



Onderwerp:	Steriel Waterinjecties
	Standpunt
Zorgvorm:	Medisch-specialistische zorg
Datum:	16 juli 2014
Samenvatting:	<p>In dit standpunt beantwoordt het Zorginstituut Nederland (hierna: het Zorginstituut) de vraag van de minister van VWS of steriel waterinjecties als pijnbestrijding bij de bevalling onderdeel kunnen zijn van de basisverzekering. Hiertoe toetsen wij aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.</p> <p>Steriel waterinjecties (SWI) kunnen worden gebruikt als pijnbehandeling tijdens de bevalling. Het gaat hierbij om vier subcutane of intracutane injecties met steriel water op bepaalde plaatsen in de rug. De claim is dat steriel waterinjecties de pijn onder in de rug bij de bevalling deels doen afnemen gedurende 1 tot 2 uur. Voor zover wij weten worden SWI in Nederland niet of nauwelijks toegepast; voor Nederland zou dit een vrijwel nieuwe interventie zijn.</p> <p>Het Zorginstituut heeft door een onafhankelijk onderzoeksbureau een systematische review laten uitvoeren naar de effectiviteit en veiligheid van SWI als pijnbestrijding tijdens de bevalling. De volgende onderzoeksvragen zijn gesteld.</p> <ol style="list-style-type: none">1 Wat is de effectiviteit en veiligheid van intra- of subcutane SWI, toegepast bij vrouwen die onder begeleiding van de (eerstelijns) verloskundige bevallen?2 Wat is de plaats van intra- of subcutane SWI in nationale en internationale richtlijnen? <p>De onderzoeksvragen zijn uiteindelijk in de systematische review als volgt beantwoord.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Er zijn aanwijzingen dat SWI een effect hebben op pijnstilling en niet op het aantal keizersneden. De kwaliteit van het beschikbare bewijs laat echter onvoldoende toe om over beide zaken met vertrouwen een conclusie te trekken. Voor de andere (mede veiligheidsgerelateerde) uitkomsten zoals instrumentgeassisteerde bevallingen, bijkomende pijnstilling en materale/ neonatale morbiditeit en morbiditeit is het bewijs zodanig beperkt in omvang (of afwezig) dat hierin zelfs niet een eenduidige suggestie gevonden kan worden.2. Er is één internationale evidence-based richtlijn (gepubliceerd in 2007) gevonden. Deze beveelt het gebruik van SWI tijdens de bevalling niet aan. <p>Het Zorginstituut concludeert dat de kwaliteit van het beschikbare bewijs niet toelaat met voldoende vertrouwen te kunnen concluderen dat SWI effectief zijn bij de behandeling van pijn onder in de rug tijdens de bevalling. SWI voldoen niet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.</p>



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014090721

Datum 17 juli 2014
Betreft standpunt Steriel Waterinjecties

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. mr. B. Blekkenhorst
T +31 (0)20 797 85 42

Onze referentie

2014090721

Geachte mevrouw Schippers,

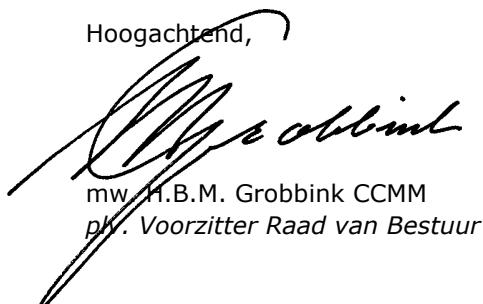
Hierbij zenden wij u het op 16 juli 2014 vastgestelde standpunt Steriel Waterinjecties. De medische achtergrondrapportage is ook bijgevoegd.

Bij toepassing van Steriel Waterinjecties worden er tijdens de bevalling vier injecties ter pijnbestrijding onder in de rug gegeven. U verzocht ons aan te geven of deze interventie onderdeel kan zijn van de basisverzekering.

Wij concluderen dat Steriel Waterinjecties geen aantoonbaar effectieve pijnbestrijding bij de bevalling zijn. Het kan om die reden geen deel uitmaken van de basisverzekering.

We vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd,

Hoogachtend,



mw. H.B.M. Grobbink CCMM
plv. Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Steriel Waterinjecties

Datum	16 juli 2014
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2014057721
Zaaknummer	2013153186
Contactpersoon	mw. mr. B. Blekkenhorst +31 (0)20 797 85 42
Afdeling	Sector Zorg
Uitgebracht aan	De minister van Volksgezondheid, Wetenschap en Sport

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Centrale vraag—7
- 1.3 Leeswijzer—7

2 Steriel waterinjectie—9

- 2.1 Pijnbestrijding bij de bevalling—9

3 Criteria van de Zorgverzekeringswet—11

- 3.1 Wat zijn de criteria?—11
- 3.2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—11

4 Voldoen steriel waterinjecties aan de criteria van de Zorgverzekeringswet?—13

- 4.1 Om welke indicatie gaat het?—13
- 4.2 Voldoet de zorgvorm als pijnbehandeling aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk?—13
- 4.3 Onderzoeksresultaten—13
- 4.4 Advies Wetenschappelijke Adviesraad—14
- 4.5 Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk—14

5 Consultatie—15

- 5.1 Consultatie voorafgaand aan totstandkoming standpunt—15
- 5.2 Consultatie concept rapport—15

6 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt—19

7 Consequenties voor de praktijk—21

- 7.1 Zorgactiviteiten—21
- 7.2 Kostenconsequentieraming—21

Bijlagen:

1. Verzoek van VWS om advies toepassing steriel waterinjecties
2. Systematische review ME-TA
3. Email Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie 14 mei 2014
4. Email Zorgverzekeraars Nederland 15 mei 2014
- 5a. Brief Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie 3 februari 2014
- 5b. Email Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie 13 mei 2014
6. Brief Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen 14 mei 2014
7. Inhoudelijke reactie ME-TA bij opmerkingen KNOV bij systematische review

Samenvatting

In dit standpunt beantwoordt het Zorginstituut Nederland (hierna: het Zorginstituut) de vraag van de minister van VWS of steriel waterinjecties als pijnbestrijding bij de bevalling onderdeel kunnen zijn van de basisverzekering. Hiertoe toetsen wij aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Steriel waterinjecties (SWI) kunnen worden gebruikt als pijnbehandeling tijdens de bevalling. Het gaat hierbij om vier subcutane of intracutane injecties met steriel water op bepaalde plaatsen in de rug. De claim is dat steriel waterinjecties de pijn onder in de rug bij de bevalling deels doen afnemen gedurende 1 tot 2 uur. Voor zover wij weten worden SWI in Nederland niet of nauwelijks toegepast; voor Nederland zou dit een vrijwel nieuwe interventie zijn.

Het Zorginstituut heeft door een onafhankelijk onderzoeksbureau een systematische review laten uitvoeren naar de effectiviteit en veiligheid van SWI als pijnbestrijding tijdens de bevalling. De volgende onderzoeksvragen zijn gesteld.

- 1 Wat is de effectiviteit en veiligheid van intra- of subcutane SWI, toegepast bij vrouwen die onder begeleiding van de (eerstelijns) verloskundige bevallen?
- 2 Wat is de plaats van intra- of subcutane SWI in nationale en internationale richtlijnen?

De systematische review is in conceptvorm ter consultatie voorgelegd aan de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het Zorginstituut Nederland, de betrokken patiëntenverenigingen en de wetenschappelijke verenigingen van verloskundigen en gynaecologen. Het concept is bijgesteld naar aanleiding van reacties in de consultatiefase.

De onderzoeksvragen zijn uiteindelijk in de systematische review als volgt beantwoord.

1. Er zijn aanwijzingen dat SWI een effect hebben op pijnstilling en niet op het aantal keizersneden. De kwaliteit van het beschikbare bewijs laat echter onvoldoende toe om over beide zaken met vertrouwen een conclusie te trekken. Voor de andere (mede veiligheidsgerelateerde) uitkomsten zoals instrument-geassisteerde bevallingen, bijkomende pijnstilling en materale/neonatale morbiditeit en morbiditeit is het bewijs zodanig beperkt in omvang (of afwezig) dat hierin zelfs niet een eenduidige suggestie gevonden kan worden.
2. Er is één internationale evidence-based richtlijn (gepubliceerd in 2007) gevonden. Deze beveelt het gebruik van SWI tijdens de bevalling niet aan.

Het Zorginstituut concludeert dat de kwaliteit van het beschikbare bewijs niet toelaat met voldoende vertrouwen te kunnen concluderen dat SWI effectief zijn bij de behandeling van pijn onder in de rug tijdens de bevalling. SWI voldoen niet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

1 Inleiding

1.1 **Aanleiding**

Eén van de taken van Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) is het beoordelen of zorg onder de basisverzekering valt.

De minister van VWS heeft het Zorginstituut gevraagd advies uit te brengen over de steriel waterinjecties. De vraag van de minister is of toepassing van steriel waterinjecties bij een bevalling als vorm van pijnbestrijding onderdeel kan zijn van de basisverzekering. De brief van de minister treft u aan als bijlage 1.

1.2 **Centrale vraag**

In dit standpunt bespreken we een interventie voor pijnbestrijding: de steriel waterinjecties (SWI).

