Mesotherapie: een systematische literatuurreview

[Ruymaekers Maarten, Universiteit Antwerpen]

Promotor: [Adriaenssens Niels, Universiteit Antwerpen]

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2019 – 2022]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.
Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Achtergrond

Nek- en rugproblemen zijn een veel voorkomende pathologie. Patiënten consulteren hiervoor vaak een arts. De huidige behandelmogelijkheden zijn beperkt en niet altijd zonder gevaar. Dikwijls wordt medicatie voorgeschreven, maar dit kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. Een alternatieve methode zou mesotherapie kunnen zijn. Dit zijn intradermale injecties met verschillende stoffen die ook een pijnstillend en anti-inflammatoir effect zouden hebben.

Doel

Deze studie is een literatuuronderzoek over mesotherapie. Hierbij werd nagegaan welk de meest gebruikte producten, injectiemethode en bijwerkingen zijn, alsook het pijnstillend effect. Op deze manier werd onderzocht of mesotherapie een plaats zou kunnen hebben in het geheel van therapieën.

Methode

Een systematisch literatuuronderzoek werd uitgevoerd in verschillende databases waaronder Pubmed, Limo, SUMsearch, National guideline Clearinghouse en Cochrane library. Alle relevante artikels tot 31 oktober 2020 werden geselecteerd. Hierbij werd gezocht naar patiënten met nek- en rugklachten (P) die mesotherapie (I) of systemische therapie (C) ondergingen en wat de pijnevolutie was (O). Ook werd gekeken naar de meest gebruikte producten, injectietechnieken en bijwerkingen (I).

Resultaten

De meest gebruikte producten waren lidocaïne (anestheticum), thiocolchicoside (spierrelaxantia) en tenoxicam (NSAID). De injectie werd meestal uitgevoerd met een 4mm lange naald met diameter van 0.25mm die volledig werd ingebracht. Bijwerkingen waren weinig voorkomend en niet ernstig van aard. Plaatselijke hypersensitiviteit werd het meest gerapporteerd. De pijnvermindering na mesotherapie was gelijkaardig aan die van systemische therapie met in de meeste studies een groter pijnverlagend effect na mesotherapie.

Conclusie

Mesotherapie zou een plaats kunnen hebben in het geheel van therapieën bij nek- en rugproblemen. De diversiteit aan producten, injectietechniek en bijwerkingen maken dat deze techniek erg verschillend kan zijn. Er werd een goed pijnstillend effect gezien dat vergelijkbaar is met systemische therapie.

Sleutelwoorden

Mesotherapy, neck pain, back pain, lumbalgia, cervicalgia, pain outcome

Inhoudsopgave

Probleemstelling **5**

Methoden **6**

Inclusiecriteria *6*

Informatiebronnen en zoekstrategie *6*

Kwaliteitsbeoordeling en selectieproces *6*

Cohen's kappa *7*

Datacollectie *7*

Resultaten **7**

Artikelselectie *7*

Kwaliteitsbeoordeling *9*

Producten *9*

Injectietechniek *9*

Effecten op korte termijn *10*

Effecten op lange termijn *11*

Bijwerkingen *11*

Discussie **14**

Producten *14*

Injectietechniek *14*

Bijwerkingen *15*

Pijn *15*

Effect van mesotherapie *15*

Implicaties voor verder onderzoek *16*

Limitaties *16*

Implicaties voor de klinische praktijk *16*

Conclusie **17**

Bibliografie **18**

Probleemstelling

Nek- en rugproblemen zijn een veelvoorkomende pathologie in onze maatschappij.
Een recente grootschalige studie verzamelde gegevens uit 195 landen en schatte de prevalentie en incidentie van nekproblematiek op respectievelijk 3.5% en 0.8% (1). De cijfers blijven de laatste jaren quasi onveranderd met een piek ter hoogte van de leeftijd van 70-74 jaar (1). Volgens gegevens uit de Verenigde Staten zou nekpijn de vierde grootste oorzaak zijn van werkonbekwaamheid. In deze studie spreken ze zelfs van een puntprevalentie van 5,9% tot 38.7% naar gelang de bevolkingsgroep (2). Rugpathologie (de meeste studies duiden hierbij op de lumbale wervelkolom) is zelfs nog meer voorkomend en is de meest gerapporteerde pijn door volwassenen, met een prevalentie van 16.8% in de Verenigde Staten (3). Vaak wordt hiervoor een arts geconsulteerd. Dit resulteert zich ook in de getallen: 2.3% van alle consultaties zijn gerelateerd aan lage rugpijn. De meeste nek- en rugklachten worden veroorzaakt door een slechte ergonomie op het werk, of langdurig dezelfde houding aan te nemen. Hierdoor ontstaat een soort overbelasting door spieronevenwicht waardoor bepaalde spiergroepen dominant worden en foute bewegingspatronen veroorzaken (2). Deze nek- en rugklachten hebben een grote impact op ons leven. Dagelijkse pijnsensatie leidt tot hypersensitiviteit en disfunctioneren. Dit weerspiegelt zich ook in een serieuze kost voor de maatschappij door zowel gebruik te maken van het gezondheidssysteem als het werkverlet dat hierbij komt kijken (3).

De huidige behandelopties bestaan uit verschillende zaken. Meestal wordt gekozen voor medicatie, maar ook kinesitherapie kan deel uit maken van de behandeling. Verder zijn er nog aantal andere therapieën die soms worden toegepast.
Er zijn verschillende behandelopties beschreven voor nekklachten, maar de evidentie hiervoor is niet éénduidig. Studies over behandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire medicamenten en orale steroïden zijn meestal niet van hoge kwaliteit en alternatieve methodes (massage, acupunctuur, manipulatie, elektrotherapie, yoga) hebben ook geen eenduidige resultaten. Bij lage rugpijn is er meer evidentie over het gebruik van ontstekingsremmers en spierontspanners. Deze zouden in een acute setting wel een plaats hebben. De therapieën zijn echter niet altijd zonder gevaar. De klachten doen zich meer voor in de verouderde bevolking en net deze mensen zijn meer at risk voor bijwerkingen en belangrijke neveneffecten. Zo zijn onder andere gastro-intestinale bijwerkingen (bijvoorbeeld maagbloeding) alsook cardiovasculaire events, de-novo VKF, congestief hartfalen en CVA beschreven (2).

