

Transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij
levermetastasen van pancreascarcinoom

Datum 9 mei 2014
Status Definitief

Colofon

Volnummer	2014059822
Contactpersoon	dhr. drs. P. Abrishami
Afdeling	Sector Zorg

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—6
1.1	Aanleiding—6
1.2	Centrale vraag—6
1.3	Leeswijzer—6
2	Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?—7
2.1	Wat zijn de criteria?—7
2.2	Hoe toetsen wij?—7
3	Voldoet de zorgnorm aan de criteria?—9
3.1	Om welke indicatie gaat het?—9
3.2	Voldoet de zorgnorm bij behandeling van levermetastasen met TACE bij patiënten met pancreascarcinoom aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk?—9
3.2.1	Aandoening—9
3.2.2	Standaardbehandeling/vergelijkende behandeling—9
3.2.3	Vraagstelling literatuuronderzoek—10
3.2.4	Resultaten literatuuronderzoek—10
3.2.5	Effectiviteit volgens studies—10
3.3	Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk—10
3.4	Advies Wetenschappelijke Adviesraad—10
4	Consultatie—13
5	Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt—15
6	Consequenties voor de praktijk—17
6.1	Zorgactiviteiten—17
6.2	Aanspraakcode—17
6.3	Kostenconsequentieraming—17

Samenvatting

De centrale vraag van dit standpunt is of een transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij levermetastasen van pancreascarcinoom voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee of deze indicatie-interventiecombinatie tot de basisverzekering behoort.

Zorginstituut Nederland concludeert dat Transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij levermetastasen van pancreascarcinoom niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk en dus geen verzekerde zorg is.

1 Inleiding

1.1 **Aanleiding**

Naar aanleiding van een geschil over de vergoeding van de kosten van een transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij levermetastasen van pancreascarcinoom heeft de Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekering (SKGZ) op 22 november 2013 het CVZ, met ingang van 1 april 2014 Zorginstituut Nederland, verzocht te beoordelen of deze behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1.2 **Centrale vraag**

De centrale vraag van dit standpunt is of een transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij levermetastasen van pancreascarcinoom voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee of deze indicatie-interventiecombinatie tot de basisverzekering behoort.

1.3 **Leeswijzer**

Hoofdstuk 2 beschrijft de algemene criteria waar een interventie aan moet voldoen om onder de basisverzekering te vallen. In hoofdstuk 3 wordt besproken of Transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij levermetastasen van pancreascarcinoom voldoet aan het wettelijk criterium stand van de wetenschap en praktijk. In hoofdstuk 4 worden de uitkomsten van de consultatie besproken. In hoofdstuk 5 komt de conclusie aan bod en tenslotte wordt in hoofdstuk 6 ingegaan op de eventuele gevolgen voor de uitvoeringspraktijk.

2 Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?

2.1 Wat zijn de criteria?

Een interventie valt alleen onder de te verzekeren prestaties (basisverzekering) wanneer deze voldoet aan de onderstaande criteria: de zorgvorm moet een behoefte aan medische zorg dekken en de zorgvorm moet bewezen effectief zijn.

Artikel 10 van de Zorgverzekeringswet beschrijft het eerste criterium: het somt op voor welke risico's zorg verzekerd moet worden. Het omschrijft deze risico's als 'de behoefte aan geneeskundige zorg enz.'. De te beoordelen zorgvorm valt alleen onder de basisverzekering wanneer deze (één van) deze risico's dekt.

Artikel 2.4, eerste lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft dat het moet gaan om zorg zoals deze pleegt te worden geboden door de daar genoemde zorgaanbieders.

Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft het laatste criterium: een zorgvorm valt verder alleen onder de basisverzekering wanneer de zorg volgens de stand van de wetenschap en praktijk als effectief kan worden beschouwd.

2.2 Hoe toetsen wij?

Nadat we hebben vastgesteld of een zorgvorm (één van) de risico's uit artikel 10 van de Zorgverzekeringswet dekt en door de genoemde zorgaanbieders pleegt te worden aangeboden, bepalen we of de zorgvorm voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en de praktijk.

Wij hebben onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen, beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. We onderzoeken of er wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van de zorgvorm. Daarbij volgen we het de principes van evidence based medicine (EBM). De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal.' Verder is ons algemene uitgangspunt dat er voor een positieve beslissing over de effectiviteit medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht beschikbaar moeten zijn. Mochten dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn dan kunnen we beargumenteerd van dit vereiste afwijken en eventueel genoeg nemen met gegevens van een lagere bewijskracht.

3 Voldoet de zorgnorm aan de criteria?

3.1 Om welke indicatie gaat het?

Het gaat om Transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij levermetastasen van pancreascarcinoom.

3.2 Voldoet de zorgnorm bij behandeling van levermetastasen met TACE bij patiënten met pancreascarcinoom aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk?

In dit standpunt gaat het om TACE bij levermetastasen van pancreascarcinoom. Er is literatuuronderzoek door Zorginstituut Nederland uitgevoerd om te beoordelen of TACE bij levermetastasen van pancreascarcinoom voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Het literatuuronderzoek maakt deel uit van de medische beoordeling die als achtergrondrapportage van dit standpunt is bijgevoegd. Hieronder volgt een samenvatting.

3.2.1 *Aandoening*

Pancreascarcinoom is na colorectaal carcinoom het tweede meest voorkomende maag- en darmcarcinoom. In 2011 werden in Nederland 2076 nieuwe patiënten met een pancreascarcinoom gediagnosticeerd. De incidentie is leeftijdsafhankelijk en varieert van 0,2 - 3,8 per 100.000 personen tussen van 30 - 50 jaar en van 57,1 – 69,8 per 100.000 personen tussen 70 - 90 jaar. Anorexie, gewichtsverlies, buikpijn en icterus zijn de meest voorkomende symptomen, waarmee patiënten zich presenteren. Pancreascarcinoom heeft ondanks ontwikkelingen in diagnostiek en behandelingsmogelijkheden nog steeds een slechte prognose. Zonder therapie is de gemiddelde overleving na diagnose 4 tot 6 maanden. Ten tijde van de diagnose heeft meer dan de helft van de patiënten reeds metastasen in de lever, longen of het peritoneum.