De vraag die we beantwoorden is of SWI als pijnbestrijding bij de bevalling voldoen aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

1.3 **Leeswijzer**

Hoofdstuk 2 gaat dieper in op de SWI en de pijnbestrijding bij bevallingen in Nederland. Hoofdstuk 3 beschrijft de algemene criteria waaraan een interventie moet voldoen om onder de basisverzekering te vallen. In hoofdstuk 4 wordt besproken dat de behoefte aan pijnbestrijding tijdens de bevalling een te verzekeren risico is. Daarna wordt besproken of SWI als pijnbestrijding tijdens de bevalling voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. In hoofdstuk 5 worden de uitkomsten van de consultatie besproken. In hoofdstuk 6 komt de conclusie aan bod en tenslotte wordt in hoofdstuk 7 ingegaan op de eventuele gevolgen voor de uitvoeringspraktijk.

2 Steriel waterinjectie

SWI worden gebruikt als pijnbehandeling tijdens de bevalling. Het gaat hierbij om vier subcutane of intracutane injecties met steriel water op bepaalde plaatsen in de rug. De claim is dat steriel waterinjecties de pijn onder in de rug bij de bevalling deels doen afnemen gedurende 1 tot 2 uur. De injecties zouden kunnen worden herhaald, maar er zijn geen studies gevonden die hierover rapporteren.

2.1 **Pijnbestrijding bij de bevalling**

Een arts of verloskundige kan veel doen ter pijnbestrijding bij de bevalling door continue ondersteuning van de vrouw tijdens de bevalling. Hieronder valt aanwezig zijn, geruststellen, vasthouden, onder de douche helpen, etc. Door deze continue ondersteuning wordt niet alleen de behoefte aan verdere (medicamenteuze) pijnbestrijding verminderd¹, maar hierdoor neemt ook de kans op een spontane bevalling toe; duurt de bevalling minder lang; neemt de kans op een keizersnede of een vaginale kunstverlossing af, en neemt bovendien de kans op een lagere Apgar score af².

Wanneer de vrouw daaraan behoefte heeft kan aanvullende pijnbestrijding (de ruggenprik of een andere vorm van pijnstilling) gegeven worden. Dit zijn interventies die in de tweede lijn worden toegepast en de eerstelijns verloskundige overlegt daarover zo nodig met de tweede lijn. De claim is dat SWI een aanvullende vorm van pijnbestrijding kunnen zijn.

¹ NVOG, Richtlijn pijnbehandeling tijdens de bevalling 2008, pagina 23

² Cochrane database of systematic reviews 2012

3 Criteria van de Zorgverzekeringswet

3.1 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.

3.2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

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*³. 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.

Een concept standpunt, inclusief de systematische review, leggen wij ter consultatie voor aan de betrokken patiëntenvereniging(en) en wetenschappelijke vereniging(en). We laten ons ook adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De WAR is assessmentcommissie die ons adviseert op bijvoorbeeld het gebied van medisch-specialistische zorg, AWBZ en geneesmiddelen.

De reacties naar aanleiding van de consultatie en bespreking in de WAR nemen wij op in het definitieve standpunt. De RvB van Zorginstituut Nederland stelt het uiteindelijke standpunt vast.

³ Rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. Publicatienummer 254. 2007.

4 Voldoen steriel waterinjecties aan de criteria van de Zorgverzekeringswet?

Omdat pijnbestrijding bij de bevalling valt onder geneeskundige zorg zoals verloskundigen en medisch specialisten die plegen te bieden (artikel 10 onder a Zvw en artikel 2.4, eerste lid Besluit zorgverzekering) gaat het in dit standpunt uitsluitend om de vraag of SWI als pijnbestrijding bij een bevalling voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

4.1 Om welke indicatie gaat het?

Pijnbestrijding bij de bevalling.

4.2 Voldoet de zorgvorm als pijnbehandeling aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk?

In dit standpunt gaat het om pijnbestrijding middels SWI bij de bevalling. Het Zorginstituut heeft een onafhankelijk onderzoeksbureau een systematische review laten uitvoeren naar de effectiviteit van steriel waterinjecties als pijnbestrijding tijdens de bevalling. De volgende onderzoeksvragen zijn beantwoord.

1. Wat is de effectiviteit en veiligheid van intra- of subcutane SWI, toegepast bij vrouwen die onder begeleiding van de (eerstelijns) verloskundige bevallen?
2. Wat is de plaats van intra- of subcutane SWI in nationale en internationale richtlijnen?

Door het onderzoeksbureau ME-TA werd in opdracht van het Zorginstituut een systematische review gedaan naar het effect van SWI op een aantal uitkomstmaten: pijnstilling, behoefte aan aanvullende pijnstilling, keizersnede, instrumentele vaginale bevalling en maternale en foetale morbiditeit en mortaliteit. De volledige review is als bijlage bij dit standpunt beschikbaar.

