

HALO-RYHMÄ:

MIKA PAAVOLA

LT, ortopedian ja traumatologian erikoislääkäri
HYKS, Töölön sairaala, kirurgian klinikka
mika.paavola@hus.fi

MAIJA HAANPÄÄ

LT, ylilääkäri
Kuntoutus ORTON kipukonsultti
HYKS, Töölön sairaala, neurokirurgian klinikka

MINNA KÄRKKÄINEN

LL
Stakes, Finohta

ESA-PEKKA PÄLVIMÄKI

LT, neurokirurgian erikoislääkäri
HYKS, Töölön sairaala, neurokirurgian klinikka

MARJA BLOM

professori
Helsingin yliopisto ja THL/Finohta

ANTTI MALMIVAARA

dosentti, ylilääkäri
THL/Finohta



Selkäydistimulaatio vaikean neuropaattisen kivun ja monimuotoisen paikallisen kipuoireyhtymän hoidossa

- Järjestelmällisen katsauksen perusteella selkäydistimulaatio näyttää lievittävän hyvin neuropaattista kipua ja monimuotoista paikallista kipuoireyhtymää (CRPS) lyhyellä ja keskipitkällä seurantavälillä.
- Komplikaatiot ja revisiot ovat tavallisia, mutta vakavia haittoja ei ole kuvattu.
- Selkäydistimulaatio on kallis hoito, etenkin ensimmäisen hoitovuoden aikana. Tämän katsauksen perusteella ei ole mahdollista arvioida, kuinka paljon terveyspalvelujen käytön väheneminen ja toimintakyvyn kohentuminen kompensoivat kustannuksia seuraavina vuosina.
- Huolellinen potilaiden valinta, pitkien viiveiden välttäminen ja laaja kokemus ovat onnistuneen hoidon edellytyksiä, samoin kuin hyvä selkäydistimulaattorihoidon ja muiden hoitovaihtoehtojen osaaminen.

Neuropaattinen kipu tarkoittaa uuden määritelmän mukaan kiputilaa, jonka syynä on vaurio tai tauti somatosensorisessa järjestelmässä (1,2). Neuropaattinen kipu on yleinen vaiva, ja se aiheuttaa kärsimystä ja heikentää toimintakykyä ja elämänlaatua. Alle puolet potilaista saa nykyisillä lääkkeillä hyvän kivunlievityksen eli kipu vähenee vähintään puoleen alkuperäisestä (3). Yleisin neuropaattinen kipu on lanneselästä alaraajaan säteilevä hermojuurikipu; sitä on kolmasosalla yli 3 kuukautta kestävästä lanneselkävivusta kärsivistä potilaista (4). Selkä- ja alaraajakipu, joka uusiutuu tai jatkuu teknisesti ja anatomisesti asianmukaisen selkäleikkauksen jälkeen (failed back surgery syndrome, FBSS) (5), sisältää oireyhtymänä usein sekä paikallisen nosiseptiivisen lanneselkävivun että neuropaattisen alaraajaan säteilevän kivun.

Monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä (complex regional pain syndrome, CRPS) on vaikea kiputila, jossa on sensorisia, motorisia ja autonomisen hermoston oireita ja löydöksiä yhdessä kehon osassa, yleensä raajassa (6,7). CRPS I:ssä (aiemmalta nimeltään sympaattinen refleksidystrofia) ei ole todettu hermovauriota, kun taas CRPS II:ssä (aiemmalta nimeltään kausalgia) on todettu ääreishermovaurio. CRPS:n hoidon kulmakiviä ovat

riittävä kivunlievitys ja toimintakykyä parantava harjoittelu. Näyttö lääkehoidon tehosta on niukka (8).

Selkäydistimulaatiota on käytetty kivun lievitykseen 1960-luvulta lähtien - Suomessa 1970-luvulta - mutta sen vaikutusmekanismeja ei edelleenkaan tunneta tarkasti (9). Suomessa neurostimulaattorin tärkeimmät käyttöaiheet ovat neuropaattinen kipu (kuten ääreishermovamman jälkeinen kipu, hermojuurivaurion aiheuttama kipu) ja monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä. Selkäleikkauksen jälkeisen FBSS-oireyhtymän hoidossa neurostimulaattoria käytetään vain silloin, kun radikulaarinen kipu on dominoiva komponentti. Muualla maailmassa neurostimulaattoria käytetään myös sellaisille sepevaltimotautipotilaille, joille ei voida tehdä leikkausta tai pallolaajennusta (10), samoin kuin alaraajan valtimonkovettumistaudin aiheuttaman kriittisen iskemian hoidossa (11), mutta Suomessa stimulaattoreita ei ole juurikaan asennettu sepevaltimotaudin hoidoksi. Selkäydistimulaattori on suhteellisen kallis, invasiivinen ja teknisesti vaativa hoito. Sen käyttöä ovat lisänneet laitteiston kehitys ja käyttöaiheiden tarkentuminen seurantatutkimusten ja kansainvälisten suositusten myötä (12,13).

Kirjallisuutta

- 1 Treede R, Jensen T, Campbell J ym. Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology* 2008;70:1630–5.
- 2 Haanpää M, Soinila S. Neuroopaattisen kivun diagnostiikka tarkentuu. *Suom Lääkäril* 2008;63:2900–3.
- 3 Attal N, Cruccu G, Haanpää M ym. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153–69.
- 4 Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911–20.
- 5 Taylor R. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain / failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:S13–S19.
- 6 Merskey H, Bogduk N. Task force on taxonomy of the International Association for the Study of Pain: Classification of chronic pain. Description of pain syndromes and definitions of pain terms. IASP Press 1994;40–3, 212.
- 7 Baron R, Jänig W. Complex regional pain syndromes – how do we escape the diagnostic trap? *Lancet* 2004;364:1739–41.
- 8 Rowbotham MC. Pharmacological management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006;22:425–9.
- 9 Leinonen N, Haanpää M, Pohjola J ym. Selkäydinstimulaatio – vaikean neuroopaattisen kivun hoitovaihtoehto. *Suom Lääkäril* 2004;59:2233–9.
- 10 Eddicks S, Maier-Hauff K, Schenk M ym. Thoracic spinal cord stimulation improves functional status and relieves symptoms in patients with refractory angina pectoris: the first placebo-controlled study. *Heart* 2007;93:585–90.
- 11 Ubink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Sys Rev*. 2005 Jul;13(3):CD004001.
- 12 Gybels J, Erdine S, Maeyaert J ym. Neuromodulation of pain. *Eur J Pain* 1998;2:203–9.
- 13 Cruccu G, Aziz L, Garcia-Larrea L ym. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;14:952–70.
- 14 Garcia-Perez M, Badenes R, Garcia-March G, Bordes V, Belda F. Epidural anesthesia for laminectomy lead placement in spinal cord stimulation. *Anesth Analg* 2007;105:1458–61. http://www.terveysportti.fi/terveysportti/ekirjat_koti?p_db=hpt
- 15 Van Tulder M, Furlan A, Bombardier C ym. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane collaboration back review group. *Spine* 2003;28:1290–9.
- 16 Borghouts J, Koes W, Bouter L. The clinical course and prognostic factors of non-specific neck pain: a systematic review. *Pain* 1998;77:1–13.
- 17 Forouzanfar T, Kemler MA, Weber WE ym. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome: cervical and lumbar devices are comparably effective. *Br J Anaesth* 2004;92:348–53.