3.2.2 *Standaardbehandeling/vergelijkende behandeling*

Chirurgie:

Radicaal chirurgische resectie van het pancreascarcinoom is de enige behandeling met kans op genezing. In Nederland is het algemeen geaccepteerd dat patiënten met metastasen op afstand, lymfkliermetastasen en lokale tumordoorgroei naar vaatstructuren (truncus coeliacus, a. mesenterica superior of a. hepatica, v. porta of v. mesenterica) niet in aanmerking komen voor chirurgische resectie.

Preoperatief wordt chemoradiotherapie gegeven bij een borderline resectabel pancreascarcinoom.

Postoperatief worden patiënten met een goede performancestatus na een pancreatoduodenectomie behandeld met adjuvant chemotherapie.

Palliatieve behandeling:

Bij een primair niet-resectabel of gemetastaseerd pancreascarcinoom, komt een patiënt mogelijk in aanmerking voor palliatieve behandeling, die kan bestaan uit (5):

- Systemische chemotherapie. Behandeling met chemotherapie vs. ondersteunende therapie verbetert de 1-jaarsoverleving en de kwaliteit van leven. In Nederland is gemcitabine de standaard eerstelijns chemotherapie.

- Opheffen van de biliaire obstructie met endoscopische drainage en plaatsing van een endoprothese of aanleg van een biliogestieve anastomose.

- Opheffen van de maaguitgangstenose met een endoscopisch aangelegde duodenumstent (bij korte levensverwachting) of een chirurgische enterostomie.
- Pijnbestrijding; medicamenteus en plexus coeliacus blokkade.
- Voedingsadviezen

3.2.3 *Vraagstelling literatuuronderzoek*

De vraag is of TACE behandeling bij levermetastasen van pancreascarcinoom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

3.2.4 *Resultaten literatuuronderzoek*

Het literatuuronderzoek leverde elf studies, vier standpunten en twee richtlijnen op. Er werden geen gerandomiseerde of vergelijkende studies gevonden, waarin behandeling met TACE vergeleken werd met systemische chemotherapie of Best Supporting Care. Ook werden er geen systematische reviews van niet-vergelijkende studies gevonden. Omdat er geen vergelijkende studies beschikbaar waren, werden 2 niet-vergelijkende studies geselecteerd om te achterhalen of hierin een effect is gerapporteerd.

3.2.5 *Effectiviteit volgens studies*

De in de studies gerapporteerde mediane overleving na TACE is lastig te interpreteren in termen van de effectiviteit. Enerzijds hebben alle patiënten met een in opzet curatieve resectie in de literatuur een vergelijkbare of langere mediane overleving: zonder adjuvante chemotherapie is dit 17-20 maanden en met adjuvante chemotherapie is dit 20-22 maanden. Een deel van deze patiënten is echter curatief behandeld en de overleving na chirurgie omvat ook de periode van operatie tot detectie van metastasen, terwijl in de geselecteerde studies wordt gerekend vanaf de eerste TACE behandeling. Het is onbekend hoe lang de periode was tussen de diagnose/resectie van de primaire tumor en het optreden van metastasen in de studies.

Anderzijds lijkt de mediane overleving na TACE langer ten opzichte van de mediane overleving van 6 maanden, die in de literatuur wordt gerapporteerd voor de behandeling met gemcitabine bij gemetastaseerde ziekte (inclusief extrahepatische metastasen). Dit is echter ook geen goede vergelijking, omdat de geïncludeerde patiënten in de studies een veel gunstigere prognose hadden doordat resectie van de pancreastumor mogelijk was en extrahepatische metastasen ontbraken.

De conclusie is dat de mediane overleving na TACE behandeling van 16-17 maanden geen evidente levensverlenging betekent in vergelijking met de mediane overleving na de primaire chirurgische behandeling van ongeveer 20 maanden. Voor de hand ligt immers te veronderstellen dat de levermetastasen vrij snel na de operatie ontstaan. Voorts hebben beide niet-vergelijkende studies de kenmerken van patiëntenpopulatie zeer beperkt beschreven en vertonen de studies een hoge kans op selectiebias. Er is onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit om te kunnen concluderen dat TACE effectief is voor de behandeling van patiënten met levermetastasen van pancreascarcinoom.

3.3 **Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk**

Op basis van de beschikbare literatuur concludeert Zorginstituut Nederland dat Transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij levermetastasen van pancreascarcinoom niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk.

3.4 **Advies Wetenschappelijke Adviesraad**

Zorginstituut Nederland heeft zich op 22 april 2014 laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR is tot de conclusie gekomen dat de

behandeling niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Zorginstituut Nederland neemt deze conclusie over.

4 Consultatie

Het CVZ, thans Zorginstituut Nederland, heeft in maart 2014 het concept achtergrondrapportage voor inhoudelijke consultatie voorgelegd aan de volgende (secties van) wetenschappelijke verenigingen:

- de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH),
- de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR),
- de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), en
- de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL).

De NVVH en de NVvR hebben geen inhoudelijke aanvulling op het rapport. De NVMO en de NVMDL hebben laten weten dat ze het met de argumentatie van dit standpunt eens zijn en de conclusie onderschrijven.

5 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt

De behandeling van Transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij levermetastasen van pancreascarcinoom kan niet worden beschouwd als zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk. De behandeling kan om die reden niet worden vergoed of verstrekt uit de basisverzekering.

6 Consequenties voor de praktijk

6.1 Zorgactiviteiten

TACE

Bekostiging van medisch-specialistische zorg verloopt via het DBC-systeem. Binnen het DBC-systeem bestaat geen specifieke zorgactiviteit voor de TACE. In het algemeen kan de behandeling worden geschaard onder de volgende zorgactiviteit: 080828; embolisatie van de vaten.

6.2 Aanspraakcode

TACE

Deze zorgactiviteit is reeds voorzien van aanspraakcode 2601. Dit standpunt geeft geen aanleiding voor een wijziging van deze aanspraakcode. Wel zal, in overleg met DBC-Onderhoud, worden onderzocht of het voor een correcte registratie en declaratie noodzakelijk is om voor TACE een specifieke zorgactiviteitscode met passende aanspraakcode aan te maken.