4.3 Onderzoekresultaten

Het literatuuronderzoek identificeerde zeven dubbelblinde gerandomiseerde studies die een totaal van 766 vrouwen includeerden. Eén studie had een laag risico op bias, één studie een onduidelijk risico op bias, en vijf studies een hoog risico op bias door het ontbreken van een intention-to-treat analyse en/of het selectief rapporteren van de (pijn)uitkomsten. Eén evidence-based richtlijn (gepubliceerd in 2007) werd geïdentificeerd. Deze beveelt het gebruik van steriele waterinjecties tijdens de bevalling niet aan.

Hieronder treft u aan de resultaten van het onderzoek op de gehanteerde uitkomstmaten.

Pijn

Er werd bewijs van laag tot matig niveau gevonden dat SWI de proportie vrouwen met minstens 40 mm verbetering op de VAS pijnschaal significant doen toenemen na 10 en 45 minuten in vergelijking met subcutane injecties met een isotone zoutoplossing. Na 90 minuten is het effect niet meer significant.

Er werd ook bewijs van matig niveau gevonden dat de gemiddelde pijnscore na SWI significant lager is in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing, en dit voor alle gerapporteerde tijdstippen (10-120 minuten).

Keizersnede, instrumentele vaginale bevalling

Er werd bewijs van laag niveau gevonden dat SWI de proportie vrouwen met een keizersnede kan doen afnemen in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing. Het effect is echter niet significant. Het beschikbare bewijs van zeer laag niveau laat niet toe tot een conclusie te komen over het effect van SWI op de proportie instrument-geassisteerde bevallingen (vacuümextracties en forceps extracties).

APGAR score

Er werd bewijs van laag niveau gevonden dat SWI geen effect hebben op de Apgar-score in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing. Het bewijs is echter beperkt tot één kleine studie.

Aanvullende pijnbehandeling.

Het beschikbare bewijs van laag tot zeer laag niveau laat niet toe tot een goede conclusie te komen over het effect van SWI op de nood aan bijkomende pijnbehandeling in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing.

Maternale en foetale morbiditeit en mortaliteit.

Voor de volgende uitkomsten is er geen bewijs op basis van gerandomiseerde studies: maternale morbiditeit en mortaliteit, neonatale mortaliteit.

Beantwoording onderzoeksvragen

De eindconclusies van ME-TA zijn:

1. Er zijn aanwijzingen dat SWI een effect hebben op pijnstilling, maar niet op het aantal keizersnedes. De kwaliteit van het beschikbare bewijs laat echter onvoldoende toe om met vertrouwen een conclusie te trekken. Voor de andere uitkomsten zoals instrument-geassisteerde bevallingen, bijkomende pijnstilling en neonatale morbiditeit is het bewijs niet eenduidig.
2. Voor wat betreft de plaats van intra- of subcutane SWI in nationale en internationale richtlijnen komt uit het onderzoek naar voren dat er één evidence-based richtlijn (gepubliceerd in 2007) werd geïdentificeerd. Deze beveelt het gebruik van steriele waterinjecties tijdens de bevalling niet aan.

4.4 Advies Wetenschappelijke Adviesraad

Het Zorginstituut heeft zich op 14 april 2014 laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR is tot de conclusie gekomen dat er onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van steriele waterinjecties en daarmee voldoet de behandeling niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Wij nemen deze conclusie over.

4.5 Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk

In het concept dat aan partijen ter consultatie is voorgelegd, concludeert het Zorginstituut dat de kwaliteit van het beschikbare bewijs niet toelaat met voldoende vertrouwen te concluderen dat SWI effectief zijn bij de behandeling van pijn tijdens de bevalling. SWI voldoen niet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

5 Consultatie

Het Zorginstituut heeft de consultatie in twee fasen uitgevoerd. Voorafgaand aan de systematische review hebben wij de NVOG en de KNOV geconsulteerd.

Het concept standpunt (inclusief de systematische review) hebben wij daarna ter consultatie voorgelegd aan de NPCF, ZN, de KNOV en de NVOG.

Hieronder treft u de uitkomsten van de consultatie aan.

5.1 **Consultatie voorafgaand aan totstandkoming standpunt**

Het Zorginstituut heeft voorafgaand aan de totstandkoming van dit standpunt de NVOG en KNOV uitgenodigd voor een gesprek over hun visie rond SWI.

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

De NVOG heeft haar visie schriftelijk verwoord. De brief van de NVOG is als bijlage 5a bij dit standpunt gevoegd.

De NVOG meent dat er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing is voor bewijs van de effectiviteit van SWI.

Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)

Met de KNOV heeft voorafgaand aan de totstandkoming van dit standpunt een gesprek plaatsgevonden. De KNOV meent dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is om te kunnen concluderen dat SWI een duidelijk pijnverminderende werking heeft.

5.2 **Consultatie concept rapport**

Het Zorginstituut heeft het concept standpunt ter consultatie voorgelegd aan de NPCF, ZN, de KNOV en de NVOG.