Terveysteknologian kuvaus

Selkäydinstimulaatio annetaan pulssigeneraattorista elektrodien välityksellä. Elektrodit asennetaan epiduraalitalaan siten, että stimulaatio kohdistuu kivun vastinalueelle selkäytimen (kuvat 1, 2A ja 2B). Johdot, joissa on stimulaatioelektrodit, asennetaan joko perkutaanisesti paikallispuudutuksessa (katetrityyppiiset elektrodit) tai laminotomiateitse, jolloin tarvitaan yleisanestesiaa tai epiduraalipuudutusta (laattamaiset elektrodit) (14). Elektrodien sijainti varmistetaan läpivalaisulla. Johtojen määrä ja tyyppi (unipolaarinen, bipolaarinen tai multipolaarinen) ja stimulaatioparametrit (amplitudi, pulssin leveys, stimuloitavien elektrodien valinta) vaihtelevat sen mukaan, mitä hermojuuria stimuloidaan ja miten kovaa kipu on.

Stimulaatioenergia saadaan implantoitavasta pulssigeneraattorista. Siinä on tietokoneohjattu telemetrijärjestelmä, jonka avulla stimulaattoria voidaan säätää ohjelmointilaitteella ihon läpi. Ennen generaattorin asentamista tehdään päivistä viikkoihin kestävä kestimulaatio ulkoista virtälähdettä käyttäen. Jos stimulaatioparestesiat peittävät kipualueen ja stimulaatiolla saadaan vähintään 50 %:n kivunlievitys, generaattori asennetaan subkutaanitalaan. Potilas aktivoi ja säätää stimulaattoria kaukosäätimen avulla. Implantoitava pulssigeneraattori kestää vuosia, se voidaan vaihtaa ja viime vuosina markkinoille on tullut myös ladattavia laitteita.

Suomalainen ohjeistus ja käytäntö

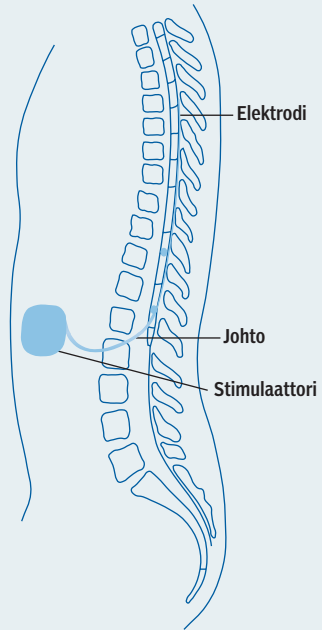
Suomessa selkäydinstimulaatio on keskittynyt pääasiassa yliopistosairaaloiden neurokirurgian klinikoihin ja kipupoliklinikoiden anestesiologiisiin yksikköihin. Pääasialliset käyttöaiheet ovat neuroopaattinen kipu ja CRPS I. Selkäydinstimulaatiosta on julkaistu Lääkärilehdessä katsausartikkeli ja analyysi HYKS:n neurokirurgian klinikan potilaista (9). Hoitokäytännöt Suomessa noudattavat pääsääntöisesti eurooppalaista hoitosuosittelusta (12). Selkäydinstimulaatio kuuluu hoitotakuun piiriin (15).

Arviointitutkimuksen menetelmät

Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida epiduraalisen selkäydinstimulaation vaikuttavuutta

KUVA 1.

Neurostimulaattorin ja elektrodin sijainti (9).

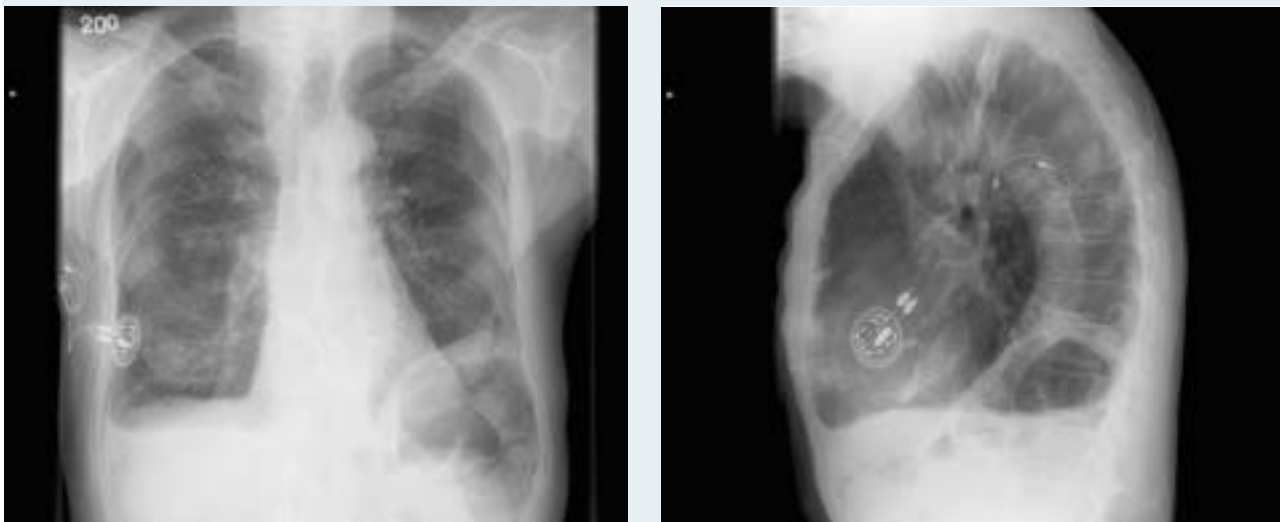


ja turvallisuutta neuroopaattisen kivun ja CRPS I:n hoidossa. Tutkimuksissa, joissa oli useita stimulaatiohoidon aiheita, vähintään 80 %:lla potilaista piti olla neuroopaattinen kipu tai CRPS I. Myös nosiseptiivisen ja neuroopaattisen kivun yhdistelmä (esim. FBSS) hyväksyttiin, jos neuroopaattinen kipu oli raportoitu erikseen.