Door de matige werking van de huidige behandelopties en de problemen die hierbij komen kijken, gaan zowel therapeuten als patiënten op zoek naar andere behandelopties. Eén van deze mogelijke opties is mesotherapie (4). Dit is een lokale inspuiting van verschillende stoffen, meestal anesthetica en niet steroïdale anti-inflammatoire middelen, die op de ontstekingsfactoren en receptoren gevoelig voor somatosensorische en nociceptieve prikkels werken (5). Door de lokale werking en verminderde dosis in vergelijking met systemische therapie zouden hierbij geen bijwerkingen optreden en dus veilig zijn bij alle patiënten (6). De klachtvermindering zou echter hetzelfde en in sommige gevallen zelfs beter zijn. Tot hiertoe zijn er nog veel onduidelijkheden over mesotherapie. In de literatuur zijn er meerdere producten beschreven die op verschillende plaatsen en manieren worden geïnjecteerd.

Deze masterproef probeert duidelijkheid te scheppen over welk de meest gebruikte producten zijn voor mesotherapie en op welke manieren deze worden geïnjecteerd. Hierbij wordt gekeken naar de werkzaamheid op basis van pijnvermindering, alsook eventuele bijkomende nevenwerkingen.
Op deze manier proberen we na te gaan of mesotherapie een alternatief kan betekenen voor patiënten met nek- en of rugklachten in vergelijking met de huidige behandelingsmethoden wat betreft pijn en eventuele bijwerkingen.

Methoden

Dit systematisch literatuuronderzoek is gebaseerd op de PRISMA guidelines (7).

Inclusiecriteria

Deze systematische review focust op patiënten met nek- en/of rugpijn. In de meeste studies worden deze klachten omschreven als problemen van cervicale en lumbale wervelkolom. Zowel mannen als vrouwen werden geïncludeerd, alsook elke leeftijd. Er werd geen onderscheid gemaakt tussen de duur en plaats van nek- en/of rugpijn. Er werden geen restricties gezet tijdens de zoektocht op publicatietijdstip en taal (P). Mesotherapie (I) werd vergeleken met de huidige behandelingstechnieken (C), momenteel meestal orale medicatie, wat betreft producten, pijnevolutie en bijwerkingen (O).
Aangezien het hier gaat om een systematische review was er geen goedkeuring nodig van het ethisch comité.

Informatiebronnen en zoekstrategie

Er vond een zoektocht plaats in verschillende elektronische databases, waaronder Pubmed, Limo, SUMsearch, National guideline Clearinghouse en Cochrane library. De literatuur werd doorzocht naar nieuwe artikels tot 31 oktober 2020.
Volgende MeSH- en vrije termen werden gebruikt om te zoeken in de verschillende databases: mesotherapy, neck pain, back pain, lumbalgia, cervicalgia en pain outcome.
Een zoekstrategie werd opgebouwd aan de hand van deze termen en combinaties werden gebruikt met ‘EN’ en ‘OF’ in de verschillende databases. Er werden geen toegevoegde filters gebruikt. Figuur 1 toont de flowdiagram van het zoekproces.

Kwaliteitsbeoordeling en selectieproces

De auteur beoordeelde met een onafhankelijke lezer de verschillende artikels. Dit werd echter wel afzonderlijk en onafhankelijk van elkaar gedaan. Duplicaten werden verwijderd via Endnote. Na het verwijderen van duplicaten, werden de potentieel relevante artikels gescreend op titel en korte samenvatting. Om de overeenstemming tussen de beoordeelaars te onderzoeken, werd een kappa coëfficiënt berekend. Verschillen in al dan niet geselecteerde artikels werden opgelost met een korte discussie over het artikel. Voor de beoordeling van kwaliteit van de studies maakten zij gebruik van de beoordelingsformulieren van Cochrane Netherlands (8). Op deze manier kon elke studie, afhankelijk van het design, beoordeeld worden. Deze uitgebreide checklists bevatten verschillende items om na te gaan hoe waardevol een onderzoek is. Er werden verschillende EBM kwaliteitchecklists gebruikt voor gerandomiseerde studies, observationele onderzoeken en systematische reviews.

Als de beoordelaars minder dan 1/3 van de items konden afvinken, werden de studies bestempeld als lage kwaliteit. Indien er tussen 1/3 en 2/3 van de items aanwezig waren, spraken we van middelmatige kwaliteit. Studies met meer dan 2/3 items werden beschouwd als hoge kwaliteitsstudies.

Cohen's kappa

	Auteur 1			
Auteur 2		Inclusie	Exclusie	
	Inclusie	11	4	15
	Exclusie	1	53	54
		12	57	69

Tabel 1 Berekening van kappa coëfficiënt

De geobserveerde overeenstemming (OA) is hierbij (11 + 53) / 69 = 0.93. Als we gaan kijken naar de overeenstemming bij toeval (AC) komen we uit op (12/69) x (15/69) + (57/69) x (54/69) = 0.68. Voor de uiteindelijke kappa coëfficiënt komen we tenslotte uit op K = (OA – AC) / (1 – AC) = (0.93 – 0.68) / (1 – 0.68) = 0.78.
Een kappa coëfficiënt van 0.78 is een goed tot uitstekend resultaat.

Datacollectie

De data van alle studies werd verwerkt en gebundeld in een samenvattende tabel (Tabel 5). Deze tabel bevat (1) auteur, publicatiejaar en publicatieland, (2) studie design, (3) onderwerp, (4) gebruikte guidelines en kwaliteitsbeoordeling, (5) pathologie, patiëntenaantal en follow-up, (6) producten, (7) injectietechniek, (8) bijwerkingen, (9) meest belangrijke resultaten, en (10) evidentie op basis van p-waarden.

Resultaten

Artikelselectie

In totaal werden 103 artikels gevonden. Van de 69 artikels die werden over gehouden na de duplicatieronde, werden er 51 geëxcludeerd. Redenen voor exclusie van artikels waren niet relevante onderwerpen (n = 49), waarbij een cosmetische vraagstelling het belangrijkste onderwerp was, alsook niet relevante uitkomsten (n = 2). Van 3 artikels kon geen volledige tekst gevonden worden. De overige 15 artikels werden gescreend op kwaliteit. Er werden tenslotte nog 4 studies geëxcludeerd omwille van studie design (= systematische review). Deze systematische literatuurreview is met andere woorden gebaseerd op 11 studies.