NPCF

De NPCF heeft het concept doorgenomen en besproken met een aantal collega cliëntenorganisaties rondom geboortezorg. Momenteel hebben zij geen nieuwe inzichten aan het onderzoek toe te voegen. De NPCF vindt het wel belangrijk dat de interventie nader onderzocht wordt.

Reactie Zorginstituut

Studies naar de effectiviteit van SWI worden niet uitgevoerd door het Zorginstituut. Het initiatief tot nader onderzoek van deze interventie kan desgewenst genomen worden door de zorgverleners of andere partijen.

ZN

ZN is het met onze conclusie eens, maar vraagt zich nog het volgende af:

1. Zijn verloskundigen bevoegd om SWI toe te passen, ook nu blijkt dat toepassing niet voldoet aan het criterium 'stand wetenschap en praktijk'?
2. Zijn verloskundigen bevoegd om capsules steriel water voor te schrijven voor de apotheek?

Reactie Zorginstituut

1. De Inspectie voor Gezondheidszorg heeft in haar brief van 6 januari 2012 (kenmerk 2012-374380/pr3/MA/ak) aangegeven dat het injecteren van een vloeistof past binnen het in de AMvB beschreven deskundigheidsgebied van

de verloskundigen. Het Zorginstituut merkt aanvullend op dat de bevoegdheid tot het verrichten van een handeling los staat van de vraag of deze handeling bij een bepaalde indicatie voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

2. De Inspectie voor de Gezondheidszorg heeft in voornoemde brief ook opgemerkt dat de injectievloeistof (steriel water) momenteel niet is opgenomen in de lijst van (genees)middelen die door de verloskundige mogen worden voorgeschreven of toegediend.

NVOG

De NVOG wijst het Zorginstituut erop dat het toestaan van de invasieve interventie SWI op mensen moet worden beschouwd als zonder bewezen nut en met onvoldoende bewijs onderbouwd.

KNOV

Ter vergroting van de leesbaarheid heeft het Zorginstituut hieronder de reactie van de KNOV samengevat en genummerd. Een kopie van de brief en de reactie van META op de bijlagen bij de brief van de KNOV zijn als bijlagen 6 en 7 bij dit standpunt gevoegd.

1. De KNOV wijst er nog eens op dat er geen relatie is tussen de bevoegdheid van de verloskundigen om steriel water te mogen voorschrijven en de opname van de interventie in het basispakket.
2. De KNOV is van mening dat het Zorginstituut ook de NPCF voorafgaand aan de systematische review had moeten consulteren.
3. De KNOV vraagt zich of de onderzoeksvraag en de PICO voor de systematische review wel juist zijn bepaald.
4. Voor de KNOV is onduidelijk waarom GRADE en EBRO naast elkaar zijn toegepast. Zij vraagt zich daarom af hoe de EBRO methodologie heeft bijgedragen aan het ingenomen standpunt over de bewijskracht.
5. De KNOV vindt de rangorde van de uitkomstmaten binnen de GRADE methodologie onduidelijk.
6. De KNOV zet vraagtekens bij de toepassing van de GRADE factor 'onnauwkeurigheid'.
7. De KNOV wijst erop dat in het buitenland het gebruik van SWI volledig is geaccepteerd en onderdeel uitmaakt van de reguliere beroepsuitoefening.
8. Volgens de KNOV zijn de kosten van SWI laag (1 à 2 euro per SWI).
9. De KNOV heeft een onderzoek uitgezet op haar Facebookpagina en concludeert daaruit dat met het plaatsen van SWI tegemoet wordt gekomen aan de wens van de cliënt.

De KNOV is ervan overtuigd dat op basis van het voorgaande een herbeoordeling moet worden uitgevoerd.

Reactie Zorginstituut

1. Er is inderdaad geen relatie tussen de bevoegdheid van de verloskundigen om steriel water te mogen voorschrijven en de opname van de interventie in het basispakket.
2. In deze beoordeling heeft het Zorginstituut ervoor gekozen om voorafgaand aan de systematische review alleen de beroepsorganisaties te consulteren. De NPCF heeft hiertegen in de consultatiefase geen bezwaar gemaakt.
3. De onderzoeksvraag is gekozen vanuit de overweging inzicht te willen hebben in de effectiviteit en veiligheid van de interventie. In de gekozen uitkomstmaten komt tot uiting dat we niet alleen wilden weten in hoeverre er effect is voor wat betreft pijnvermindering, maar ook voor wat betreft het

verdere verloop van de bevalling en de tevredenheid van de patiënt. Een voor de patiënt belangrijke uitkomst zou zijn als zij geen intraveneuze pijnstilling of ruggenprik meer nodig heeft.