6.3 Kostenconsequentieraming

De exacte Nederlandse gegevens over de kosten en tarieven van TACE behandeling voor deze indicatie en het patiëntenvolume ontbreken. Naar verwachting zou dit negatieve standpunt kunnen leiden tot minder zorguitgave door de (extra) kosten die hierdoor niet gemoeid zijn. Dit kan maximaal tot €5.5 a 6 miljoen bedragen. Deze raming is gebaseerd op het aantal patiënten, dat anders kandidaat was geweest voor de behandeling, keer de kosten per behandeling. Zoals uitgelegd in de achtergrondrapportage is pancreascarcinoom het tweede meest voorkomende maag- en darmcarcinoom. Op basis van de 2011 getallen worden jaarlijks ongeveer 2100 patiënten met een pancreascarcinoom gediagnosticeerd, van wie ongeveer de helft een niet-reseceerbaar ductaal carcinoom heeft. Ten minste 900-1000 patiënten komen daarom in aanmerking voor palliatieve behandeling. Onbekend is de hoeveelheid patiënten zonder extrahepatische metastasen, die mogelijke kandidaten waren geweest voor de TACE. Aan de andere kant waren sommige patiënten ook na chirurgie mogelijke kandidaten voor de TACE behandeling.

De kosten van de TACE behandeling inclusief bijhorende middelen en beeldvormingen (CT/MRI) variëren per centrum en per indicatie/patiënt. Op basis van onderzoek in een Europees ziekenhuis en op basis van drie recent door ons behandelende geschillen zouden de gemiddelde ziekenhuiskosten voor TACE behandeling ongeveer €6000 per patiënt zijn. Dit op basis van gemiddeld 2 sessies van TACE per patiënt.

In de studies die in de achtergrondrapportage besproken worden, krijgen patiënten gemiddeld meer TACE behandelingsessies (3.2-4.9). Grofweg kan daarom jaarlijks naar schatting tot circa €5.5 a 6 miljoen minder uitgegeven worden naar aanleiding van dit negatieve standpunt. Voor de hand ligt immers de assumptie dat de TACE de eventuele palliatieve behandeling (zoals systemisch chemotherapie) niet had vervangen vanwege progressiviteit van de tumor en hoge kans op het ontwikkelen van extrahepatische metastasen bij patiënten met levermetastasen van pancreascarcinoom.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij levermetastasen
van pancreascarcinoom

Datum 9 mei 2014
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014010113
Contactpersoon	P. Abrishami +31 (0)20 797 86 43
Afdeling	Sector Zorg
ICD-10 code Zorgactiviteit	C 25.9

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Achtergrond pancreascarcinoom—7
1.2.1	Epidemiologie, diagnose en beloop—7
1.2.2	Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling—7
1.2.3	Te beoordelen interventie—8
1.3	Vraagstelling literatuuronderzoek—8
1.3.1	Vraagstelling—8
1.3.2	Patiëntenpopulatie (P)—8
1.3.3	Interventie (I)—8
1.3.4	Controle behandeling (C)—9
1.3.5	Relevante uitkomstmaten (O)—9
1.3.6	Relevante follow-up duur—9
1.3.7	Vereiste methodologische studiekekenmerken—9
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies—11
2.1	Zoektermen—11
2.2	Databases & websites—11
2.3	Selectiecriteria—11
3	Resultaten—13
3.1	Resultaten literatuursearch—13
3.2	Kwaliteit en kenmerken van geselecteerde studies—13
3.3	Effectiviteit—13
3.4	Standpunten en richtlijnen—14
4	Bespreking—15
5	Inhoudelijke consultatie—17
6	Standpunt stand van de wetenschap & praktijk—19
7	Literatuurlijst—21
	Bijlage 1: Overzicht geselecteerde studies—23
	Bijlage 2: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch—25
	Bijlage 3: Overzicht van standpunten—28
	Bijlage 4: Overzicht van richtlijnen—30

Samenvatting

Pancreascarcinoom is het tweede meest voorkomende gastro-intestinale carcinoom. Ten tijde van de diagnose heeft meer dan de helft van de patiënten reeds metastasen in de lever, de longen of het peritoneum. De palliatieve behandeling bij een primair niet-resectabel of gemetastaseerd pancreascarcinoom bestaat uit systemische chemotherapie, opheffen van een biliaire obstructie of een maaguitgangstenose, pijnbestrijding en voedingsadviezen.

Transarteriële chemoembolisatie (TACE) is een methode, waarbij tumorweefsel vernietigd wordt door selectieve (lokale) toediening van chemotherapie en embolisatie van de arteriële vaatvoorziening naar de levermetastasen. Behandeling met TACE kan worden toegepast bij levermetastasen van pancreascarcinoom zonder extrahepatische metastasen.

Er is onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit om te kunnen concluderen dat TACE effectief is voor de behandeling van levermetastasen bij patiënten met pancreascarcinoom.

Zorginstituut Nederland concludeert dat TACE niet voldoet aan het Zvw criterium van de (internationale) stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van levermetastasen bij patiënten met pancreascarcinoom.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Naar aanleiding van een geschil over de vergoeding van de kosten van een transarteriële chemoembolisatie (TACE) voor de behandeling van levermetastasen bij een patiënt met pancreascarcinoom heeft de Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekering (SKGZ) op 22 november 2013 het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) verzocht te beoordelen of deze behandeling voldoet aan het Zvw criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Het CVZ heeft eerder een aantal standpunten uitgebracht betreffende de toepassing van TACE bij primaire levertumoren en levermetastasen van verschillende primaire origine. Het CVZ (Zorginstituut Nederland vanaf april 2014) heeft tot nu toe geen standpunt ingenomen betreffende behandeling met TACE bij levermetastasen bij pancreascarcinoom. Voor levermetastasen bij neuroendocriene pancreastumoren heeft het CVZ een apart standpunt ingenomen (1).

1.2 Achtergrond pancreascarcinoom

1.2.1 *Epidemiologie, diagnose en beloop*

Na colorectaal carcinoom is pancreascarcinoom het tweede meest voorkomende maag- en darmcarcinoom (2). In 2011 werden in Nederland 2076 nieuwe patiënten met een pancreascarcinoom gediagnosticeerd (3). De incidentie is leeftijdsafhankelijk en varieert van 0,2 - 3,8 per 100.000 personen tussen 30 - 50 jaar en van 57,1 – 69,8 per 100.000 voor personen tussen 70 - 90 jaar (3). Het merendeel van de pancreastumoren (85-90%) is een (ductaal) adenocarcinoom (2). Anorexie, gewichtsverlies, buikpijn en icterus zijn de meest voorkomende symptomen, waarmee patiënten zich presenteren (2; 4).