Mukaan otettiin ilman kielirajoituksia satunnaistetut vertailututkimukset ja prospektiiviset seuranta-tutkimukset, joissa on vähintään 20 potilasta ja seuranta-aika on vähintään 6 kuukautta. Vertailututkimuksissa selkäydinstimulaatiota verrattiin valestimulaatioon tai muuhun hyväksytyyn hoitoon (esim. lääkehoito, kuntoutus, kirurgia). Tulosuuttajat olivat kivunlievitys, toimintakyky, sairauden aiheuttama haitta ja elämänlaatu.

Kirjallisuushaku tehtiin Medlinesta (1966 – marraskuu 2007) ja Cochrane-tietokannoista (3. neljännes 2007). Lisäksi käytiin läpi tietokannoista löytyneiden artikkeleiden kirjallisuusuutteet.

KUVA 2A JA B.

Keuhkojen röntgenkuva potilaasta, jolle on asetettu neurostimulaattori.

- 19 Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M ym. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343:618–24.
- 20 Kemler M, Furnee C. Economic evaluation of spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 2002;59:1203–9.
- 21 Kemler MA, De Vet HC, Barendse GA ym. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol* 2004;55:13–8.
- 22 Kemler, MA, de Vet HCW, Barendse GAM tm. Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy – five-year follow-up. *N Engl J Med* 2006;354:2394–6.
- 23 Harke H, Gredenkort P, Ladleif HU, Rahman S. Spinal cord stimulation in sympathetically maintained complex regional pain syndrome type I with severe disability. A prospective clinical study. *Eur J Pain* 2005;9:363–73.
- 24 Rainov NG, Heidecke V, Burkert W. Short test-period spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome. *Minim Invas Neurosurg* 1996;39:41–4.
- 25 Rütten S, Komp M, Godolias G. Spinal-Cord-Stimulation (SCS) mittels 8-poligem Elektroden und Doppel-elektroden-System als minimalinvasive Therapie beim Postdiskotomie- und Postfusionssyndrom – Prospektive Studienergebnisse von 34 Patienten. *Z Orthop* 2002;140:626–31.
- 26 Blond S, Buisset N, Dam Hieu P ym. [Cost-benefit evaluation of spinal cord stimulation treatment for failed-back surgery syndrome patients]. [French]. *Neuro-Chirurgie* 2004;50:443–53.

Kaksi tutkijaa valitsi toisistaan riippumatta artikkelit otsikoiden ja abstraktien perusteella. Mahdollisesti relevantit artikkelit tilattiin ja tarkistettiin täydellisinä alkuperäisjulkaisuina, ja lopullinen tiedonlähteiden valinta tehtiin koko työryhmän konsensusena. Artikkelin kirjoittajia tai julkaisufoorumia ei sokkoutettu valintaprosessin aikana. Saman tutkimuksen erillisten raporttien tulokset yhdistettiin.

Tiedon keräys ja analysointi

Kaksi tutkijaa arvioi tutkimusten laadun toisistaan riippumatta. Tulokset selvitettiin keskustelemalla. Satunnaistettujen vertailututkimusten laatu arvioitiin van Tulderin kriteereitä käyttäen (16) (Liitetaulukko 1 artikkelin pdf-versiossa, www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 13/2009), ja prospektiiviset seurantatutkimukset arvioitiin modifioituja Borg-houtsin kriteerejä käyttäen (17) (Liitetaulukko 2 artikkelin pdf-versiossa, www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 13/2009). Satunnaistettujen tutkimusten laatu oli varsin hyvä. Seurantatutkimusten tulosten luotettavuutta ja sovellettavuuden arviointia heikentävät erityisesti puutteellinen sisäänotto- ja poissulkukriteerien kuvaus, tutkimusaineistojen pieni koko ja potilaskato.

Kaksi tutkijaa kokosi perustiedot ja tulokset (taulukot 1 ja 2) ennalta suunnitelluille tiedonkeräyspohjille. Toinen tutkijapari tarkasti kerätyt tiedot. Jos samasta tutkimuksesta oli useita julkaisuja, eri artikkeleiden tulokset yhdistettiin. Tiedon synteesi on kuvaileva.

Tulokset

Tietokantahaulla löytyi 266 mahdollisesti relevanttia alkuperäisartikkelia. Lopulliseen analyysiin hyväksyttiin 18 artikkelia, joissa oli raportoitu kolmen satunnaistetun vertailuvan tutkimuksen ja kymmenen havainnoivan seurantatutkimuksen tulokset (kuvio 1). Tutkimukset oli tehty Hollannissa (18–22), Saksassa (23,24,25), Ranskassa (26), Yhdysvalloissa (27–32), Italiassa (33,34) sekä kansainvälisenä monikeskustutkimuksena (35). Lista tämän tutkimuksen ulkopuolelle jätetyistä tietokantahaun artikkeleista on saatavissa kirjoittajilta.

Kolmessa tutkimuksessa selkäydistimulaatiohoidon aiheena oli CRPS I (potilaita yhteensä 119) ja kuudessa tutkimuksessa FBSS (potilaita yhteensä 296). Neljässä tutkimuksessa kyseessä oli seka-aineisto (yhteensä 377). Kaikki CRPS I -potilaat täyttivät oireyhtymän diagnostiset kriteerit, ja heidän kipunsa oli jatkunut vuosia. Kaikille FBSS-potilaille

oli tehty vähintään yksi selkäleikkaus, ja heillä oli krooninen alaraajaan säteilevä kipu ilman paikallista selkäkipua tai paikallisen selkäkipuvun lisäksi. Seka-aineistoissa useimmilla potilailla oli neuropaattinen kipu, mutta mukana oli myös joitakin iskeemisestä alaraajakivusta kärsiviä potilailta sekä potilaita, joiden kiputila ei ole perinteinen selkäydistimulaation aihe (esim. kokkydynia, artroosi, krooninen polvikipu, araknoidiitti, välilevyrappeuma ja etiologialtaan epäselvä krooninen kipu). Yhdessä satunnaistetussa vertailevassa tutkimuksessa selkäydistimulaation ja fysioterapian yhdistelmää oli verrattu pelkkään fysio-

terapiaan CRSP I:n hoidossa (19,20,21,22). Kahdessa satunnaistetussa vertailevassa tutkimuksessa selkäydistimulaatiota oli verrattu perinteiseen konservatiiviseen hoitoon (35) ja perinteiseen selkäkirurgiaan (31).