4. Het Zorginstituut is in de overgangsfase van de EBRO naar de GRADE methodologie. Daarom werden deze twee methoden beschreven. Wij verwijzen naar de reactie van ME-TA in bijlage 7 voor meer details.
5. Het Zorginstituut heeft samen met ME-TA gekozen voor een ruime selectie van uitkomstmaten. De uiteindelijke negatieve beslissing voor wat betreft de stand van de wetenschap en praktijk is van toepassing op alle afzonderlijke uitkomstmaten.
6. Het Zorginstituut verwijst naar de inhoudelijke reactie van ME-TA in bijlage 7 waar we ons bij aansluiten.
7. Bij de bepaling van de stand van de wetenschap en praktijk wordt wel rekening gehouden met internationale richtlijnen, maar voor het bepalen van de effectiviteit van deze interventie worden gecontroleerde studies vereist. Ook in internationale reviews wordt gesteld dat de effectiviteit van deze interventie onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd is.
8. Als een interventie niet conform stand van de wetenschap en praktijk blijkt te zijn, kan deze niet ten laste worden gebracht van het basispakket. Dit geldt zelfs als het gaat om een interventie die niet veel kost, erg weinig bijwerkingen heeft en/of de voorkeur heeft van patiënten.
9. Het Zorginstituut kan dit onderzoek niet in haar besluitvorming meenemen.

Het Zorginstituut heeft naar aanleiding van de reactie van de KNOV in samenspraak met ME-TA een herbeoordeling gedaan van de systematische review. Deze is op een aantal punten aangepast (bijlage 2). De conclusie omtrent de stand van de wetenschap en praktijk is daardoor niet veranderd.

6 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt

Het Zorginstituut concludeert dat de kwaliteit van het beschikbare bewijs niet toelaat met voldoende vertrouwen te concluderen dat SWI effectief zijn bij de behandeling van pijn tijdens de bevalling. Steriel waterinjecties voldoen niet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en kunnen niet worden vergoed of verstrekt ten laste van de basisverzekering. Het is hierbij niet van belang of SWI in de eerste of tweede lijn worden toegediend. Het criterium stand van de wetenschap en praktijk geldt immers voor alle zorgvormen die ten laste van de basisverzekering komen.

7 Consequenties voor de praktijk

7.1 **Zorgactiviteiten**

Nu SWI geen zorg is die ten laste van de basisverzekering kan komen, is hiervoor geen aanpassing van het verloskundig tarief noch van de betreffende Diagnose Behandeling Combinatie (afhankelijk van toepassing in de eerste of tweede lijn) nodig.

7.2 **Kostenconsequentieraming**

De KNOV verwacht dat ongeveer eenderde van de vrouwen tijdens de bevalling last heeft van lage rugpijn die bestreden zou kunnen worden door SWI. Er zijn ongeveer 180.000 bevallingen per jaar. Dit zou kunnen betekenen dat SWI bij 60.000 bevallingen kan worden toegepast. Gelet op de voorspelde kosten van de KNOV van 1 à 2 euro per SWI en de verwachting dat een SWI herhaald kan worden, komen we tot een schatting van een vermijding van kosten ter hoogte van € 120.000 tot € 240.000 per jaar.

Zorginstituut Nederland

Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



mw. H.B.M. Grobbink CCMM

Bijlage 1



Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

12-12-2013

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

College voor Zorgverzekeringen
t.a.v. de heer Moerkamp
Postbus 320
1119 AH DIEMEN

Directie Curatieve Zorg

Bezoekadres:
Rijnstraat 50
2515 XP Den Haag
T 070 340 79 11
F 070 340 7834
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag
www.rijksoverheid.nl

Inlichtingen bij
L.J.A. Verweij
senior beleidsmedewerker
T 070 340 6661
M 06 - 1158 5040
F 070 340 78 34

Datum **10 DEC. 2013**
Betreft **advies steriele waterinjecties (SWI)**

Kenmerk
179339-114669-cz

Bijlage(n)
1

Geachte heer Moerkamp,

Met deze brief verzoek ik u om een advies over de toepassing van steriele waterinjecties voor pijnverlichting tijdens de bevalling. De reden hiervoor is de volgende.

Steriele waterinjecties zijn een nieuwe vorm van pijnverlichting tijdens de bevalling. Verondersteld wordt dat het een effectieve vorm van pijnverlichting is, toepasbaar in de eerste lijn.

De Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV) heeft inmiddels een protocol voor het gebruik van steriele waterinjecties opgesteld en verwijst daarin naar diverse wetenschappelijke bronnen voor de effectiviteit hiervan (bijgevoegd). In verband daarmee heeft de KNOV verzocht om aanpassing van het deskundigheidsgebied van de verloskundigen. De besluitvorming daarover is nog gaande.