Ondanks ontwikkelingen in diagnostiek en behandelingsmogelijkheden heeft het pancreascarcinoom nog steeds een slechte prognose (4). Zonder therapie is de mediane overleving na diagnose 4 tot 6 maanden. Indien er een in opzet curatieve resectie verricht wordt, is de 5-jaars overleving niet meer dan 10 à 20% (5). Ten tijde van de diagnose heeft meer dan de helft van de patiënten reeds metastasen in de lever, longen of het peritoneum (4).

1.2.2 *Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling*

Chirurgie

Radicale chirurgische resectie van het pancreascarcinoom is de enige behandeling met kans op genezing (6; 4). In Nederland is het algemeen geaccepteerd dat patiënten met metastasen op afstand, lymfkliermetastasen en lokale tumordoorgroei naar vaatstructuren (truncus coeliacus, a. mesenterica superior of a. hepatica, v. porta of v. mesenterica) niet in aanmerking komen voor chirurgische resectie (5). Bij slechts 20% van de patiënten kan een resectie met curatieve opzet worden verricht (5; 4; 6). Preoperatief wordt chemoradiotherapie gegeven bij een borderline resectabel pancreascarcinoom (5). Postoperatief worden patiënten met een goede performancestatus na een pancreatoduodenectomie behandeld met adjuvant chemotherapie (5).

Palliatieve behandeling

Bij een primair niet-resectabel of gemetastaseerd pancreascarcinoom, komt een patiënt mogelijk in aanmerking voor palliatieve behandeling, die kan bestaan uit (5):

- Systemische chemotherapie. Behandeling met chemotherapie vs. ondersteunende therapie verbetert de 1-jaarsoverleving en de kwaliteit van leven. In Nederland is gemcitabine de standaard eerstelijns chemotherapie.
- Opheffen van de biliare obstructie met endoscopische drainage en plaatsing van een endoprothese of aanleg van een biliodigestieve anastomose.
- Opheffen van de maaguitgangstenose met een endoscopisch aangelegde duodenumstent (bij korte levensverwachting) of een chirurgische enterostomie.
- Pijnbestrijding; medicamenteus en plexus coeliacus blokkade.
- Voedingsadviezen

1.2.3 *Te beoordelen interventie*

Transarteriële chemoembolisatie (TACE) is een methode, waarbij tumorweefsel vernietigd wordt door selectieve (lokale) toediening van chemotherapie en embolisatie van de arteriële vaatvoorziening naar de levermetastasen (7). Bij de conventionele TACE wordt een emulsie, bestaande uit een combinatie van chemotherapeutica met lipiodol (vaso-occlusief), in segmentale arteriën toegediend (7). De embolisatie van de arteriën naar de tumor, leidt tot ischemie van het tumorweefsel. Door de vasculaire occlusie ontstaan er ook hogere concentraties van de chemotherapeutica in het tumorweefsel, die langdurig aanhouden (7;8). Een TACE behandeling wordt een aantal keren herhaald. Complicaties treden op bij 10% van de patiënten (9). De meest voorkomende complicatie van TACE is het post-embolisatie syndroom, met pijn in de rechter bovenbuik, misselijkheid en braken, verhoogde leverenzymen en koorts (8). Andere complicaties zijn acuut leverfalen, leverabcessen, bilioom, cholecystitis, tractus digestivus bloeding, thrombose of dissectie van de a. hepatica en mesenteriaal ischemie (8;9).

Bij recentere varianten van TACE worden met emboliserende partikels: (drug-eluting) microsferen (DEM-TACE), zoals polyvinyl alcohol kralen (drug eluting beads=DEB-TACE) beladen met chemotherapeutica, toegediend (7;8). De hoeveelheid chemotherapie die de circulatie bereikt, is lager dan bij de conventionele TACE met lipiodol, terwijl lokaal de concentratie hoger is (7;8). De meest bekende bijwerking is het post-embolisatie syndroom. Andere complicaties zijn o.a. leverfalen en maagirritatie (7).

1.3 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

1.3.1 *Vraagstelling*

Voldoet de TACE behandeling bij levermetastasen van pancreascarcinoom aan het Zwv criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'?

1.3.2 *Patiëntenpopulatie (P)*

Patiënten met levermetastasen bij pancreascarcinoom zonder extrahepatische metastasen

1.3.3 *Interventie (I)*

TACE

- 1.3.4 *Controle behandeling (C)*
Systemische chemotherapie of best supportive care (BSC)
- 1.3.5 *Relevante uitkomstmaten (O)*
Overleving;
Progressievrije overleving;
Kwaliteit van leven;
Bijwerkingen/complicaties
- 1.3.6 *Relevante follow-up duur*
Tenminste 1 jaar
- 1.3.7 *Vereiste methodologische studiekenmerken*
Het CVZ heeft het instrument "Passend bewijs" ontwikkeld om te beoordelen of er bij een vraagstelling naar de effectiviteit van een bepaalde behandeling valide redenen zijn om genoeg te nemen met studies van lager niveau dan het niveau van gerandomiseerd vergelijkend onderzoek.
De beoordeling van de effectiviteit van TACE is het meest optimaal met gerandomiseerde studies, waarbij TACE wordt vergeleken met standaard systemische chemotherapie of best supportive care. Gezien de relatief hoge incidentie van het pancreascarcinoom is gerandomiseerd of prospectief vergelijkend onderzoek haalbaar voor de bovengenoemde patiëntenpopulatie. Blindering van de patiënten en behandelaars is niet mogelijk, maar wel van de beoordelaars. Bij afwezigheid van gerandomiseerde of andere vergelijkende studies zou een sterk eenduidig effect in case series ook iets kunnen zeggen over de effectiviteit van deze behandeling. Zorginstituut Nederland heeft daarom ook niet-vergelijkende studies overwogen.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoektermen

Het CVZ heeft in januari 2014 een literatuur search verricht met de volgende zoektermen:

Transcatheter, transarterial, chemoembolization, chemoembolisation, emboli*, chemoembolization, therapeutic, TACE, TAE, DEBIRI- of DEB-TACE, bead*, microsph*, pancreas, pancreat*, cancer*, tumor*, tumour*, neoplasm*, pancreatic Neoplasms, metastasis, liver neoplasms/secondary, metasta*, liver, hepatic*, hepato*.