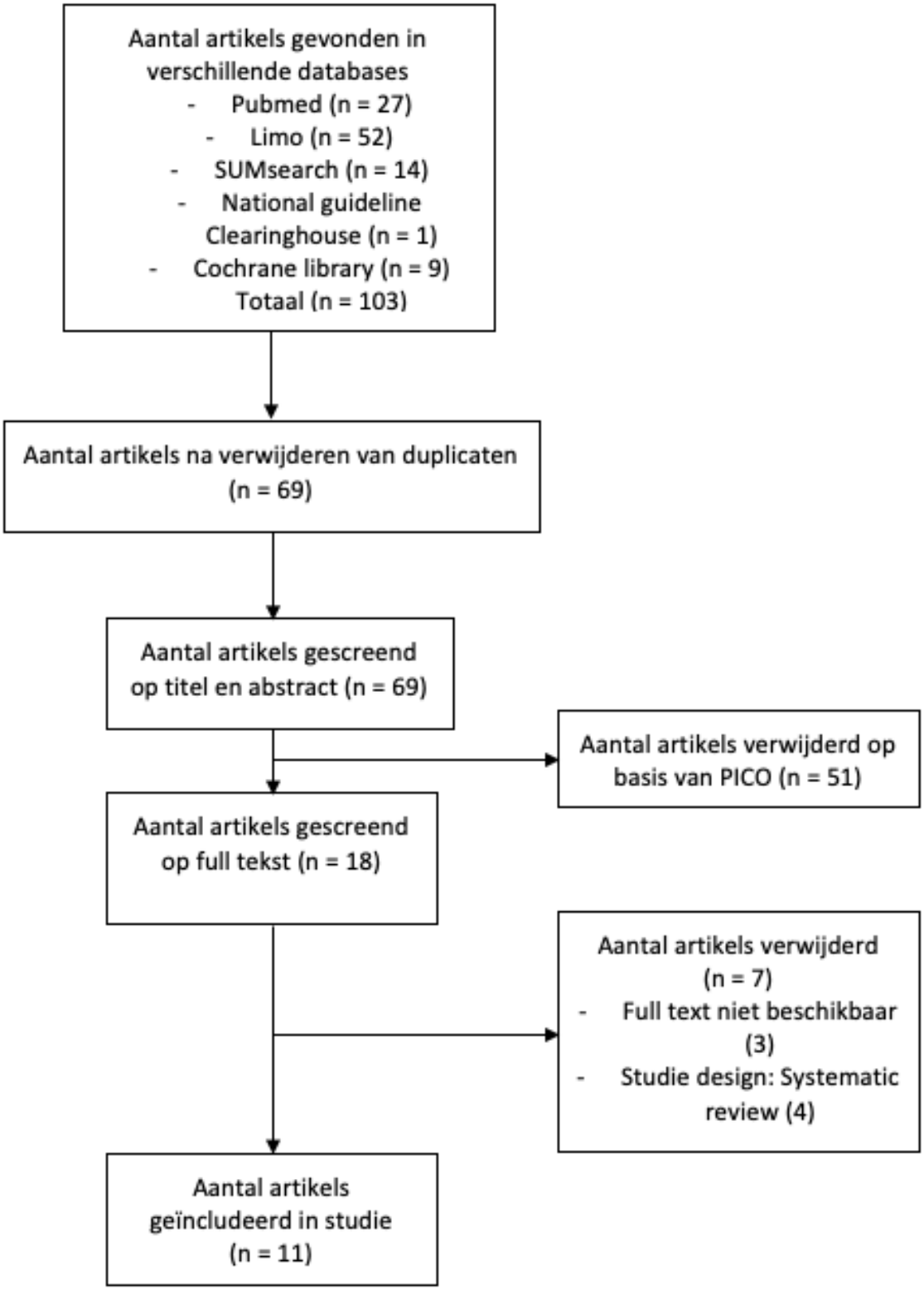


Fig. 1 Flowdiagram artikelselectie

Kwaliteitsbeoordeling

Van de geselecteerde 11 studies in deze systemische literatuurreview werden er 4 bestempeld als lage kwaliteit (9-11), 3 waren van matige kwaliteit (6, 12, 13) en 4 konden meer als 2/3 van de items afvinken waardoor ze als hoge kwaliteitsstudies werden gezien (4, 5, 14, 15).

Producten

In totaal werden er 13 verschillende producten gebruikt voor het uitvoeren van mesotherapie in de geselecteerde 11 studies. Deze producten kunnen verdeeld worden over 7 verschillende medicatieklassen namelijk niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, anesthetica, spierrelaxantia, corticosteroïden, niet-opioïde analgetica, vasoactieve stoffen en fysiologische oplossingen. Al deze producten werden in combinatie gebruikt. Dit wil zeggen dat geen enkele stof zuiver werd ingespoten (uitzondering hierop was het fysiologisch water in de studie van Ferrara et al. ter vergelijking van de medicatiemix (5)). Het meest gebruikte product was lidocaïne, een anestheticum, dat in 9 van de 11 studies werd gebruikt om een pijnstillend effect te bekomen (4, 5, 10-15). De andere 2 studies gebruikte procaïne wat betekent dat alle geïncludeerde studies een anestheticum gebruikten (6, 9). Thiocolchicoside, een spierrelaxantia, was het tweede meest populaire product aangezien dit in 5 van de 11 studies werd gebruikt (4, 6, 9, 14). De klasse van de niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen was na de anesthetica de meest gebruikte medicatieklasse. Acht van de 11 studies gebruikten tenoxicam, piroxicam, ketoprofen of diclofenac (4, 6, 9, 11, 12, 14, 15). Hierbij werd tenoxicam het meest gebruikt (in 3 studies). De andere medicatieklassen werden minder gebruikt. Acetylsalicylzuur werd als niet-opioïde analgetica in 3 studies gebruikt (5, 10, 15), alsook het fysiologisch water (NaCl 0.9%) (5, 10, 15). Dit laatste werd zowel mee opgenomen in een medicatiemix als zuiver ingespoten ter vergelijking. Tenslotte waren er nog de klasse van corticosteroïden en vasoactieve stoffen die respectievelijk in 2 en 1 studie werden gebruikt (6, 11, 12).

