både i Danmark og globalt. Behandlingsprincippet er elektrisk stimulation af rygmarvens bagerste, hvide substans (bagstrengen) via 1-2 elektroder (i særlige tilfælde op til fire) permanent implanteret i epiduralrummet [17] (**Figur 1** og **Figur 2**).

FIGUR 1 Skematisk fremstilling af et komplet rygmarvsstimulationssystem med den aktive del af elektroden (otte kontakter) placeret lavt torakalt og en implanterbar pulsgenerator placeret subkutant i regio glutealis.



FIGUR 2 Røntgenbillede af en implanteret rygmarvsstimulationselektrode. Den aktive del af elektroden ses som otte røntgenfaste kontakter.



Elektroden implanteres typisk ved et mindre kirurgisk indgreb i sedation; i nogle tilfælde vælges en såkaldt pladeelektrode implanteret via en hemilaminektomi i generel anæstesi. Korrekt placeret skal elektrodens elektriske felt fremkalde en summende fornemmelse i det smertevoldende område, men nyere stimulationsparadigmer (burst og HF10) har vist, at selve den bevidste opfattelse af disse paræstesier ikke er en forudsætning for behandlingsresultatet [18].

Virkningsmekanismen er endnu ikke fuldt afklaret, men er formentlig både på segmentalt/spinalt og cerebralt niveau [19, 20].

I Danmark opereres i størrelsesordenen 100 nye patienter om året, hvilket er ret få sammenlignet med resten af Nordvesteuropa. En del af forklaringen er behandlingens betydelige ressourceforbrug, både til højtspecialiseret personale (en del patienter kræver ganske tæt opfølgning) og til selve implantatet (80.000-130.000 kr. for et fuldt

system).

Indikationerne er flere, men de primære er radikulære smerter (og i mindre grad lændesmerter) efter ryggkirurgi, complex regional pain syndrome (CRPS), perifere nerveskader (traume, kirurgi, amputation) og behandlingsrefraktær angina pectoris. Sekundære indikationer omfatter f.eks. plexus-/rodavulsioner, fantomsmerter, diabetisk polyneuropati, perifer vaskulær insufficiens m.fl.

Succesraten ved behandlingen varierer, afhængigt af på hvilken indikation den udføres (visse tilstande responderer bedre end andre), og hvilke succeskriterier der tages udgangspunkt i (fald i smertescore, patientrapporteret gavn af behandlingen, spørgeskemadata etc.). Som en tommelfingerregel oplever ca. to tredjedele af patienterne ved de primære indikationer en betydelig smertelindring; færre ved de sekundære indikationer [20]. I en større dansk opgørelse blev 16% af patienterne i en blandet kohorte af patienter med SCS permanent eksplanteret igen [21], hvilket svarer ganske godt til internationalt publicerede tal.

Komplikationerne omfatter lokal infektion, durapunktur, elektrodeskred og udstyrssvigt, i meget sjældne tilfælde nerve-/medullastraume, epiduralt hæmatom og infektion i centralnervesystemet. Desuden er ikke alt det tilgængelige udstyr til SCS MR-kompatibelt, hvilket kan begrænse eller forhindre patienternes adgang til MR-diagnostik.

Alle fire danske centre modtager henvisninger af patienter til SCS.

Dorsalrodsgangliestimulation

Dorsalrodsgangliestimulation (DRG), bygger på implantation af 1-4 små elektroder i umiddelbar nærhed af dorsalrodsganglier, men minder i øvrigt meget om SCS, også operationsteknisk. Behandlingen blev lanceret som et alternativ til SCS.

I en nyere opgørelse over danske erfaringer med DRG-stimulation blev det påvist, at mens behandlingen har god og vedvarende effekt hos en del patienter, har der været mange komplikationer med det tilgængelige udstyr. Man har for indeværende valgt at indstille nye implantationer med DRG på dansk jord [22].

Perifer nervestimulation

Perifer nervestimulation (PNS) er baseret på elektroder implanteret i umiddelbar kontakt til en specifik perifer nerve. Klassisk skal elektroden forbindes til en IPG, hvilket medfører begrænsninger i, hvilke nerver teknikken kan bruges på, men IPG-frie systemer er for nyligt blevet introduceret.

Teknikken kan bruges ved mononeuropatier, evt. med neurinomdannelse, herunder ved meralgia paresthetica (n. cutaneus femoris lateralis) [23].

For at opnå optimal placering bør elektroden placeres UL-vejledt og efter forudgående sikker identifikation af den involverede nerve ved specifik nerveblokade. Behandlingen varetages på AUH i tæt samarbejde med anæstesiaafdelingens eksperter i ultralyd.