De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 2.

2.2 Databases & websites

De literatuur search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, Dynamed, HTA Database, TRIP en de Cochrane Library voor de periode t/m 28 januari 2014.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent TACE bij levermetastasen van pancreascarcinoom:

(Amerikaanse) verzekeraars AETNA en SIGNA, ANTHEM, PREMIER Blue Cross, Regence Group en CMS.

De volgende bronnen zijn gescreend betreffende de richtlijnen voor TACE bij levermetastasen van pancreascarcinoom: NICE, NGC, IKNL/Oncoline, GIN en AWMF.

Ook zijn de websites van de volgende tegenhangerorganisaties gescreend: GBA, IQWIG, KCE, LBI, HAS en Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

TACE

Pancreascarcinoom

Levermetastasen

Gerandomiseerde studies;

Systematische reviews;

Vergelijkende (niet-gerandomiseerde) studies;

Niet-vergelijkende studies > 20 patiënten

Artikelen in het Engels en Nederlands.

De volgende exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Neuroendocriene tumoren;

Beschrijvende reviews;

Niet-vergelijkende studies < 20 patiënten.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Het literatuuronderzoek leverde elf studies, vier standpunten en twee richtlijnen op. Er werden geen gerandomiseerde of vergelijkende studies gevonden, waarin behandeling met TACE vergeleken werd met systemische chemotherapie of Best Supporting Care. Ook werden er geen systematische reviews van niet-vergelijkende studies gevonden. Omdat er geen vergelijkende studies beschikbaar waren, werden 2 niet-vergelijkende studies geselecteerd om te achterhalen of hierin een effect is gerapporteerd. (10; 11).

De zoekresultaten zijn weergegeven in Bijlage 2. De geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 1. De gevonden standpunten en richtlijnen zijn weergegeven in Bijlage 3 en 4.

3.2 Kwaliteit en kenmerken van geselecteerde studies

Farshid et al. hebben een studie gepubliceerd, waarin de behandeling met TACE van levermetastasen bij verschillende primaire tumoren werd vergeleken. Alle patiënten hadden een resectie van de primaire tumor gehad en waren niet behandeld met chemotherapie of radiotherapie. In deze studie werd TACE niet vergeleken met een andere behandeling (10); het betreft dus voor de vraagstelling van dit standpunt een niet-vergelijkende studie, die van matige kwaliteit is met een hoge kans op bias om meerdere redenen (zie Bijlage 1).

Er wordt geen beschrijving gegeven van de baseline kenmerken van de patiënten met pancreascarcinoom, zodat het onduidelijk is of het een homogene populatie betreft. Tabel 3 op pagina 422 bevat meerdere fouten bij de beschrijving van de resultaten bij pancreascarcinoom. Zo staat vermeld, dat de 2-jaars overleving 45% ipv 45.5% is, de mediane overleving 25.5 (tabel) ipv 17.3 (tekst) maanden is en dat de 3-jaars progressievrije overleving hoger is dan de 3-jaars overleving, namelijk 38% vs. 35%. Verder wordt beschreven, dat alle patiënten "a second-line standard therapy protocol" kregen. Het is onduidelijk of het om een tweede TACE behandeling gaat (meest waarschijnlijk) of behandeling met systemische chemotherapie. Ook staat niet vermeld hoe patiënten met progressie onder TACE behandeld worden.

Azizi et al. hebben een niet-vergelijkende studie verricht bij patiënten met levermetastasen bij pancreascarcinoom zonder extrahepatische metastasen (11). Patiënten hadden een resectie van het pancreascarcinoom ondergaan en waren reeds behandeld met chemotherapie. Ook in deze studie is een hoge kans op (selectie) bias. De studie beschrijft niet de baseline karakteristieken van de patiënten, waardoor heterogeniteit niet kan worden uitgesloten. Patiënten met progressie werden behandeld met systemische chemotherapie, hetgeen de resultaten beïnvloed kan hebben.

3.3 Effectiviteit

Overleving

In de niet-vergelijkende studie van Farshid et al. was de mediane overleving vanaf de TACE behandeling 17.3 maanden (10). De 1- en 3-jaars overleving waren respectievelijk 65% en 35%. De 3-jaars progressievrije overleving was 38%.

In de niet-vergelijkende studie van Azizi et al. bedroeg de mediane overleving na de eerste TACE behandeling 16 maanden (11). De 1-, 3- en 5-jaars overleving waren respectievelijk 60%, 25% en 11%. De 1-, 3- en 5-jaars progressievrije overleving

waren respectievelijk 57%, 20% en 10% (11).

Kwaliteit van leven en bijwerkingen/complicaties

In beide studies niet gerapporteerd.

3.4

Standpunten en richtlijnen

Er werden 4 standpunten gevonden over TACE bij levermetastasen (Bijlage 3). Twee standpunten van AETNA en PREMERA beschouwen TACE als experimenteel bij levermetastasen van andere primaire tumoren dan neuroendocriene tumoren of het melanoom van de uvea. De twee standpunten van ANTHEM en CIGNA vermelden dat TACE als palliatieve therapie medisch noodzakelijk wordt beschouwd bij symptomen van levermetastasen van iedere primaire tumor (bij falen van voorafgaande therapie (CIGNA)).

De 2 gevonden richtlijnen voor de behandeling van pancreascarcinoom uit Nederland en België noemen TACE niet als een behandelingsoptie bij levermetastasen van pancreascarcinoom (Bijlage 4).

4 Bespreking

In de literatuur werden geen gerandomiseerde of vergelijkende studies gevonden waarin de behandeling met TACE bij levermetastasen van pancreascarcinoom werd vergeleken met systemische chemotherapie of best supportive care. Er werden twee niet-vergelijkende studies met TACE met > 20 pancreascarcinoom-patiënten met levermetastasen (zonder extrahepatische metastasen) geselecteerd en bekeken (10; 11).

Beide studies rapporteerden een mediane overleving na de eerste TACE behandeling van respectievelijk 17.3 (10) en 16 maanden (11). In deze studies werden patiënten met een voorafgaande resectie van het pancreascarcinoom met (10) of zonder chemotherapie (11) geïncludeerd. Patiënten met een niet-resectabel pancreascarcinoom kwamen niet in aanmerking.