Klasse	**Product**	**Aantal studies**	**Combinatie**
NSAIDs	Tenoxicam	3 (4, 14)	Ja
	Piroxicam	2 (6, 9)	Ja
	Ketoprofen	2 (11, 12)	Ja
	Diclofenac	1 (15)	Ja
Anesthetica	Lidocaïne	9 (4-6, 9-12, 14, 15)	Ja
	Procaïne	2 (4, 6)	Ja
Spierrelaxantia	Thiocolchicoside	5 (4, 6, 9, 14)	Ja
	Diazepam	1 (6)	Ja
Corticosteroïden	Methylprednisolone	2 (11, 12)	Ja
Niet-opioïde analgetica	Acetylsalicylzuur	3 (5, 10, 15)	Ja
Vasoactieve stoffen	Buflomedil	1 (6)	Ja
	Pentoxifylline	1 (6)	Ja
Fysiologische oplossingen	NaCl 0.9%	3 (5, 10, 15)	Ja en Neen

Tabel 2 Overzicht producten

Injectietechniek

In 4 van de 11 studies werd een wegwerpbare 4mm lange 30 Gauge naald (type Meso-relle) gebruikt (6, 12-14). Eén studie vergeleek dit met een 6mm lange naald (14), terwijl een andere

studie ook nog gebruik maakte van een 12mm naald (6). Slechts 1 studie beschreef de injectiehoeveelheid. Bij elke insertie werd 0.1-0.2cc van de mesotherapievloeistof op een diepte van 1-3mm geïnjecteerd zonder papels te vormen. Er werden zo minimum 50 inspuitingen uitgevoerd in een aangeduid gebied (6, 14). Twee studies maakte gebruik van een hoek van 45° om de injectie uit te voeren. De mesotherapienaald werd volledig ingebracht, terwijl de langere naalden slecht 0.5-3mm diep werden ingebracht. Om hygiënische redenen werden wegwerphandschoenen, een éénmalige naald en ontsmettingsalcohol gebruikt (6, 13). Tenslotte was er nog 1 studie dat verschillende injectietechnieken gebruikte. Di Cesare et al. onderzochten twee verschillende technieken van injectie, namelijk acupunctuur (ACP) mesotherapie en trigger point (TRP) mesotherapie. ACP mesotherapie gebruikte een specifieke punttechniek (bepaalde acupunctuurpunten in het lichaam werden vooraf gekozen) uitgevoerd door een ervaren onderzoeker met acupunctuur training. Bij TRP mesotherapie werden oppervlakkige triggerpoints van verschillende spieren opgezocht. Een significant verschil werd niet gevonden.

Injectie	**Mogelijkheden**	**Aantal studies**
Diameter (mm)	0.25 0.3 0.4	3 (12-14) 1 (6) 2 (6, 13)
Lengte (mm)	4 6 12	4 (6, 12-14) 1 (14) 1 (6)
Diepte (mm)	0.5-2 1-3 4	1 (6) 1 (14) 2 (6)
Hoek (°)	45	2 (6)
Hoeveelheid (cc)	0.1-0.2 Niet gespecificeerd	1 (14) 10 (4-6, 9-13, 15)
Aantal plaatsen	18 50 Niet gespecificeerd	1 (13) 1 (14) 9 (4-6, 9-12, 15)

Tabel 3 Overzicht injectiemogelijkheden

Effecten op korte termijn

Hierbij werd gekeken naar de veranderingen in pijnsensatie tot 3 maanden na de behandeling. Zes studies gaven een positief analgetisch effect van mesotherapie weer op korte termijn, van onmiddellijk tot enkele weken na de behandeling (4, 5, 10, 13-15). De verschillen in pijnsensatie werden opgevolgd door middel van een VAS-score op verschillende tijdsmomenten na de behandeling. Sommige studies vergeleken mesotherapie met een systemische therapie (4, 14), terwijl andere studies verschillende soorten mesotherapie onder elkaar bestudeerden (5, 13, 15). Er waren zelfs 2 studies die een grotere verbetering weergaven in de mesotherapie groep dan de systemische groep (4, 14). Dit verschil in VAS-score was ook klinisch significant verschillend (zie Tabel 5). In al deze studies bleef een positief effect aanwezig tijdens de gehele opvolging.

Effecten op lange termijn

Deze onderzoeken beschreven positieve analgetische effecten langer dan 3 maanden na de behandeling. Er waren slechts 2 studies van de 11 die effecten op langere termijn weergaven. De eerste studie toonde een licht voordeel bij de systemische groep. Beide therapieën gaven een significante pijnreductie in VAS-score, maar deze was meer uitgesproken in de systemische groep (12). De andere studie toonde dan weer een beter effect in de mesotherapiegroep. Ook deze studie gaf een duidelijke pijnreductie in alle groepen, maar dit positief analgetisch effect werd langer aangehouden in de mesotherapiegroep (zie Tabel 5) (11). De opvolgperiode ging hier van onmiddellijk na de behandeling tot 6 maanden nadien.

Bijwerkingen

Bijwerkingen waren in het algemeen weinig voorkomend en niet ernstig van karakter. Een paar auteurs beschreven geen bijwerkingen na opvolging (4, 15).

De meest voorkomende systemische bijwerkingen waren nausea, duizeligheid, spierzwakheid, rash, slaperigheid en jeuk (6, 14). Een belangrijke kanttekening hierbij is dat deze bijwerkingen in een studie dubbel zoveel voorkwamen in de systemische groep met dexketoprofen IV dan in de mesotherapiegroep (14).

In andere studies werden meer lokale bijwerkingen beschreven zoals roodheid rond de injectieplaats, hypersensitiviteit, niet-gespecifieerde last, jeuk, inflammatie, druk, branderigheid en lokale irritatie (6, 9). Verder werden kleine bloedingen en inflammatie gerapporteerd die verdwenen na enkele dagen (12).

Een minimale pijnreactie na injectie of lokale hypersensitiviteit werd het meest beschreven. In 4 van de 11 studies werd dit door de patiënten gerapporteerd (6, 9, 12, 14). Een belangrijke opmerking hierbij was dat dit grotendeels kon voorkomen worden door toevoeging van een lokaal anestheticum.

In de follow-up periode van de verschillende studies werden geen tekens van infectie gezien (6).