Elektrodin asettamisessa selkäydistimulaatioon oli käytetty kahdeksassa tutkimuksessa yksinomaan perkutaanista tekniikkaa, yhdessä yksinomaan kirurgista tekniikkaa, kolmessa käytettiin molempia tekniikoita, ja yhdessä tutkimuksessa ei käytettyä tekniikkaa ilmoitettu. Julkaisujen mukaan 536 potilasta sai elektrodin perkutaaniteitse, 104 potilasta kirurgisesti, ja lopuista menetelmä ei käy ilmi.

CRPS I

Satunnaistetussa vertailevassa tutkimuksessa selkäydistimulaatio lievitti CRPS I:n kipua tehokkaasti lyhyellä ja keskipitkällä (mediaani 2 vuotta) seurantavälillä (taulukko 2), mutta ero pelkällä fysioterapialla saatuun tulokseen ei ollut enää tilastollisesti merkitsevää viiden vuoden seurannassa. Havainnoivien tutkimusten tulokset tukevat tätä selkäydistimulaation hyvin kipua lievittävää tehoa lyhyen ja keskipitkän ajan seurannassa. Satunnaistetun vertailevan tutkimuksen ja prospektiivisten seurantatutkimusten mukaan selkäydistimulaatio kohensi elämänlaatua, mutta koettua toimintakykyä ei arvioitu. Havainnoivassa tutkimuksessa subjektiivisen toimintakyvyn paranemisessa oli viitteellinen suotuisa näyttö, mutta luotettavasti päätelmiä ei voi tehdä heterogeenisten arviointimenetelmien vuoksi.

FBSS

Kahdessa satunnaistetussa vertailevassa tutkimuksessa selkäydistimulaatio lievitti radikaalarista kipua sekä lyhyellä että keskipitkällä seurantavälillä FBSS-potilailla. Kuten oletettiin, selkäydistimulaatio ei vaikuttanut paikalliseen lanneselkäkipuun. Kontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin lievä, mutta kliinisesti merkittävä koetun haitan väheneminen, ja havainnoivat seurantatutkimukset tukivat tätä tulosta. Selkäydistimulaation vaikutus FBSS-potilaiden elämänlaatuun jäi epäselväksi.

Seka-aineistot

Seka-aineistoista tehtyjen neljän prospektiivisen seurantatutkimuksen laatu oli heikko, ei-

KUVIO 1.

Tutkimusten valinta järjestelmälliseen katsaukseen.

Mukaanottokriteerit

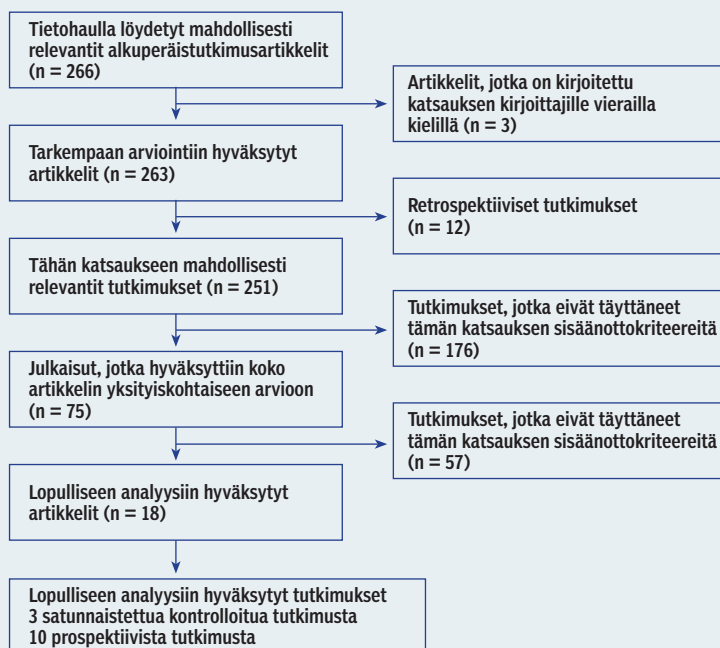
Potilaat: neuropaattinen kipu tai CRPS (vähintään 80 %:lla potilaista, jos hoidon aiheita useita)

Interventio: epiduraalinen selkäydistimulaatio

Vertailuhoito (satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa): valesstimulaatio, muu hyväksytty hoito (esim. lääkehoito, kuntoutus, kirurgia)

Päätetapahtuma: kivun lievitys

Tutkimusasetelma: satunnaistettu kontrolloitu tutkimus tai prospektiivinen seurantatutkimus, vähintään 20 potilasta, seuranta-aika vähintään 6 kuukautta, seuranta-ajat yhtenäiset, ensisijaisen tulomuuttujan lähtötaso raportoitu



TAULUKKO 1.

Potilasaineistojen kuvaus selkäydinstimulaation aiheen mukaan ryhmiteltynä: CRPS I, FBSS ja seka-aineistot.

Tutkimus (viite)	Asetelma	Potilaita	Seuranta-aika	Seurannasta pudonneet
CRPS I				
Kemler 2000, 2002, 2003, 2006, Hollanti (19–22)	Kontrolloitu, vertailuhoito fysioterapia	54	6 kk, 12 kk, 24 kk ja 5 v	0 % (6 kk), 19 % (5 vuotta)
Forouzanfar 2004, Hollanti (18)	Prospektiivinen, ei kontrolliryhmää	36	24 kk	14 %
Harke 2005, Saksa (23)	Prospektiivinen, ei kontrolliryhmää	29	35,6 ± 21 kk, 12 kk:n tulokset kaikista potilaista	0 % (12 kk)
FBSS				
Ohnmeiss 1996, USA (32)	Prospektiivinen, ei kontrolliryhmää	40	24 kk	20 %
Rainov 1996, Saksa (24)	Prospektiivinen, ei kontrolliryhmää	29	24 kk	0 %
Rütten 2002, Saksa (25)	Prospektiivinen, ei kontrolliryhmää	34	24 kk	0 %
Blond 2004, Ranska (26)	Prospektiivinen, ei kontrolliryhmää	43	24 kk	Ei mainittu kivun lievittymisen arvioinnissa, sosiaalisessa ja ammatillisessa arvioinnissa 30 %, komplikaatioiden ja haittavaikutusten arvioinnissa 16 %
North 2005, USA (39)	Kontrolloitu, vertailuhoito selän kirurginen hoito	50	24 kk	10 %
Kumar 2007, Kanada (35)	Kontrolloitu, vertailuhoito perinteinen konservatiivinen hoito	100	6 kk (vaikuttavuusarvio), 12 kk (haittavaikutusarvio)	Kivun lievittymisen arvioinnissa 7 % (6 kk), komplikaatioiden ja haittavaikutusten arvioinnissa 12 % (12 kk)
SEKA-AINEISTOT				
Burchiel 1996, USA (30) ¹	Prospektiivinen, ei kontrolliryhmää	FBSS 45 CRPS I 7 Perifeerinen hermovamma tai muu neuropaattinen kipu 7 Sekalaiset 11	12 kk	61,5 %
Aló 1998, 1999, 2002, USA (27–29)	Prospektiivinen, ei kontrolliryhmää	FBSS 36 CRPS I 22 Radikulopatia 17 Sekalaiset 5	48 kk	22,5 %
Bonezzi 2000, Italia (34)	Prospektiivinen, ei kontrolliryhmää	Neuropaattinen kipu 33 Sekakipu 4	12 kk	0 %
Allegri 2004, Italia (33)	Prospektiivinen, ei kontrolliryhmää	Neuropaattinen kipu 113 FBSS 29 Valtimonkovettumistauti 28	12 kk	Ei mainittu
¹ Vain potilaat, jotka pysyivät seurannassa (n = 70)				