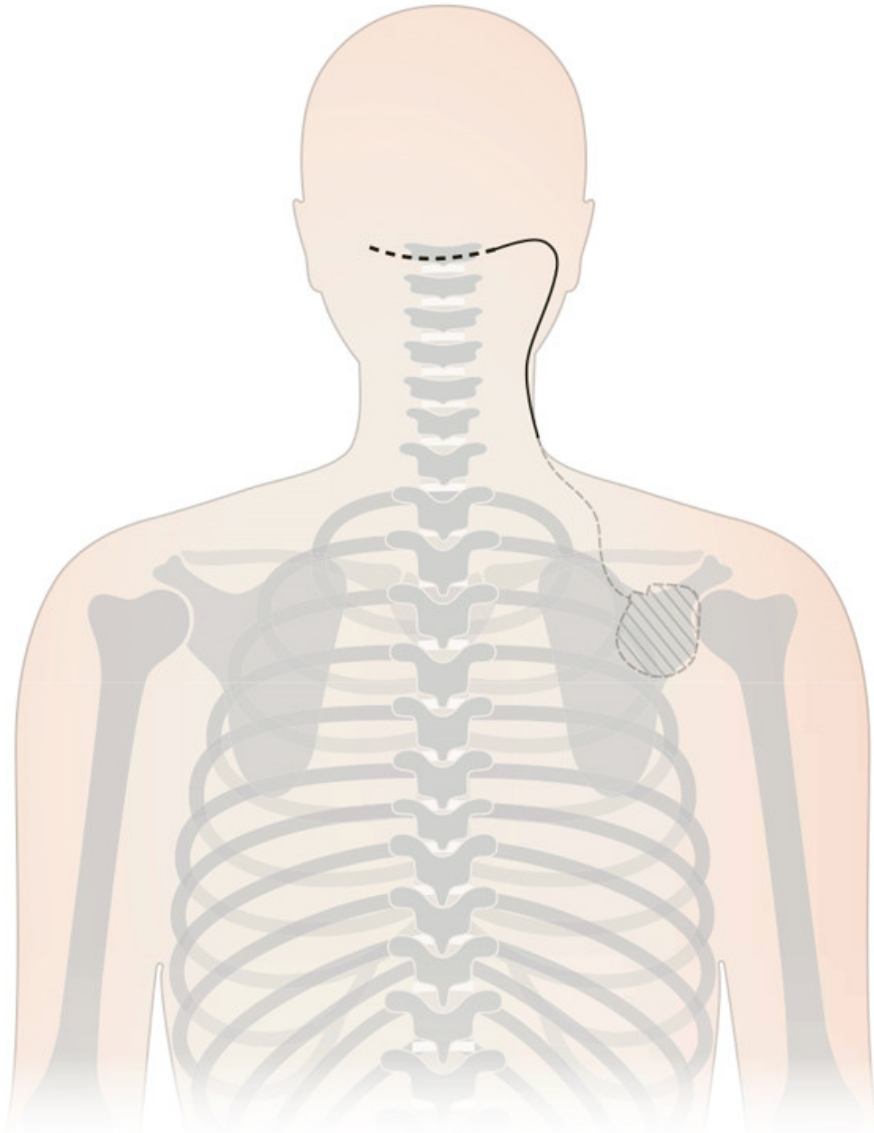
Occipitalnervestimulation

Hortons hovedpine (klyngehovedpine) er karakteriseret ved anfald af ekstremt intens, oftest unilateral hovedpine, der i de sværeste tilfælde kan være invaliderende og helt refraktær over for konventionelle behandlingstiltag. Occipitalnervestimulation (ONS) kan anvendes til behandling af svær Hortons hovedpine, hvor andre tiltag giver utilstrækkelig lindring [24].