Bijwerking	**Lokaal of systemisch**	**Aantal studies**
Geen	NVT	2 (4, 15)
Nausea	Systemisch	1 (14)
Duizeligheid	Systemisch	1 (14)
Roodheid	Lokaal	1 (6)
Hypersensitiviteit	Lokaal	4 (6, 9, 12, 13)
Jeuk	Lokaal	1 (6)
Inflammatie	Lokaal	2 (6, 12)
Druk	Lokaal	1 (6)
Branderigheid	Lokaal	1 (6)
Spierzwakheid	Systemisch	1 (6)
Rash	Systemisch	1 (6)
Slaperigheid	Systemisch	1 (6)
Jeuk	Systemisch	1 (6)
Kleine bloedingen	Lokaal	1 (12)

Tabel 4 Overzicht bijwerkingen

Auteur, jaar en land	Design	Onderwerp	Guideline en kwaliteit	Pathologie, patiëntenaantal, follow up en sessies	Producten	Injectietechniek	Bijwerkingen	Resultaten MD (+-SD)	P-waarden
Akbas, 2020 Turkije (14)	Gerandomiseerde studie	Mesotherapie vs Systemische therapie	CONSORT Hoog	Rug N = 120 1 week 1 sessie	Thiocolchicoside Tenoxicam Lidocaïne	30 G 4mm lengte 30 G 6mm lengte 0.1-0.2cc 1-3mm diep 50 injecties	Nausea Duizeligheid	Mesotherapie vs Systeemtherapie T0-T1: 2.13 (1.46) -- 1.32 (0.85) T0-T2: 3.70 (1.98) -- 2.18 (1.08) T0-T3: 4.68 (2.14) -- 2.95.097 (1.15) T0-T4: 6.08 (1.87) -- 3.92 (1.43)	 T0-T1: p = 0.001 T0-T2: p < 0.001 T0-T3: p < 0.001 T0-T4: p < 0.001
Boudokhane, 2014 Tunesië (9)	Observationele studie	Mesotherapie voor verschillende pathologieën	STROBE Laag	Nek en rug	Thiocolchicoside Piroxicam Lidocaïne	NVT	Plaatselijke pijnsensatie	NVT	NVT
Costantino, 2011 Italië (12)	Gerandomiseerde studie	Mesotherapie vs Systemische therapie	CONSORT Matig	Rug N = 84 6 maanden 5 sessies	Ketoprofen Lidocaïne Methylprednisolone	30 G 4mm lengte	Pijnreactie Bloedingen Inflammatie	Mesotherapie en Systeemtherapie t.o.v. baseline T1: beide groepen klinisch significante verbetering T2: beide groepen klinisch significante verbetering	T1: p < 0.0001 T2: p = 0.04 en p = 0.4
Di Cesare, 2011 Italië (13)	Gerandomiseerde studie	Trigger point mesotherapie vs Acupunctuur mesotherapie	CONSORT Matig	Rug N = 62 12 weken 4 sessies	NVT	30 G 4mm lengte 0.4mm ϕ 4mm diep Hoek 45° 18 plaatsen	Nekpijn	TRP groep vs ACP groep T1: 3.80 (0.27) – 3.62 (0.25) T2: 4.73 (0.25) – 3.53 (0.24)	T1: p = 0.625 T2: p = 0.001
Ferrara, 2017 Italië (5)	Observationele studie	Mesotherapie vs Mesotherapie	STROBE Hoog	Nek en rug N = 220 12 weken 5 sessies	Acetylsalicylzuur Lidocaïne NaCl 0.9%	NVT	NVT	Mesotherapie M vs Mesotherapie W T0: 6.95 (1.74) – 6.61 (1.83) T1: 5.03 (2.56) – 5.09 (2.34) T2: 4.05 (2.76) – 5.35 (2.51) T3: 4.35 (2.88) – 5.41 (2.34)	T0: p = 0.165 T1: p = 0.856 T2: p = 0.403 T3: p = 0.027
Karagounis, 2014 Griekenland (10)	Observationele studie	Mesotherapie voor verschillende pathologieën	STROBE Laag	Rug N = 18 7 weken 7 sessies	Acetylsalicylzuur Lidocaïne NaCl 0.9%	NVT	NVT	NVT	NVT
Kocak, 2020 Turkije	Gerandomiseerde studie	Mesotherapie vs Systemische therapie	CONSORT Laag	Nek N = 100 24 uur 1 sessie	Thiocolchicoside Tenoxicam Lidocaïne	NVT	Geen	NVT	NVT
Kocak, 2019 Turkije (4)	Gerandomiseerde studie	Mesotherapie vs Systemische therapie	CONSORT Hoog	Rug N = 86 1 week 1 sessie	Thiocolchicoside Tenoxicam Lidocaïne	NVT	Geen	Mesotherapie vs Systeemtherapie T0-T1: 4.13 (1.55) – 1.54 (1.15) T0-T2: 5.84 (2.15) – 2.81 (1.83) T0-T3: 6.53 (2.25) – 3.94 (1.94)	 T0-T1: p < 0.001 T0-T2: p < 0.001 T0-T3: p < 0.001

								T0-T4: 7.10 (2.08) – 4.89 (1.90)	T0-T4: p < 0.001
Narvarte, 2011 Italië (6)	Observationele studie	Veiligheid en bijwerkingen van mesotherapie	STROBE Matig	Nek en rug N = 67 24 uur 4.32 sessies	Thiocolchicoside of Diazepam Pentoxifylline of Buflomedil Piroxicam Lidocaïne Procaïne	4mm lengte 0.4mm ϕ 4mm diep 12mm lengte 0.3mm ϕ 0.5-2mm diep Hoek 45°	Roodheid Hypersensitiviteit Jeuk Inflammatie Druk/irritatie Branderigheid Spierzwakte Rash	Pijnlijke injecties Pentoxifylline (64.0%) – Buflomedil (43.7%) Branderigheid Diazepam (41.5%) – Thiocolchicoside (18.6%)	p = 0.005 p = 0.01
Ronconi, 2019 Italië (15)	Observationele studie	Mesotherapie vs Mesotherapie	STROBE Hoog	Rug N = 101 12 weken 5 sessies	Diclofenac Lidocaïne NaCl 0.9% Acetylsalicylzuur Lidocaïne NaCl 0.9%	NVT	Geen	Mesotherapie vs Mesotherapie T0: 7.61 (1.29) – 6.7 (1.29) T1: 2.81 (1.19) – 5.38 (2.57) T2: 2.65 (1.14) – 5.30 (2.80) T3: 3.37 (0.93) – 4.37 (2.90)	T0: p = 0.004 T1: p < 0.001 T2: p < 0.001 T3: p < 0.025
Senara, 2015 Egypte (11)	Gerandomiseerde studie	Mesotherapie vs Mesotherapie vs Systemische therapie	CONSORT Laag	Rug N = 120 6 maanden 5 sessies	Ketoprofen Lidocaïne Methylprednisolone Gediluteerd bijengif Lidocaïne	NVT	NVT	Mesotherapie vs Mesotherapie vs Systeemtherapie T1: alle groepen klinisch significante verbetering T2: alle groepen klinisch significante verbetering (meer in groep 2)	T2: p < 0.05