TAULUKKO 2.

Selkäydinstimulaattorihoiton vaikutukset ja haittavaikutukset. H = hoitoryhmä, K = vertailuryhmä, VAS = Visual Analogue Scale, EQ-5D = Euroqol 5D (elämänlaatuarviointi), PDI = Pain Disability Index (itse arvioitu toimintakyky), SIP = Sickness Impact Profile (itse arvioitu toimintakyky), Oswestry = Oswestry Disability Questionnaire (itse arvioitu selkäsairauden aiheuttama haitta), SF-36 = SF-36 Health Survey (elämänlaatuarviointi).

Tutkimus (viite)	Päättulosmuuttuja	Muut tulosmuuttajat
CRPS I		
Kemler 2000, 2002, 2003, 2006, Hollanti (19–22)	Kipu (VAS) 6 kk: H 7,1 → 4,7, K 6,7 → 6,9; p < 0,001 Kipu (VAS) 60 kk: H 7,1 → 5,0, K 6,7 → 5,9; p = 0,25	Potilaan arvio "huomattavasti parempi" 24 kk: H 63 %, K 0 %; p = 0,001 EQ-5D 12 kk: H 0,21 → 0,43, K 0,19 → 0,22; p = 0,004
Forouzanfar 2004, Hollanti (18)	Kipu (VAS) 24 kk: kaularankaryhmä 7,0 → 3,9; p < 0,001 lannerankaryhmä 7,6 → 4,2; p < 0,001	EQ-5D sosiaalinen: kaularankaryhmä 0,3 → 0,5, lannerankaryhmä 0,2 → 0,4, p-arvoa ei mainittu EQ-5D henkilökohtainen: kaularankaryhmä 48,1 → 54,4, lannerankaryhmä 45,1 → 52,6, p < 0,02
Harke 2005, Saksa (23)	Syvä kipu (VAS) 12 kk: 9,0 → 1,7, p-arvoa ei mainittu Allodynia (VAS) 12 kk: 7,2 → 0,03, p-arvoa ei mainittu	PDI 12 kk: aktiviteetit perhepiirissä, virkistys, sosiaaliset aktiviteetit, työ, seksi, itsen hoito ja elämänhallinta kohentuivat, p < 0,01 Palannut työhön 35,6 ± 21 kk: 20/29 potilasta (69 %)
FBSS		
Ohnmeiss 1996, USA (32)	Kipu (VAS) 24 kk: alaraajakipu 7,38 → 6,27 (p = 0,05), selkäkipu 5,35 → 5,70, kipu kävellessä 7,31 → 6,40 (p = 0,05), kipu istuessa 6,59 → 6,19, yökipu 7,15 → 6,65	SIP 24 kk: fyysinen 24,30 → 20,13, p < 0,05; psyykinen 20,46 → 16,76, p < 0,05; muu 34,00 → 29,78, p < 0,05; yleinen 25,63 → 21,60, p < 0,05
Rainov 1996, Saksa (24)	Kipu 24 kk, kivunlievitys vähintään 50 %: 25/29 potilasta (kivun numeerisia arvoja ei annettu) Kipu kävellessä (sanallinen arvio): parempi 22 (76 %) ja muuttumaton 7 (24 %) Kipu nukkuessa (sanallinen arvio): parempi 13 (45 %), muuttumaton 15 (52 %), huonompi 1 (3 %)	
Rütten 2002, Saksa (25)	Kipu (VAS) 24 kk: 8,8 → 3,8, p-arvoa ei mainittu	PDI 24 kk: 43 → 28; Oswestry: 81 → 36; SF-36 parani; p-arvoja ei mainittu
Blond 2004, Ranska (26)	Kipu (VAS) 24 kk: 7,99 → 3,90, p < 0,01 Radikulaarinen kipu 7,76 → 3,07, p < 0,01 selkäkipu 6,26 → 4,29, p-arvoa ei mainittu	Oswestry 24 kk: 54,8 → 33,3, p < 0,01 Työssä 24 kk: 2/43 potilasta (5 %) → 7/30 potilasta (23 %)
North 2005, USA (39)	Ryhmää vaihtaneiden osuus: 54 % selkäkirurgisen ryhmän potilaista vaihtoi neurostimulaattoriin ja 21 % neurostimulaattoriin potilaista vaihtoi selkäkirurgiseen ryhmään, p = 0,02	Kivun helpottuminen (VAS) 24 kk: vähintään 50 %:n kivunlievitys 47 %:lla neurostimulaattoriin potilaista ja 12 %:lla selkäkirurgisen ryhmän potilaista, p < 0,01
Kumar 2007, Kanada (35)	Sellaisten potilaiden osuus, joilla kipu lievenyi vähintään 50 % 24 kk: H 48 % ja K 9 %, p < 0,001 Alaraajakipu (VAS) 6 kk: H 7,6 → 4,0 ja K 7,3 → 6,7, p < 0,0001	Selkäkipu (VAS) 6 kk: H 55 → 41, K 45 → 52, p = 0,008 SF-36: parantunut seitsemässä osa-alueessa kahdeksasta, p < 0,02 Oswestry: H 57 → 45, K 55 → 56, p < 0,001 Palannut työhön: H 4 potilasta, K 1 potilas; NS
SEKA-AINEISTOT		
Burchiel 1996, USA (30)	Kipu (VAS) 12 kk: 7,31 → 5,95, p < 0,0005 Kipu (McGill Pain Rating Index): 33,9 → 22,9, p = 0,0002	Oswestry: 0,542 → 0,469, p = 0,003; SIP: 22,52 → 16,91, p < 0,0005 Työkyky: työkyvytön 50 % → 41 %; NS
Aló 1998, 1999, 2002, USA (27–29)	Kipu (VAS) 48 kk: 8,1 → 4,9, p < 0,05	
Bonezzi 2000, Italia (34)	Kipu (VAS) 12 kk: neuropaattinen kipu 9,70 → 4,69 sekalainen kipu 9,39 → 4,53; p-arvoja ei mainittu	
Allegri 2004, Italia (33)	Kipu (VAS) 12 kk: kaikki potilaat 9,22 → 4,83, p = 0,03 Neuropaattinen kipu 9,49 → 5,04; FBSS 9,21 → 6,0 ASO-kipu 8,28 → 2,93; p-arvoja ei mainittu	