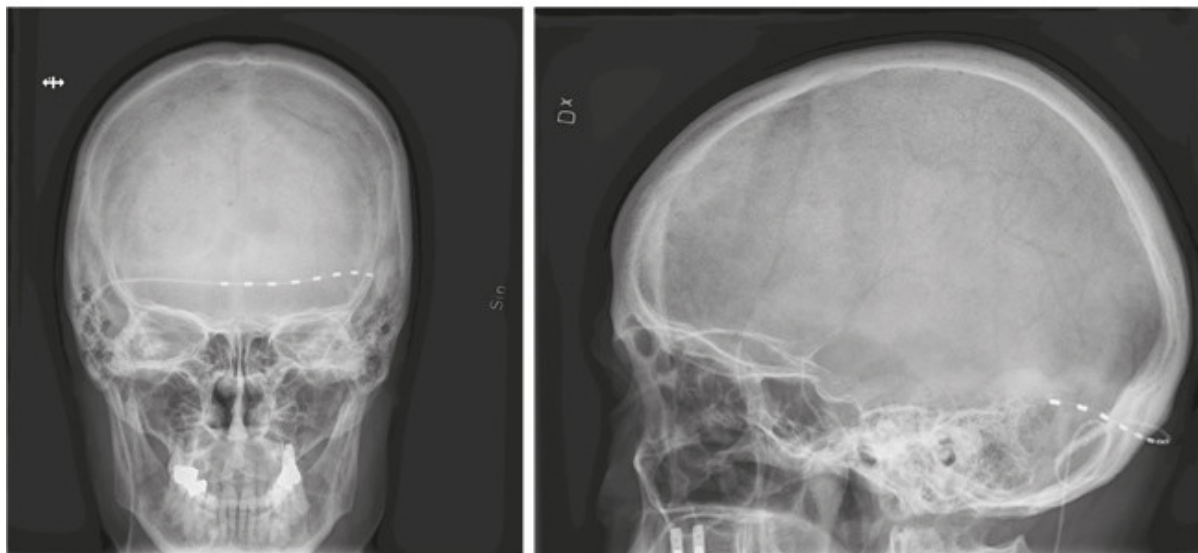
Behandlingen er en afart af PNS og bygger på 1-2 elektroder implanteret subkutant over nn. occipitalis major (Figur 3 og Figur 4). Virkningsmekanismen er ikke afklaret, men den mest udbredte hypotese er konvergens mellem disse nerver og autonome tråde til ganglion sphenopalatinum og ganglion trigeminale via centre i

hjernestammen.

FIGUR 3 Skematisk fremstilling af et komplet occipital-nervestimulationssystem med den aktive del af elektroden (otte kontakter) placeret i baghovedet og en implanterbar pulsgenerator placeret subkutant lige kaudalt for klaviklen.



FIGUR 4 Røntgenbillede af en implanteret occipitalnervestimulations-elektrode til behandling af venstresidig Hortons hovedpine. Den aktive del af elektroden ses som otte røntgenfaste kontakter.



Undersøgelser af behandlingens effekt på migræne har indtil nu været inkonklusive [25].

ONS-behandling foretages altovervejende på AUH.

Perifer nervefeltstimulation

Ved perifer nervefeltstimulation (PNfS) implanteres en eller flere elektroder i subcutis i det smertevoldende område, typisk på truncus. Behandlingen anvendes primært mod lænderygsmærter og i nogle tilfælde mod refraktær angina pectoris, og effekten medieres antageligvis ved påvirkning af uspecifikke kutane grene af sensoriske nerver.

Behandlingen foretages på OUH og på AAUH.

Forskning i dansk kontekst

Forskningen på området har fortrinsvis været centreret på AUH.

En vedvarende og helt central udfordring i neuromodulationsbehandling er patientsektionen. Der ofres i international sammenhæng megen opmærksomhed på at finde egnede prædiktorer for behandlingsudfaldet, og det store, systematiske datamateriale i Danmark er velegnet til at afprøve gængse hypoteser på området [26]. Samme datamateriale danner baggrund for et stort igangværende projekt om de samlede sundhedsøkonomiske forhold ved SCS-behandling i samarbejde med Region Midtjyllands DEFACTUM-enhed. Et projekt som samarbejde mellem neurokirurgisk og neurologisk afdeling pågår vedr. effekten af SCS specifikt på CRPS [21, 27], og et stort RCT om ONS-behandling af Hortons hovedpine som samarbejde mellem AUH og Dansk Hovedpinecenter, Glostrup-RH, er påbegyndt (ClinicalTrials: NCT05023460). Andre forskningsindsatser er rettet mod mekanismerne bag SCS (ClinicalTrials: NCT03386058), herunder sensoriske ændringer under SCS-behandling [28, 29] samt om sikkerheden ved SCS under graviditet [30].

KONKLUSION

Invasiv neuromodulation til kroniske smerter dækker en vifte af behandlinger med det fællestræk, at patienterne lider af invaliderende smertetilstande, der ikke lader sig behandle suffieient på anden vis.

Behandlingerne er sjældent behæftede med alvorlige komplikationer og giver i mange tilfælde signifikant smertelindring, men er ressourcekrævende og omkostningstunge.

Korrespondance *Kaare Meier*. E-mail: kaamei@rm.dk

Antaget 28. april 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 4. juli 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V01220035

SUMMARY

Invasive neuromodulation for chronic pain in Denmark

Kaare Meier, Andreas Nørgaard Glud & Jens Chr. Hedemann Sørensen
Ugeskr Læger 2022;184:V01220035

Chronic neuropathic pain is often very difficult to treat effectively and constitutes a significant burden on both the affected patients and society. Invasive neuromodulation, electrical stimulation of specific nerve structures with implanted electrodes, can be a viable treatment option for patients suffering from severe, chronic neuropathic pain where conventional treatment has not provided sufficient pain relief. Careful patient selection is vital. This paper provides an overview of the treatment field in Denmark.