Vs = versus, N = aantal patiënten, NVT = niet van toepassing, NaCl = natriumchloride, G = Gauge, mm = millimeter, cc = kubieke centimeter, ϕ = diameter, ° = graden, MD = mean difference, SD = standaarddeviatie, T= tijdstip, t.o.v. = ten opzichte van, TRP = triggerpoint, ACP = acupunctuur, M = medicatie, W = water, p-waarde = overschrijdingskans

Tabel 5 Overzicht van resultaten van de verschillende artikels

Discussie

Er is een sterke verscheidenheid aan producten, injectietechnieken en bijwerkingen te vinden in de literatuur over mesotherapie. Patiënten met nek- en rugproblemen zouden met deze techniek geholpen kunnen worden zonder al te veel (ernstige) bijwerkingen. Om mesotherapie goed te kunnen toepassen is het wel cruciaal om dit met de juiste producten en op de juiste manier te doen, ook al is hier geen, momenteel bestaande, consensus over. Over het algemeen wordt een positief analgetisch effect gezien.

Producten

Voor injecties onder de vorm van mesotherapie worden verschillende producten gebruikt. Na analyse van verscheidene artikels blijkt dat deze medicamenten uit verschillende medicatieklassen kunnen komen. Meestal worden er een aantal stoffen bij elkaar gevoegd om zo een optimaal effect te krijgen. De meest voorkomende stoffen zijn niet-steroïdale ontstekingsremmers (tenoxicam of piroxicam of ketoprofen of diclofenac), lokale anesthetica (lidocaïne, procaïne), spierrelaxantia (thiocolchicoside of diazepam), vasodilatoren (pentoxifylline of buflomedil), niet-opioïde analgetica (lysine-acetylsalicylaat) en corticosteroïden (methylprednisolone) (4-6, 9-12, 14, 15). De basis bestaat bijna altijd uit een NSAID of spierrelaxantia gecombineerd met een lokaal anestheticum. Op deze manier wordt een anti-inflammatoir, ontspannend en pijnstillend effect bekomen. Er werd geen verschil aangetoond tussen de verschillende ontstekingsremmers. Deze zouden bijgevolg als gelijkwaardig kunnen beschouwd worden, maar meer onderzoek lijkt aangewezen. Er werd nergens een vergelijkende studie terug gevonden tussen lidocaïne en procaïne. Deze 2 producten werken ongeveer hetzelfde en geven bijgevolg hetzelfde resultaat: een pijnstillend effect zowel tijdens de inspuitingen als nadien. Bij gebruik van vasodilatoren werd buflomedil beter getolereerd dan pentoxifylline. Tussen de spierrelaxantia werd eerder gekozen voor thiocolchicoside i.p.v. diazepam omdat dit minder branderigheid veroorzaakte op de injectieplaatsen (6).

Veel studies konden aantonen dat mesotherapie een gelijkaardig effect had op de pijnsensatie van de patiënten (meestal bestudeerd op korte termijn). Een belangrijke kanttekening hierbij is dat lokale inspuitingen met mesotherapie vaak een lagere concentratie van de medicatie gebruiken (12). Pijnmedicatie moet altijd gebruikt worden in de laagst mogelijke effectieve dosis. In dit opzicht zou mesotherapie een goed alternatief kunnen zijn aan hoger gedoseerde systemische therapieën.

Door deze lagere concentratie werd nergens een productafhankelijkheid opgemerkt, wat uiteraard ook een belangrijke factor is bij pijnmedicatie.

Zelfs als mesotherapie wordt toegepast zonder het toevoegen van medicatie (een gewone zoutoplossing) zien we een positief analgetisch effect (5). Hierdoor kunnen we besluiten dat het positief effect op pijn niet enkel veroorzaakt wordt door werking van de medicatie.

Injectietechniek

In de literatuur zijn er een paar naalden beschreven waarmee mesotherapie wordt toegepast (6, 12-14). De meest voorkomende naald is de zogenaamde mesotherapienaald. Dit is een 30 Gauge naald met een lengte van 4mm en een diameter van 0.4mm. Een variant hierop is de 30 G naald met een lengte van 6mm. In sommige gevallen wordt gebruik gemaakt van een “gewone” naald met lengte van 12mm en diameter van 0.3mm. De mesotherapienaald wordt gebruikt op plaatsen waar veel subcutaan weefsel aanwezig is. Hierbij maakt een precieze

diepte niet exact uit. De normale naald wordt gekozen op plaatsen van botstructuren, pezen, bloedvaten en zenuwen waarbij de exacte diepte van de injectie moet worden nagegaan (6). Beide naalden worden steeds ingebracht onder een hoek van 45 graden. De mesotherapienaald wordt hierbij volledig ingebracht, terwijl de normale naald meestal maar 0.5 tot 2mm diep wordt gestoken. Bij elke injectie wordt 0.1-0.2cc vloeistof ingespoten zonder papels te vormen. Acupunctuur mesotherapie, waarbij specifieke lichaamspunten worden opgezocht, blijkt uit 1 studie licht superieur te zijn (13). Een belangrijke kanttekening hierbij is wel dat deze studie van matige kwaliteit is.