Daarnaast speelt de vraag of de toepassing van steriele waterinjecties bij een bevalling als vorm van pijnbestrijding onderdeel kan zijn van de basisverzekering. Ik verzoek u deze vraag te beantwoorden.

Ik verzoek u mij uiterlijk voor 1 april 2014 te rapporteren.

Hoogachtend,

de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,


mw. drs. E.J. Schippers

*Correspondentie uitsluitend
richten aan het retouradres
met vermelding van de
datum en het kenmerk van
deze brief.*

Bijlage 2



EFFECTIVITEIT VAN INTRACUTANE OF SUBCUTANE STERIELE WATERINJECTIES BIJ DE BEVALLING

RAPPORT VOOR COLLEGE VOOR ZORGVERZEKERINGEN

Auteurs: Joan Vlayen, Llenalia Garcia-Fernandez, Ann Van den Bruel

Datum: 15 januari 2014

NARCIS onderzoeksnummer: OND1355022

Contactgegevens: Joan Vlayen, joan.vlayen@me-ta.eu

Inhoudstafel

1	SAMENVATTING	5
1.1	INLEIDING	5
1.2	METHODOLOGIE	5
1.3	RESULTATEN	6
1.4	CONCLUSIES	6
2	SUMMARY	8
2.1	INTRODUCTION.....	8
2.2	METHODS.....	8
2.3	RESULTS.....	9
2.4	CONCLUSIONS	9
3	INLEIDING	10
4	OPERATIONALISATIE ONDERZOEKSVRAGEN	11
4.1	UITWERKING PICO	11
4.2	ZOEKSTRATEGIE	12
4.3	SELECTIE	12
4.4	BEOORDELING VAN DE METHODOLOGISCHE KWALITEIT	13
4.5	DATA-EXTRACTIE	13
4.6	META-ANALYSE.....	13
4.7	TOEKENNEN VAN NIVEAU VAN BEWIJS.....	14
4.8	RICHTLIJNEN	18
5	LITERATUUROVERZICHT	19
5.1	RESULTATEN LITERATUUR ZOEKTOCHT	19
5.2	KWALITEITSBEOORDELING	20
5.3	LITERATUURBESPREKING	21
5.3.1	Pijnstilling.....	21
5.3.2	Keizersneden.....	24
5.3.3	Vacuüm- of forceps extractie.....	24

5.3.4	Maternele morbiditeit en mortaliteit	24
5.3.5	Neonatale morbiditeit en mortaliteit	25
5.3.6	Bijkomende pijnstilling	25
5.3.7	Tevredenheid over pijnstilling	26
5.3.8	Tevredenheid over verloop bevalling	27
5.3.9	Neveneffecten	27
5.3.10	Kosten	27
6	BESTAANDE RICHTLIJNEN	29
7	DISCUSSIE	30
8	ALGEMENE CONCLUSIES	32
9	APPENDICES	33
	APPENDIX 1. ZOEKSTRATEGIEËN	33
	APPENDIX 2. LIJST MET GEËXCLUDEERDE STUDIES	37
	APPENDIX 3. KWALITEITSBEOORDELINGEN	40
	APPENDIX 4. GRADE PROFIELEN	45
	APPENDIX 5. EVIDENCE TABLES	49
10	REFERENTIES	61

Afkortingen

95%BI	95% betrouwbaarheidsinterval
95%CI	95% confidence interval
CoI	Conflict of interest
HTA	Health Technology Assessment
ITT	Intention to treat
MA	Meta-analysis
MD	Mean difference
MID	Minimally important difference
NRS	Numeric rating scale
OR	Odds ratio
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relative risk
RRR	Relative risk reduction
SD	Standard deviation
SR	Systematic review
TENS	Transcutaneous electrical nerve stimulation
UK	United Kingdom
US	United States
VAS	Visual Analogue Scale
WM	Weighted mean
WMD	Weighted mean difference

1 SAMENVATTING

1.1 INLEIDING

Steriele waterinjecties worden reeds geruime tijd gebruikt als pijnbehandeling tijdens de bevalling. Hierbij worden kleine hoeveelheden steriel water intra- of subcutaan geïnjecteerd op de plaats waar de pijn is gelokaliseerd. Eerstelijns verloskundigen willen tijdens de bevalling steriele waterinjecties gaan toepassen. Het ministerie van VWS heeft het CVZ gevraagd of steriele waterinjecties als pijnbehandeling tijdens de bevalling onderdeel kunnen zijn van de basisverzekering.

Het CVZ heeft aan een onafhankelijke onderzoeksgroep (ME-TA) de opdracht gegeven na te gaan in hoeverre steriele waterinjecties effectief zijn als pijnstilling tijdens de bevalling. De volgende onderzoeksvragen werden beantwoord:

1. Wat is de effectiviteit en veiligheid van intra- of subcutane steriele waterinjecties toegepast als pijnbehandeling bij vrouwen die onder begeleiding van de (eerstelijns) verloskundige bevallen?
2. Wat is de plaats van intra- of subcutane steriele waterinjecties in nationale en internationale richtlijnen?