De gerapporteerde mediane overleving na TACE is lastig te interpreteren. Aan de ene kant hebben alle patiënten met een in opzet curatieve resectie in de literatuur een vergelijkbare of langere mediane overleving: zonder adjuvante chemotherapie is dit 17-20 maanden (12; 13; 14) en met adjuvante chemotherapie is dit 20-22 maanden (12; 13; 14). Een deel van deze patiënten is echter curatief behandeld en de overleving na chirurgie omvat ook de periode van operatie tot detectie van metastasen, terwijl in de geselecteerde studies wordt gerekend vanaf de eerste TACE behandeling. Het is onbekend hoe lang de periode was tussen de diagnose/resectie van de primaire tumor en het optreden van metastasen in de studies. Aan de andere kant lijkt de mediane overleving na TACE langer tov de mediane overleving van 6 maanden, die in de literatuur wordt gerapporteerd voor de behandeling met gemcitabine bij gemetastaseerde ziekte (inclusief extrahepatische metastasen)(15). Dit is echter ook geen goede vergelijking, omdat de geïncludeerde patiënten in de studies een veel gunstigere prognose hadden doordat resectie van de pancreastumor mogelijk was en extrahepatische metastasen ontbraken.

We concluderen dat de mediane overleving na TACE behandeling van 16-17 maanden geen evidente levensverlenging betekent in vergelijking met de mediane overleving na de primaire chirurgische behandeling van ongeveer 20 maanden. Voor de hand ligt immers te veronderstellen dat de levermetastasen vrij snel na de operatie ontstaan.

Daarbij komt dat beide niet-vergelijkende studies de kenmerken van patiëntenpopulatie zeer beperkt beschreven hebben en de studies een hoge kans op selectiebias vertonen.

Samenvattend is er onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit om te kunnen concluderen dat TACE effectief is voor de behandeling van patiënten met levermetastasen bij pancreascarcinoom.

5 Inhoudelijke consultatie

Het CVZ heeft in maart 2014 het concept achtergrondrapportage voor inhoudelijke consultatie voorgelegd aan de volgende (secties van) wetenschappelijke verenigingen:

de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH),
de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR),
de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), en
de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL).

De NVVH en de NVvR hebben geen inhoudelijke aanvulling op het rapport. De NVMO en de NVMDL hebben laten weten dat ze het met de argumentatie van dit standpunt eens zijn en de conclusie onderschrijven.

6 Standpunt stand van de wetenschap & praktijk

Er is onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit om te kunnen concluderen dat TACE effectief is voor de behandeling van levermetastasen bij patiënten met pancreascarcinoom. Zorginstituut Nederland concludeert daarom dat TACE niet voldoet aan het Zvw criterium van de (internationale) stand van de wetenschap en praktijk voor deze indicatie.

7 Literatuurlijst

1. CVZ. Standpunt transarteriële chemoembolisatie (TACE) bij neuroendocriene levermetastasen. Geraadpleegd in april 2014 via www.zorginstituutnederland.nl/.
2. Castillo CF In: UpToDate, Tanabe K & Howell DA (Eds), Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer, UpToDate, Waltham, MA. Geraadpleegd in januari 2014 via <http://www.uptodate.com/home>.
3. IKNL Nederlandse kankerregistratie. Cijfers over kanker. Geraadpleegd in januari 2014 via <http://www.cijfersoverkanker.nl/>.
4. Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, et al. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. *World J Gastroenterol* 2011;17:867-97.
5. IKNL. Pancreascarcinoom. Landelijke richtlijn, Versie: 2.0. 2011. Geraadpleegd in januari 2014 via <http://www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured-files/2011/Pancreascarcinoom.pdf>.
6. Brenner T, Duggal S, Natale J, et al. In: UpToDate, Savarese D (Ed), Treatment protocols for pancreatic cancer, UpToDate, Waltham, MA. Geraadpleegd in januari 2014 via <http://www.uptodate.com/home>.
7. Dudeck O, Ricke J. Advances in regional chemotherapy of the liver. *Expert Opin Drug Deliv* 2011;8:1057-69.
8. Konopke R, Roth J, Volk A, et al. Colorectal liver metastases: an update on palliative treatment options. *J Gastrointest Liver Dis* 2012;21:83-91.
9. Basile A, Carrafiello G, Ierardi AM, et al. Quality-improvement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:765-74.
10. Farshid P, Darvishi A, Naguib N, et al. Repetitive chemoembolization of hypovascular liver metastases from the most common primary sites. *Future Oncol* 2013;9:419-26.
11. Azizi A, Naguib NNN, Mbalisike E, et al. Liver metastases of pancreatic cancer: role of repetitive transarterial chemoembolization (TACE) on tumor response and survival. *Pancreas* 2011;40:1271-5.
12. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10.
13. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 2009;101:908-15.

14. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-77.
15. Saif MW. Pancreatic neoplasm in 2011: an update. *JOP* 2011;12:316-21.

Bijlage 1: Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
Farshid et al. 2013	Vergelijkende studie o.b.v. primaire tumor van verschillende origine; Gemiddelde follow-up duur voor hele groep: 26±14 maanden (range: 3-43 maanden).	N=190 met verschillende primaire tumoren; N=48 met pancreas-carcinoom.	TACE (gemiddeld 4.9x) met mitomycine C; geen vergelijkende behandeling.	Hypovasculaire levermetastasen van verschillende primaire tumoren met voorafgaande chirurgische resectie van primaire tumor; Geen extrahepatische metastasen. Status na resectie van pancreascarcinoom. Geen voorafgaande systemische chemotherapie of radiotherapie.	Overleving; progressievrije overleving berekend vanaf eerste TACE behandeling	Mediane overleving: 17.3 maanden; 1-jaars overleving: 65%; 3-jaars overleving: 35%. 3-jaars progressievrije overleving: 38%.	Geen vergelijking met systemische chemotherapie/BSC. Alle patiënten kregen "second line standard therapy": is dat tweede TACE behandeling of systemische chemotherapie?? Geen goede beschrijving van baseline kenmerken van patiënten met pancreascarcinoom. Meerdere fouten in Tabel 3 pagina 422: 2-jaars overleving 45 ipv 45.5%; mediane survival 25.5 ipv 17.3 maanden; % 3-jaars progressievrije overleving langer dan 3-jaars overleving. Onduidelijk hoe patiënten met progressie verder behandeld werden. Bijwerkingen niet gerapporteerd;	Selectie bias: hoog	C

¹ Inclusief opmerkingen over beoordeling van kwaliteit van de studie met name bij niet vergelijkende studies.