Bijwerkingen

Er kunnen zowel lokale als systemische bijwerkingen optreden, maar deze zijn meestal weinig voorkomend en van korte duur (6). De meest voorkomende systemische bijwerkingen waren nausea, duizeligheid, spierzwakte, rash of jeuk (6, 14). Lokale bijwerkingen kwamen iets meer voor. Roodheid, hypersensitiveit, jeuk, branderigheid en lokale irritatie werden het meest vermeld (6, 9, 12).
Het gebruik van mesotherapie vereist klinische en farmacologische kennis, een aseptische techniek en hygiënische/steriele omstandigheden (14). Indien deze voorwaarden niet gerespecteerd worden, kan mesotherapie een predisponerende factor zijn van lokale infecties ter hoogte van de injectieregio (4).

Pijn

Pijn is een subjectief fenomeen. Het wordt meestal opgevolgd met subjectieve vragen over een tijdspanne. Op deze manier is het heel moeilijk om pijn te objectiveren. Een manier om dit te doen is met behulp van VAS (= visueel analoge schaal). Dit laat toe om pijnevolutie te gaan opvolgen, maar is moeilijker om te vergelijken tussen verschillende patiënten. Een VAS-score is de meest gebruikte pijnschaal. Uiteraard zijn er nog veel andere schalen beschreven die gelijkaardig te werk te gaan. Een bijkomstig probleem is dat pijnevolutie dermate groot moet zijn om een significant verschil waar te nemen. 33% vermindering in pijn zou een betekenisvol verschil zijn. Indien er minder verschil is, zou dit door de patiënten moeilijker of niet aangeduid worden (4, 14). Als we dit bekijken op een VAS-schaal van 1-10, zou de pijnverandering groter dan 3 op 10 moeten zijn. Er zijn verschillende studies die een grotere pijnverandering weergeven wat betekent dat mesotherapie een klinisch relevant verschil kan maken in pijnsensatie (4, 5, 11-15). Hoelang het positief analgetisch effect wordt aangehouden is nog niet echt duidelijk. De opvolging in de verschillende geïncludeerde studies loopt van 15 minuten tot 6 maanden. Meestal zien we een grote vermindering in pijn volgend op de injecties, die na een langere periode verminderd.

Effect van mesotherapie

Het goede effect van mesotherapie (ondanks de verminderde dosis) zou deels verklaard kunnen worden door de tragere absorptie van deze stoffen in het mesoderm. Hierdoor is er een hogere concentratie van de geïnjecteerde stoffen in de aangedane regio waardoor ze beter en langer kunnen werken (12, 13). Door lokaal te gaan inspuiten, krijgen we een minimum systemisch effect (6). Ook zien we een positief analgetisch effect door mechanische injectie van de naald doorheen de huid (14).
Aansluitend aan deze hypothese zouden we dus de plasmalevels van de verschillende medicaties kunnen bepalen na een behandeling met mesotherapie. Op deze manier kunnen

we effectief nagaan hoeveel van de lokale injecties terechtkomt in de systeemcirculatie. Dit geeft ons meer inzicht over de lokale effecten, alsook eventuele mogelijke bijwerkingen.
Kort samengevat zouden we de werking van mesotherapie kunnen uitleggen aan de hand van drie hoofdmechanismen: een reflexmatige endorfine productie veroorzaakt door de injectie van de naald, mechanische uitzetting van de weefsels en sensibiliteitsvezels door de injectievloeistof, en het lokale effect van de actieve substanties (5).

Implicaties voor verder onderzoek

Het aantal sessies verschilt van studie tot studie. Verder onderzoek binnen dit specifiek gebied zou een interessante aanvulling kunnen zijn. Op deze manier zouden we te weten kunnen komen hoelang iemand pijnvrij blijft, en bijgevolg hoeveel sessies eventueel noodzakelijk zouden zijn.
Verder is, zoals eerder aangehaald, het ook interessant om eventuele plasmalevels na te gaan. Dit zegt is ons iets over de systemische verspreiding van de ingespoten producten, alsook de eventuele bijwerkingen die deze kunnen veroorzaken.
Het verschil tussen producten uit dezelfde medicatieklasse zou ook onderzocht kunnen worden. Hierdoor zouden we binnen een klasse een superieur product kunnen aanduiden.

Limitaties

Eerst en vooral is er in de literatuur nog maar weinig gekend over mesotherapie in verband met vermindering van pijnklachten. Hierdoor wordt deze techniek nog maar weinig toegepast en is er geen echte duidelijkheid over wat deze techniek exact inhoud. Dit merken we aan de diversiteit van producten en injectietechniek.
De meeste studies hebben dan ook maar kleine patiëntenpopulatie wat het moeilijker maakt om conclusies te trekken.
Een ander belangrijk aspect is dat het nog steeds moeilijk blijft om pijn te objectiveren. Hiervoor bestaan een aantal gekende meetinstrumenten, maar deze blijven steeds een subjectieve weergave tonen.
De follow-up periode van de meeste studies is zeer beperkt. Sommige studies volgen de patiënten een aantal weken op terwijl andere dit voor een aantal maanden doen. Het is moeilijk om lange termijn conclusies te trekken na een opvolgperiode van 6 maanden.
Een laatste belangrijk aspect is de diversiteit in nek- en rugklachten. Bij de inclusie werd hierin geen onderscheid gemaakt zodanig dat verschillende pathologieën werden behandeld met mesotherapie.

Implicaties voor de klinische praktijk

Mesotherapie kan als veilig beschouwd worden indien hygiënische maatregelen worden genomen. In de klinisch praktijk betekent dit het ontsmetten van de huid voor injectie en het nemen van een steriele naald en handschoenen. De producten zijn makkelijk te krijgen en niet duur van aankoop.
Verder zijn nek- en rugklachten een veel voorkomend probleem in de huisartsenpraktijk. Veelal komen deze klachten voor bij oudere patiënten met comorbiditeiten.
Al deze zaken maken dat deze techniek gemakkelijk kan toegepast worden in de huisartsenpraktijk.

Conclusie

In het geheel van therapie bij patiënten met nek- en rugproblemen zou mesotherapie een te overwegen behandeling kunnen zijn. Er bestaat nog veel diversiteit rond de keuze van het product, injectietechniek en frequentie. De basisproducten bestaan bijna steeds uit een ontstekingsremmend, relaxerend en verdovend middel die met behulp van een mesotherapienaald op verschillende plaatsen geïnjecteerd worden. Als deze middelen op een juiste manier worden ingespoten kunnen de producten op een voldoende veilige manier worden gebruikt zonder al te veel bijwerkingen. Patiënten die niet geholpen zijn met klassieke therapie of die hiervoor niet in aanmerking komen omwille van de gekende bijwerkingen, zouden baat kunnen hebben bij deze alternatieve methode. Mesotherapie zou een plaats kunnen hebben voor onmiddelijke pijnverlichting. Hoe lang deze effecten juist aanhouden is niet helemaal duidelijk. Meer onderzoek is nodig om de exacte plaats in het geheel van het behandelingsaanbod te bekijken, alsook voor de effecten op lange termijn.