Korjaukset ja laitteen poistot

Revisio 18/24 (75 %)
Poisto 3/24 (13 %)

Revisio 1/36 (3 %)
Poisto 4/36 (11 %)

Revisio 15/29 (52 %)
Poisto 2/29 (7 %)

Revisio 7/40 (18 %)
Poisto 7/40 (18 %)

Revisio 5/29 (17 %)
Poisto 0/29

Revisio 3/34 (9 %)
Poistojen määrää ei kerrottu

Revisio 1/43 (2 %)

Revisio 3/31 (10 %)
Poisto 1/31 (3 %)

Uusi kirurginen toimenpide tehtiin 20/84 potilaalle, joille oli laitettu neurostimulaattori; revisioiden ja poistojen määrää ei kerrottu

Revisio 12/70 (17 %)
Poisto 15/66 (23 %)

Revisio 12/62 (19 %)
Poisto 29/62 (47 %)

Ei mainittu

Ei mainittu

Komplikaatiot ja haittavaikutukset

22 uusintaleikkausta vaativaa komplikaatiota 24 potilaalla (92 %)

31 komplikaatiota 36 potilaalla (86 %):
likvorivuoto 3, postspinaalipäänsärky 1, tekninen ongelma 1, infektio 1, generaattorin poisto subkutaanitalasta 7, elektrodin dislokaatio 6, johtovika 4, pulssigeneraattorin tekninen vika 2, stimulaation kohdentuminen muualle 3, laitteiston aiheuttama kipu 3

Ei mainittu

2 komplikaatiota 40 potilaalla (20 %):
infektio 1, iho-ongelma laitteiston kohdalla 1

Ei mainittu

1 haavan paranemiseen liittyvä komplikaatio

6 komplikaatiota 43 potilaalla:
laitteiston aiheuttama kipu 3, kivun lievityksen heikentyminen 1 (potilas oli kaatunut selälleen), ei-toivottu stimulaatiovaikutus 1, kivun lievityksen häviäminen 1

1 komplikaatio: laitteiston poistoon johtanut infektio

40 laitteistoon liittyvää komplikaatiota 84 potilaalla
Tärkeimmät komplikaatiot: elektrodin liikkuminen 10 %, infektio tai haavan aukeaminen 8 %, stimulaatioparestesioiden katoaminen 7 %

23 komplikaatiota 70 potilaalla (33 %), kirurgista hoitoa komplikaatioiden vuoksi tarvitsi 12 potilasta (17 %)

34 komplikaatiota 62 potilaalla:
infektio 8, epiduraalihakematooma 1, kivulias stimulaation kohdentuminen 25

Ei mainittu

Ei mainittu

- 27 Aló KM, Yland MJ, Kramer DL, Charnov JH, Redko V. Computer assisted and patient interactive programming of dual octrode spinal cord stimulation in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation* 1998;1:30-45.
- 28 Aló KM, Yland MJ, Charnov JH, Redko V. Multiple program spinal cord stimulation in the treatment of chronic pain: Follow-up of multiple program SCS. *Neuromodulation* 1999;2:266-72.
- 29 Aló KM, Redko V, Charnov J. Four year follow-up of dual electrode spinal cord stimulation for chronic pain. *Neuromodulation* 2002;5:79-88.
- 30 Burchiel KJ, Anderson VC, Brown FD ym. Prospective, multicenter study of spinal cord stimulation for relief of chronic back and extremity pain. *Spine* 1996;21:2786-94.
- 31 North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 2005;56:98-106; discussion 106-7.
- 32 Ohnmeiss DD, Rashbaum RF, Bogdanffy GM. Prospective outcome evaluation of spinal cord stimulation in patients with intractable leg pain. *Spine* 1996;21:1344-51.
- 33 Allegri M, Arachi G, Barbieri M ym. Prospective study of the success and efficacy of spinal cord stimulation. *Minerva Anestesiol* 2004;70:117-24.
- 34 Bonezzi C, Barbieri M, Demartini L ym. Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain: some predictors of success. Kirjassa: Devor M, Rowbotham M, Wiesenfeld-Hallin Z, toim. Proceedings of the 9th world congress of pain. IASP Press 2000:993-8.
- 35 Kumar K, Taylor R, Jacques L ym. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007;132:179-88.
- 36 Tesfaye S, Watt J, Benbow S ym. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 1996;348:1696-701.
- 37 Härke H, Gredenort P, Ladleif HU, Koester P, Rahman, S. Spinal cord stimulation in postherpetic neuralgia and in acute herpes zoster pain. *Anesth Analg* 2002;94:694-700.
- 38 Mailis-Gagnon A, Furlan AD, Sandoval JA, Taylor R. Spinal cord stimulation for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003783.
- 39 North MB, Kidd DH, Olin J ym. Spinal cord stimulation for axial low back pain: a prospective, controlled trial comparing dual with single percutaneous electrodes. *Spine* 2005;39:1412-8.
- 40 Cruccu G, Anand P, Attal N ym. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004;11:153-62.
- 41 <http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00414804?order=9>
- 42 Bhandari M, Busse J, Jackowski D ym. Association between industry funding and statistical significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ* 2004;170:477-80.

kä alaryhmäanalyysejä ollut tehty, vaikka hoidon aiheita oli useita. Näin ollen näyttö hoidon vaikuttavuudesta jää heikoksi, vaikka kivunlievitys oli kohtalainen kolmessa ja lievä yhdessä tutkimuksessa. Lievä vaikutus sairauden aiheuttamaan haittaan oli tilastollisesti merkitsevä mutta kliinisesti vähäinen.

Komplikaatiot ja haittavaikutukset

Komplikaatiot ja revisiot selkäydinstimulaation jälkeen olivat yleisiä (taulukko 2), mutta vakavia komplikaatioita (hengenvaaraa tai pysyvää invalideettia) aiheuttaneita haittoja ei raportoitu.

Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus

Selkäydinstimulaatio on kallis hoitomuoto, mutta tarkkaa kustannusvaikuttavuusanalyysiä ei ollut mahdollista tehdä näiden julkaisujen perusteella. Hoidon kustannuksia oli yleensä arvioitu suorien kustannusten perusteella, ja etenkin ensimmäisen vuoden hoitokustannukset ovat korkeat. Vuonna 2006 julkaistussa saksalaisessa aineistossa laitteiston asettamisen aiheuttamat kustannukset olivat 11 845 euroa potilasta kohti ja vuotuiset laitteistoon liittyvät kustannukset 1 335 euroa potilasta kohti vuodessa. (23) Maakohtaisten erojen vuoksi hoidon kustannuksia ei voi vertailla Suomessa annettuun hoitoon.

Pohdinta

Selkäydinstimulaattorin asentaminen merkitsee pitkäkestoista (mahdollisesti loppuelämän mittaista) hoitokontaktia yksikköön, jossa stimulaattori on implantoitu. Potilasvalinta on erittäin tärkeää hoidon vaativuuden, pitkäkestoisuuden ja korkean hinnan vuoksi. Selkäydinstimulaation aiheet ja vasta-aiheet on määritelty kymmenen vuotta sitten eurooppalaisessa konsensuskokouksessa (12). Sen mukaan hoitoa tulisi harkita vain potilaille, joilla on etiologialtaan tunnettu neuropaattinen kipu, CRPS, sepelvaltimotauti tai raajan iskeeminen kipu, joka on vaikea muista hoidoista huolimatta ja johon ei ole tarjolla syynmukais- ta hoitoa. Potilaan tulee olla psyykeltään sopiva eli hänen odotustensa hoitoa kohtaan pitäisi olla realistiset, eikä hänellä saa olla hoitamaton psykiatrinen häiriö. Tämä olikin useissa katsauksen tutkimuksessa mukaanotokriteerinä. Selkäytimen takajuosteen pitää

olla ainakin osittain toimintakykyinen. Potilaalla ei saa myöskään olla vuoto- eikä infektiotaipumusta.

Vaikka selkäydinstimulaatio on kallis ja laajalti käytetty hoitomenetelmä, siitä on julkais- tu vai muutamia satunnaistettuja vertailevia tutkimuksia. Ne on tehty CRPS I- ja FBSS-poti- laista, vaikka selkäydinstimulaatiota käytetään paljon myös muiden neuropaattisten ki- pupujen hoitoon. Näyttö selkäydinstimulaation vaikuttavuudesta muissa neuropaattisissa ki- vuissa kuin FBSS-potilaiden radikulaarisessa kivussa perustuu seka-aineistoista tehtyihin tutkimuksiin. Tästä tutkimuksesta jätettiin pois kaksi yhden hoidonaiheen tutkimusta: yk- si diabeettisen polyneuropatiakivun hoidosta (36) (koska potilaita oli vain kymmenen) ja yk- si vyöruusu kivun hoidosta (37) (koska seuran- ta-ajat olivat epäyhtenäiset).

Järjestelmällisissä katsauksissa sisäänotto- kriteerit ovat vaihdelleet. Cochrane-katsaus si- sälsi vain kaksi tuohon mennessä julkaistua satunnaistettua vertailevaa tutkimusta (38), kun taas tuore hoitosuositus sisälsi katsausar- tikkeleita, joissa oli mukana myös retrospek- tiivisiä tutkimuksia (13). Selkäydinstimula- tion vaikuttavuuden varmistamiseksi tarvi- taan lisää korkealaatuisia tutkimuksia neuro- paattisesta kivusta, mukaan lukien CRPS II.

Selkäydinstimulaatio lievittää FBSS:ssa ra- dikulaarista kipua mutta ei paikallista selkä- kipua. Viime vuosina on pohdittu sitä, saa- daanko useampia kytkentävaihtoehtoja mah- dollistavilla (useampia napoja sisältävillä) elektrodeilla parempaa tehoa paikalliseen sel- käkipuun, mutta tutkimusnäyttö asian puole- ta puuttuu (39).

Tulosmuuttajat ja arviointimenetelmät vai- helivat mukaan otetuissa tutkimuksissa. Kipu oli yleensä mitattu yhtenä kokonaisuutena, ei- kä selkäydinstimulaation vaikutusta neuro- paattisen kivun eri komponentteihin (jatkuva kipu, ärsykkeiden aiheuttama kipu, allodynia) ollut juuri arvioitu erikseen. Toimintakykyä ja sairauden aiheuttamaa haittaa oli arvioitu vaihtelevasti tai ei lainkaan. Useimmat tutki- muksista oli tehty ennen ensimmäisen neuro- paattisen kivun tutkimusmenetelmiä koske- van ohjeiston julkaisua (40). Neuropaattista kipua poteville potilaille ei edelleenkaan ole vakiintunutta toimintakyvyn mittaria. Elä- mänlaatua on mitattu geneerisillä elämänlaa-

43 Jorgensen A, Hilen J, Gotsche P. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ* 2006;333:782-5.

tumittareilla, koska tautikohtaista mittaria neuropaattiseen kipuun ei ole tarjolla.

Lääkkeiden kulutus oli toissijaisena tulomuuttujana monissa tutkimuksissa. Yhdessä CRPS I -potilaiden ja kahdessa FBSS-potilaiden havainnoivassa seurantatutkimuksessa havaittiin merkittävä kipulääkityksen tarpeen väheneminen (23,24,25). Yksittäisen potilaan kohdalla lääkkeiden kulutus, aktiviteetin määrä ja selkäydistimulaation käyttö voivat olla monimutkainen kokonaisuus. Jos lääkitys lievittää oireita aiheuttamatta häiritseviä haittoja, potilas saattaa jatkaa lääkitystä ja saada selkäydistimulaatiosta lisäapua kipuunsa. Kun lääkitys aiheuttaa hankalia sivuvaikutuksia, potilas todennäköisesti jättää lääkkeet pois, jos selkäydistimulaatio lievittää kipua yhtä paljon. Jos mikä tahansa menetelmä lievittää kipua, potilas saattaa lisätä aktiviteettejaan niin, että kiputaso pysyy samana, johon hän on mukautunut ennen uuden kivunlievitysmenetelmän käytön aloittamista. Tämän kokonaisuuden luotettava arviointi edellyttää sitä, että kipu, lääkkeiden kulutus, lääkkeiden sivuvaikutukset ja aktiviteetin määrä ovat tulomuuttujina tutkimuksessa.