² Te bepalen aan de hand van vragenlijst/tabellen (volgnr. 2010019636). Kans op vertekening in de resultaten: hoog, laag, onduidelijk.

³ Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnr. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijs-klasse ³
							Bij de berekening van overlevingsdata is de periode tussen chirurgie en TACE behandeling niet bekend.		
Azizi et al. 2011	Niet-vergelijkende studie; mediane follow-up duur: 16 maanden.	N=32.	TACE met mitomycine C, cisplatin en gemcitabine (gemiddeld 3.2x).	Levermetastasen bij pancreascarcinoom zonder extrahepatische metastasen; Status na resectie van pancreascarcinoom en behandeling met systemische chemotherapie met gemcitabine of gemcitabine/oxaliplatin.	Overleving; progressievrije overleving berekend vanaf eerste TACE behandeling.	Mediane overlevingstijd 16 maanden; 1-, 3- en 5-jaars overleving respectievelijk: 60%, 25% en 11%; 1-, 3- en 5-jaars progressievrije overleving respectievelijk 57%, 20% en 10%.	Geen baseline kenmerken van patiënten bekend. Patiënten met progressie van levermetastasen of extrahepatische metastasen (18.8%) werden met systemische chemotherapie behandeld en meegenomen in survivalanalyses. Geen bijwerkingen gerapporteerd. Bij de berekening van overlevingsdata is de periode tussen chirurgie en TACE behandeling niet bekend.	Selectie bias: hoog	C

Bijlage 2: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

TACE bij levermetastasen van pancreascarcinoom**Searchdatum: 28-01-2014****Database (website): Medline (Pubmed)****Zoekstrategie**

((Transcatheter OR transarterial) AND (chemoembolization OR chemoembolisation OR emboli*[tiab])) OR "Chemoembolization, Therapeutic"[MeSH Terms]OR TACE[tiab] OR TAE[tiab] OR DEBIRI OR DEB-TACE OR bead*[tiab] OR microsph*[tiab])
 AND
 ((pancreas[tiab] OR pancreat*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR neoplasm*[tiab]) OR "Pancreatic Neoplasms"[Mesh])
 AND
 ("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR "Liver Neoplasms/secondary"[Mesh] OR (metasta*[tiab] AND (liver[tiab] OR hepatic*[tiab] OR hepato*[tiab])))

Zoek resultaten

Referentie	Conform selectiecriteria	Reden van in- of exclusie
1. Farshid P, Darvishi A, Naguib N, et al. Repetitive chemoembolization of hypovascular liver metastases from the most common primary sites. Future Oncol 2013; 9: 419-26.	X	Vergelijkende studie (n=190): TACE bij levermetastasen bij tumoren van verschillende primaire origine. (De vergelijking is niet relevant voor de vraagstelling van dit standpunt; n=48 conform de PICO van dit standpunt.)
2. De Jong MC, Farnell MB, Sclabas G, et al. Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a dual-center analysis. Ann Surg 2010; 252: 142-8.		Niet-vergelijkend onderzoek (n=126): pancreatoduodenectomie icm lokale therapie (ablatie/TACE/radiotherapie) bij patiënten met verschillende primaire tumoren(n=12 conform de PICO van dit standpunt).
3. Hoffmann RT, Paprottka P, Jakobs TF, et al. Arterial therapies of non-colorectal cancer metastases to the liver (from chemoembolization to radioembolization). Abdom Imaging 2011; 36: 671-6.		Beschrijvende review en opinie.

Zoekstrategie

((Transcatheter OR transarterial) AND (chemoembolization OR chemoembolisation OR emboli*[tiab])) OR "Chemoembolization, Therapeutic"[MeSH Terms]OR TACE[tiab] OR TAE[tiab] OR DEBIRI OR DEB-TACE OR bead*[tiab] OR microsph*[tiab])
 AND
 ((pancreas[tiab] OR pancreat*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR neoplasm*[tiab]) OR "Pancreatic Neoplasms"[Mesh])
 AND
 ("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR "Liver Neoplasms/secondary"[Mesh] OR (metasta*[tiab] AND (liver[tiab] OR hepati*[tiab] OR hepato*[tiab])))

Zoek resultaten

4. Saif MW. Pancreatic neoplasm in 2011: an update. JOP 2011; 12: 316-21.		Beschrijvende review en opinie.
5. Brown DB, Gonsalves CF, Yeo CJ, et al. One year survival with poorly differentiated metastatic pancreatic carcinoma following chemoembolization with gemcitabine and cisplatin. Oncol Rep 2010; 24: 767-9.		Case report (n=1): TACE bij levermetastasen bij pancreascarcinoom.
6. Huang ZM, Pan CC, Wu PH, et al. Efficacy of minimally invasive therapies on unresectable pancreatic cancer. Chin J Cancer 2013; 32: 334-41.		Niet-vergelijkend onderzoek (n=71): TACE icm radiofrequente ablatie en/of radioactieve jodiumimplantatie.
7. Kotoyan R, Metzger T, Tatum C, et al. Hepatic arterial therapy with drug-eluting beads in the management of metastatic pancreatic carcinoma to the liver: a multi-institutional registry. J Oncol 2012; 2012: 168303.		Niet-vergelijkend onderzoek (n=10): DEB-TACE bij pancreastumoren met predominante levermetastasen (n=6 conform de PICO van dit standpunt).
8. Azizi A, Naguib NNN, Mbalisike E, et al. Liver metastases of pancreatic cancer: role of repetitive transarterial chemoembolization (TACE) on tumor response and survival. Pancreas 2011; 40: 1271-5.	X	Niet-vergelijkend onderzoek (n=32): TACE bij levermetastasen bij pancreascarcinoom.
9. Ouyang H, Wang P, Meng Z, et al. Multimodality treatment of pancreatic cancer with liver metastases using chemotherapy, radiation therapy, and/or Chinese herbal medicine. Pancreas 2011; 40: 120-5.		Niet-vergelijkend onderzoek (n=164): gecombineerde behandelingen, namelijk systemische chemotherapie of TACE of transarteriële infusie (TAI) van levermetastasen (?) en/of radiotherapie en/of chirurgie of high intensity focused ultrasound van het pancreascarcinoom. Geen onderscheid tussen patiënten met TACE of TAI of chemotherapie mogelijk.
10. Vogl TJ, Schwarz W, Eichler K, et al. Hepatic intraarterial chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable cholangiocarcinomas and liver metastases of pancreatic cancer: a clinical study on maximum tolerable dose and treatment efficacy. J Cancer Res Clin Oncol 2006; 132: 745-55.		Vergelijkende studie (n=24): maximale dosis bij TACE met of zonder microsferen bij niet-resectabel cholangiocarcinoom of levermetastasen van pancreascarcinoom (n=7 conform de PICO van dit standpunt).