Bibliografie

1. Safiri SA-O, Kolahi AA, Hoy D, Buchbinder R, Mansournia MA, Bettampadi D, et al. Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990-2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. BMJ. 2020 Mar 26;368:m791.
2. Popescu A, Lee H. Neck Pain and Lower Back Pain. The Medical clinics of North America. 2020;104(2):279-92.
3. Makris UE, Fraenkel L Fau - Han L, Han L Fau - Leo-Summers L, Leo-Summers L Fau - Gill TM, Gill TM. Epidemiology of restricting back pain in community-living older persons. J Am Geriatr Soc. 2011 Apr;59(4):610-4.
4. Kocak AO. Intradermal mesotherapy versus systemic therapy in the treatment of musculoskeletal pain: A prospective randomized study. Am J Emerg Med. 2019;37(11):2061-5.
5. Ferrara PE, Ronconi G, Viscito R, Pascuzzo R, Rosulescu E, Ljoka C, et al. Efficacy of mesotherapy using drugs versus normal saline solution in chronic spinal pain: A retrospective study. Int J Rehabil Res. 2017;40(2):171-4.
6. Arana Narvarte D, Rosset-Llobet J. Safety of Subcutaneous Microinjections (Mesotherapy) in Musicians. Med Probl Perform Art. 2011;26(2):79-83.
7. PRISMA. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2021 [Available from: http://www.prisma-statement.org.
8. Collaboration TC. Kwaliteitchecklist EBM 2022 [Available from: https://netherlands.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads.
9. Boudokhane S, El Mtaoua S, Salah S, Migaou H, Aoud W, Elmay W, et al. Mesotherapy in the treatment of regional musculoskeletal pain in rehabilitation medicine. Annals of physical and rehabilitation medicine. 2014;57:e198-e.
10. Karagounis P, Sivetidou S, Kotroni A, Kaplas A, Xatziathanasiou X, Loizidis T, et al. The analgesic effect of mesotherapy on musculoskeletal pain: Our 12 months clinical experience. Annals of physical and rehabilitation medicine. 2014;57:e274-e.
11. Senara SH, Abdel wahed WY. THU0600 Value of Mesotherapy for Treatment of Chronic Low Back Pain: A Randomized Trial. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(Suppl 2):418-.
12. Costantino C, Marangio E Fau - Coruzzi G, Coruzzi G. Mesotherapy versus Systemic Therapy in the Treatment of Acute Low Back Pain: A Randomized Trial. LID - 317183 [pii] LID - 10.1155/2011/317183 [doi]. Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:317183.
13. Di Cesare A, Giombini A, Di Cesare M, Ripani M, Vulpiani MC, Saraceni VM. Comparison between the effects of trigger point mesotherapy versus acupuncture points mesotherapy in the treatment of chronic low back pain: A short term randomized controlled trial. Complement Ther Med. 2010;19(1):19-26.
14. Akbas I, Kocak AO, Kocak MB, Cakir Z. Comparison of intradermal mesotherapy with systemic therapy in the treatment of low back pain: A prospective randomized study. Am J Emerg Med. 2020 Jul;38(7):1431-1435.
15. Ronconi G, Ferriero G, Nigito C, Foti C, Maccauro G, Ferrara PE. Efficacy of intradermal administration of diclofenac for the treatment of nonspecific chronic low back pain: results from a retrospective observational study. Eur J Phys Rehabil Med. 2019 Aug;55(4):472-479.

RE: Toelating i.v.m. thesis

EC

Leeraert, Anniek <Anniek.Leeraert@uza.be> namens Ethisch Comite <EthischComite@uza.be>
Vr 23-10-2020 09:28
Aan: Maarten Ruymaekers

Beste

We hebben uw vraag voorgelegd aan de voorzitter van het Ethisch Comité, prof. Michielsen.
Vermits dit geen onderzoek op de mens betreft moet dit niet voorgelegd worden aan een Ethisch Comité ter goedkeuring.

Met vriendelijke groeten
Kind regards
Bien à vous

Anniek Leeraert
Medical Management Assistant
Tel + 32 3 821 38 97

Secretariaat Ethisch Comité
Nieuw adres:
UZA, Drie Eikenstraat 655, B-2650 Edegem
Tel +32 3 821 30 00 / **www.uza.be**
Denk aan het milieu vooraleer je dit bericht of de bijlagen uitprint

---

Van: Maarten Ruymaekers <Maarten.Ruymaekers@student.uantwerpen.be>
Verzonden: woensdag 21 oktober 2020 16:32
Aan: Ethisch Comite <EthischComite@uza.be>
Onderwerp: Re: Toelating i.v.m. thesis

Beste

De bedoeling van mijn onderzoek is om een systematische review te maken over mesotherapie (lokale intradermale injecties met o.a. procaïne en diclofenac) bij nek- en rugproblematiek. In de literatuur is hier echter nog maar weinig over gekend zodanig dat verder onderzoek noodzakelijk is. Ik ben dus opzoek gegaan in verschillende databases om waardevolle artikels te vinden. Deze probeer ik dan te bundelen tot een overzichtelijk literatuuronderzoek. Hierbij komen geen klinische studies (geen patiëntengroepen, geen interventies) aan te pas.

Met vriendelijke groeten

Maarten Ruymaekers

ICHO

23 oktober 2020 om 16:02

I

ReGoedkeuring Ethisch Comité

Aan: Maarten Ruymaekers

Beste Maarten,

Dat is correct, zoals we ook altijd vermelden in alle communicatie en informatie bij Systematisch literatuur onderzoek moet er geen EC aanvraag gebeuren.

Via mijn icho > mijn masterproef zal je ook zien (nu en/of volgend jaar) dat bij Systematisch literatuur onderzoek geen protocol of Goedkeuring EC opgeladen moet worden.

Vriendelijke Groet,
ICHO - secretariaat

icho@icho.be
Tel 016/37 68 52