Tutkimuksissa potilailla oli krooninen, vuosia kestänyt kipu. Jotta pitkittyvä kipu ei aiheuttaisi psykososiaalisia seurauksia ja eläkekustannuksia yhteiskunnalle, pitäisi kivun hoidon toteutua ilman kohtuuttoman pitkiä viiveitä. Meneillään on tutkimuksia, joissa selvitetään selkäydistimulaation vaikuttavuutta hiljattain diagnosoidussa CRPS:ssä (41). Lisäksi tarvitaan tietoa eri kivunhoitomenetelmien (lääkehoito, psykologiset menetelmät, fysioterapia, ammatillinen kuntoutus) optimaalisen yhdistelmän vaikuttavuudesta. Todennäköisesti selkäydistimulaatiosta saadaan paras hyöty, kun se on osa oikea-aikaista monialaista kivun hoitoa.

Selkäydistimulaatio on kallis hoito, etenkin ensimmäisen hoitovuoden aikana, koska laitteistoon ja sen asettamisen kustannukset ovat korkeat. Hoidolla saavutetaan kuitenkin hyvä lyhyen ja keskipitkän aikavälin kivunlievitys ja järjestelmällisen kirjallisuuskatsauk-

semme mukaan CRPS I -potilailla kohenemistä elämänlaadussa ja FBSS-potilailla koetussa haitassa. Tutkimuksemme mukaan otettavien tutkimusten perusteella ei kuitenkaan ollut mahdollista arvioida, kuinka paljon terveyspalvelujen käytön väheneminen kompensoi kustannuksia seuraavina vuosina kivun lievittymisen ja toimintakyvyn mahdollisen helpottumisen ansiosta.

Kaksi kolmesta satunnaistetusta vertailevasta tutkimuksesta oli teollisuuden rahoittamia (31,35) ja yhden tutkimuksen rahoitus oli teollisuudesta riippumaton (19). Kahdessa prospektiivisessä seurantatutkimuksessa (26,29) oli maininta taloudellisesta tuesta teollisuudelta, mutta muissa tutkimuksissa ei mainittu tutkimuksen rahoituksesta. Teollisuuden tukemien vertailevien tutkimusten (42) ja meta-analyysien (43) luotettavuudesta ja puolueettomuudesta on kannettu huolta. Toisaalta riittävän laajojen tutkimusten tekeminen varsinkin vaativista invasiivisista hoidoista on kallista. Läpinäkyvyyden parantamiseksi hyvä menetelmien kuvaus ja taloudellisen tuen raportointi on aiheellista.

Päätelmät

Tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaan selkäydistimulaatio lievittää kipua ja kohentaa elämänlaatua potilailla, joilla on perifeerinen neuropaattinen kipu tai CRPS I. Menetelmään liittyy usein komplikaatioita ja korjaustoimenpiteet ovat tavallisia, mutta vakavia haittoja ei ole raportoitu. Näyttö kustannusvaikuttavuudesta on rajallinen. Huolellinen potilasvalinta, viiveiden välttäminen, hoidon tarjoaminen yksiköissä, joissa on laaja kokemus ja hyvä osaaminen, ja selkäydistimulaation nivominen osaksi monialaista hoitokokonaisuutta ovat tarpeen, jotta tästä hoitomenetelmästä saataisiin mahdollisimman hyvä hyöty. ■

Kiitokset informaattikko Riitta Grahnille, THL/Finohta.

LIITEAINEISTO

www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 13/2009

■ ENGLISH SUMMARY WWW.LAAKARILEHTI.FI > IN ENGLISH

LIITETAULUKKO 1.

Vertailevien tutkimusten menetelmällinen laatu, muokattu julkaisusta van Tulder ym. 2003 (16).

1 = kyllä, 0 = ei, - ei raportoitu, maksimipistemäärä 8 pistettä.

Tutkimus (viite)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	Summa
CRPS I									
Kemler 2000, 2002, 2003, 2006, Hollanti (19-22)	1	1	1	1	1	1	1	1	8
FBSS									
North 2005, USA (39)	1	1	-	-	1	1	1	0	5
Kumar 2007, Kanada (35)	1	1	1	1	1	1	1	1	8

Laatuarviointikriteerit:

- (1) Tehtiinkö satunnaistaminen asiaankuuluvasti?
- (2) Oliko hoidon määräytyminen peitetty/salattu?
- (3) Olivatko ryhmät samanlaiset merkittävien prognostisten tekijöiden osalta?
- (4) Vältettiin lisäinterventioita tai olivatko ne samanlaisia?
- (5) Oliko tutkimusmyöntyvyys hyväksyttävä kaikissa tutkimusryhmissä?
- (6) Kerrottiin seurannassa pois jääneiden määrä ja oliko se hyväksyttävä?
- (7) Arvioitiinko tulokset samoissa ajankohdissa?
- (8) Analysoitiinko tulokset hoitoaikeen mukaan (intention-to-treat-analyysi)?

LIITETAULUKKO 2.

Seurantatutkimusten menetelmällinen laatu, muokattu julkaisusta Borhouts ym. 1998 (17).

1 (2) = kyllä, 0 = ei, maksimipistemäärä 10 pistettä.

Tutkimus (viite)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	Summa
CRPS I										
Forouzanfar 2004, Hollanti (18)	0	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Harke 2005, Saksa (23)	1	1	0	1	2	1	1	1	1	9
FBSS										
Ohnmeiss 1996, USA (32)	1	0	0	1	0	0	1	1	1	5
Rainov 1996, Saksa (24)	0	0	0	1	2	1	0	1	0	5
Rütten 2002, Saksa (25)	0	1	0	1	2	1	1	1	0	7
Blond 2004, Ranska (26)	1	0	0	1	0	0	1	1	1	5
SEKA-AINEISTOT										
Burchiel 1996, USA (30)	0	1	0	1	0	0	1	1	1	5
Bonezzi 2000, Italia (34)	0	1	0	1	2	1	1	1	0	7
Aló 2002, USA (29)	0	1	1	1	0	0	0	1	1	5
Allegri 2004, Italia (33)	0	1	0	1	0	0	1	1	1	5

Laatuarviointikriteerit:

- (1) Mukaanotto- ja poissulkukriteerit kuvattu
- (2) Tutkimusaineisto homogeeninen myös vaivan vaikeusasteen suhteen
- (3) Aineiston koko (jokaisessa raportoidussa ryhmässä vähintään 100 potilasvuotta)
- (4) Seuranta-aika vähintään 12 kk
- (5) Seurannasta pois jääneiden osuus < 20 % (1 piste) tai < 10 % (2 pistettä)
- (6) Seurannasta pois jääneet analysoitu
- (7) Tulostittarit asianmukaiset
- (8) Tulosuuttajat esitetty kattavasti
- (9) Tulokset analysoitu asianmukaisesti