Zoekstrategie

((Transcatheter OR transarterial) AND (chemoembolization OR chemoembolisation OR emboli*[tiab])) OR "Chemoembolization, Therapeutic"[MeSH Terms] OR TACE[tiab] OR TAE[tiab] OR DEBIRI OR DEB-TACE OR bead*[tiab] OR microsph*[tiab])
AND
((pancreas[tiab] OR pancreat*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR neoplasm*[tiab]) OR "Pancreatic Neoplasms"[Mesh])
AND
(("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR "Liver Neoplasms/secondary"[Mesh] OR (metasta*[tiab] AND (liver[tiab] OR hepati*[tiab] OR hepato*[tiab])))

Zoek resultaten

11. Jarzabek M, Jargiello T, Wolski A, et al. Drug-eluting microspheres transarterial chemoembolization (DEM TACE) in patients with liver metastases. Pilot study. Pol J Radiol 2011; 76: 26-32.	Niet-vergelijkende studie (n=15): DEM-TACE bij levermetastasen van verschillende primaire tumoren.
--	---

Bijlage 3: Overzicht van standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
AETNA	Liver and Other Neoplasms - Treatment Approaches	<p>http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0268.html.</p> <p>Aetna considers chemoembolization (CE) medically necessary for <i>any</i> of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For treatment of neuroendocrine cancers (i.e., carcinoid tumors and pancreatic endocrine tumors) involving the liver. • For carcinoid tumors, CE is considered medically necessary only in persons who have failed systemic therapy with octreotide to control carcinoid syndrome (e.g., debilitating flushing, wheezing and diarrhea); <i>or</i> • For unresectable, primary HCC; <i>or</i> • For liver-only metastasis from uveal (ocular) melanoma; <i>or</i> • Pre-operative hepatic artery chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for HCC. <p>Aetna considers CE experimental and investigational for other indications including palliative treatment of liver metastases from other non-neuroendocrine primaries (e.g., breast cancer, cervical cancer, colon cancer, melanoma, rhabdomyosarcoma, or unknown primaries) and chemoembolization of the pancreas for pancreatic cancer because there is inadequate evidence in the medical literature of the effectiveness of CE for these indications. Aetna considers drug-eluting beads trans-arterial chemoembolization experimental and investigational for leiomyosarcoma, and for primary and liver-dominant metastatic disease of the liver because of insufficient evidence in the peer-reviewed literature.</p>	2013
ANTHEM	Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) and Transcatheter Arterial Embolization (TAE) for Treating Primary or Metastatic Liver Tumors	<p>http://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a053250.htm.</p> <p><i>Primary Hepatic Malignancy or Metastatic Tumors to the Liver</i></p> <p>Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) or transcatheter arterial embolization (TAE) is considered medically necessary as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • treatment for individuals with liver-only metastasis from uveal (ocular) melanoma; <i>or</i> • palliative treatment for individuals with neuroendocrine tumors (e.g., carcinoid tumors, pancreatic islet cell tumors, parathyroid, pituitary angiomas) with hepatic metastases when systemic therapy has failed to control symptoms such as carcinoid syndrome (e.g., debilitating flushing, wheezing, and diarrhea); <i>or</i> • palliative treatment for individuals with symptoms from non-carcinoid neuroendocrine tumors with hepatic metastases (e.g., hypoglycemia, severe diabetes, Zollinger-Ellison Syndrome); <i>or</i> • palliative treatment for individuals with specific liver-related symptoms due to tumor bulk (e.g., pain) from any primary or metastatic hepatic tumor. <p>TACE or TAE is considered investigational and not medically necessary when the above criteria are not met. TACE utilizing chemotherapy-loaded microspheres (i.e. drug-loaded microspheres, drug-eluting beads) is considered investigational and not medically necessary for all liver-related indications.</p>	2014
CIGNA	Transarterial Chemoembolization	<p>https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0282_coveragepositioncriteria_transcath_arterial_chemoembol_tace.pdf.</p> <p>Cigna covers transarterial chemoembolization as medically necessary for EITHER of the following indications:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unresectable primary hepatocellular carcinoma (HCC) • palliative treatment of liver-dominant metastatic disease when previous therapy has failed to control symptoms. <p>Cigna does not cover transarterial chemoembolization for any other indication because it is considered experimental, investigational or unproven.</p>	2013
PREMERA Blue Cross	Transcatheter Arterial Chemoembolization	<p>https://www.premera.com/medicalpolicies/CMI_003743.htm.</p> <ul style="list-style-type: none"> • transcatheter hepatic arterial chemoembolization may be considered medically necessary to treat liver metastasis in symptomatic patients with metastatic neuroendocrine tumor whose symptoms persist despite systemic therapy and who are not candidates for surgical resection. 	2013

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
	as a Treatment for Primary or Metastatic Liver Malignancies.	<ul style="list-style-type: none">• transcatheter hepatic arterial chemoembolization may be considered medically necessary to treat liver metastasis in patients with liver-dominant metastatic uveal melanoma.• transcatheter hepatic arterial chemoembolization is considered investigational to treat liver metastases from any other tumors.	

Bijlage 4: Overzicht van richtlijnen

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
IKNL Pancreascarcinoom. Landelijke richtlijn, versie 2.0.	http://www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured-files/2011/Pancreascarcinoom.pdf In deze landelijke richtlijn Pancreascarcinoom wordt TACE niet vermeld.	2011
KCE wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van pancreaskanker	https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20091027310.pdf In deze nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van pancreascarcinoom staat TACE niet vermeld.	2009