REFERENCER

1. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.
2. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17002.
3. Afdækning af smerteområdet. Sundhedsstyrelsen, 2020.
4. Gustavsson A, Björkman J, Lungcrantz C et al. Socio-economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain – register data of 840,000 Swedish patients. *Eur J Pain.* 2012;16(2):289-99.
5. Meier K, Enggaard TP, Sørensen JC. Interventionel 2: neuromodulation. I: Werner MU, Finnerup NB, Arendt-Nielsen L, red. *Smerter*. FADL's Forlag, 2019:588-600.
6. Kane K, Taub A. A history of local electrical analgesia. *Pain.* 1975;1(2):125-138.
7. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965;150(699):971-979.
8. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg.* 1967;46(4):489-491.
9. Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science.* 1967;155(758):108-109.
10. Gældende specialeplan. Sundhedsstyrelsen, 2017. <https://www.sst.dk/da/viden/specialeplanlaegning/gaeldende-specialeplan> (1. jan 2022).
11. Meier K, Nikolajsen L, Flink M et al. The Aarhus Neuromodulation Database. *Neuromodulation.* 2013;16(6):506-13.
12. International Neuromodulation Society. <https://www.neuromodulation.com/>.
13. Nordic Neuromodulation Society. <https://nordicneuro.org/> (1. jan 2022).

14. Deer TR, Mekhail N, Provenzano D et al. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation*. 2014;17(6):515-50.
15. Thomson S, Huygen F, Prangnell S et al. Appropriate referral and selection of patients with chronic pain for spinal cord stimulation: European consensus recommendations and e-health tool. *Eur J Pain* 2020;24(6):1169-1181.
16. Appropriate referral and selection for Spinal Cord Stimulation in patients with chronic pain. <https://scstool.org/en> (1. jan 2022).
17. Meier K. Spinal cord stimulation: background and clinical application. *Scand J Pain*. 2014;5(3):175-181.
18. Lempka SF, Patil PG. Innovations in spinal cord stimulation for pain. *Curr Opin Biomed Eng*. 2018;8:51-60.
19. Caylor J, Reddy R, Yin S et al. Spinal cord stimulation in chronic pain: evidence and theory for mechanisms of action. *Bioelectron Med*. 2019;5:12.
20. Joosten EA, Franken G. Spinal cord stimulation in chronic neuropathic pain: mechanisms of action, new locations, new paradigms. *Pain*. 2020;161 Suppl 1(1):S104-S113.
21. Poulsen DM, Nikolajsen L, Blichfeldt-Eckhardt MR et al. Comparison of spinal cord stimulation outcomes between preoperative opioid users and nonusers: a cohort study of 467 patients. *Neuromodulation*. 2022;S1094-7159(22)00556-6.
22. Horan M, Jacobsen AH, Scherer C et al. Complications and effects of dorsal root ganglion stimulation in the treatment of chronic neuropathic pain: a nationwide cohort study in Denmark. *Neuromodulation*. 2021;24(4):729-737.
23. Deer TR, Esposito MF, McRoberts WP et al. A systematic literature review of peripheral nerve stimulation therapies for the treatment of pain. *Pain Med*. 2020;21(8):1590-1603.
24. Wilbrink LA, de Coo IF, Doesborg PGG et al. Safety and efficacy of occipital nerve stimulation for attack prevention in medically intractable chronic cluster headache (ICON): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, electrical dose-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):515-525.
25. Chen YF, Bramley G, Unwin G et al. Occipital nerve stimulation for chronic migraine – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0116786.
26. Poulsen DM, Sørensen JCH, Blichfeldt-Eckhardt MR et al. Pain catastrophizing does not predict spinal cord stimulation outcomes: a cohort study of 259 patients with long-term follow-up. *Neuromodulation*. 2021;24(1):76-85.
27. Eriksen LE, Terkelsen AJ, Blichfeldt-Eckhardt MR et al. Spinal cord stimulation in severe cases of complex regional pain syndrome: a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Eur J Pain*. 2021;25(10):2212-2225.
28. Meier K, Nikolajsen L, Sørensen JC et al. Effect of spinal cord stimulation on sensory characteristics: a randomized, blinded crossover study. *Clin J Pain*. 2015;31(5):384-92.
29. Bordeleau M, Cottin SC, Meier K et al. Effects of tonic spinal cord stimulation on sensory perception in chronic pain patients: a systematic review. *Neuromodulation*. 2019;22(2):149-162.
30. Meier K, Glavind J, Milidou I et al. Burst spinal cord stimulation in pregnancy: first clinical experiences. *Neuromodulation*, 2022 (antaget).