1.2 METHODOLOGIE

Een systematisch literatuuronderzoek werd gedaan naar dubbelblinde gerandomiseerde studies (RCT's) over het effect van steriele waterinjecties op de volgende kritische uitkomstmaten: pijnstilling, proportie keizersneden, proportie bevallingen met vacuümextractie of forceps extractie, maternele morbiditeit en mortaliteit, neonatale morbiditeit en mortaliteit en proportie vrouwen met bijkomende pijnstilling. Belangrijke uitkomstmaten waren: tevredenheid over pijnstilling, tevredenheid over verloop bevalling en neveneffecten.

Er werd gezocht in de belangrijkste medische databanken (Medline, Embase, Cochrane Library). De studies werden vervolgens door twee onafhankelijke onderzoekers geselecteerd op basis van vooraf vastgelegde criteria. De validiteit van de geselecteerde studies werd door twee onafhankelijke onderzoekers beoordeeld aan de hand van het AMSTAR instrument voor systematische reviews en het Cochrane risk of bias instrument voor RCT's. Alle relevante data werden geëxtraheerd en samengevat in evidence tabellen. Indien mogelijk werden meta-analyses uitgevoerd met ReviewManager v5.2. Een niveau van bewijs werd toegekend met behulp van de levels of evidence uit het EBRO handboek enerzijds en GRADE anderzijds.

Tenslotte werd er gezocht naar bestaande richtlijnen over het nut van steriele waterinjecties tijdens de bevalling in de volgende databases: Medline, National Guideline Clearinghouse en

Guidelines International Network. Daarnaast werd ook gezocht op de websites van richtlijnorganisaties en beroeps- en wetenschappelijke organisaties.

1.3 RESULTATEN

Het literatuuronderzoek identificeerde zeven dubbelblinde gerandomiseerde studies die een totaal van 766 vrouwen includeerden. Eén studie had een laag risico op bias, één studie een onduidelijk risico op bias, en vijf studies een hoog risico op bias door het ontbreken van een intention-to-treat analyse en/of het selectief rapporteren van de (pijn)uitkomsten.

Er werd bewijs van matig tot laag niveau gevonden dat steriele waterinjecties de proportie vrouwen met minstens 40 mm verbetering op de VAS pijnschaal significant doen toenemen na 10 en 45 minuten in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing. Na 90 minuten is het effect niet meer significant. Er werd ook bewijs van matig niveau gevonden dat de gemiddelde pijnscore na steriele waterinjecties significant lager is in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing, en dit voor alle gerapporteerde tijdstippen (10-120 minuten). Voor de volgende pijnuitkomsten is er geen bewijs beschikbaar op basis van gerandomiseerde studies: proportie vrouwen met minstens 12, 20 of 30 mm verbetering op de VAS pijnschaal, proportie vrouwen met minstens 30% of 50% pijnvermindering.

Er werd bewijs van laag niveau gevonden dat steriele waterinjecties de proportie vrouwen met een keizersnede kan doen afnemen in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing. Het effect is echter niet significant. Het beschikbare bewijs van zeer laag niveau laat niet toe tot een goede conclusie te komen over het effect van steriele waterinjecties op de proportie instrument-geassisteerde bevallingen (vacuümextracties en forceps extracties).

Er werd bewijs van laag niveau gevonden dat steriele waterinjecties geen effect hebben op de Apgar-score in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing. Het bewijs is echter beperkt tot één kleine studie.

Het beschikbare bewijs van laag tot zeer laag niveau laat niet toe tot een goede conclusie te komen over het effect van steriele waterinjecties op de nood aan bijkomende pijnbehandeling in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing.

Voor de volgende uitkomsten is er geen bewijs op basis van gerandomiseerde studies: maternele morbiditeit en mortaliteit, neonatale mortaliteit.

Eén evidence-based richtlijn (gepubliceerd in 2007) werd geïdentificeerd. Deze beveelt het gebruik van steriele waterinjecties tijdens de bevalling niet aan.

1.4 CONCLUSIES

- De literatuur over de effectiviteit van steriele waterinjecties tijdens de bevalling bestaat uit zeven dubbelblinde gerandomiseerde studies die steriele waterinjecties vergeleken met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing.

- Er zijn aanwijzingen dat steriele waterinjecties een effect hebben op pijnstilling, maar niet op het aantal keizersneden. De kwaliteit van het beschikbare bewijs laat echter onvoldoende toe om met vertrouwen een conclusie te trekken. Voor de andere uitkomsten zoals instrument-geassisteerde bevallingen, bijkomende pijnstilling en neonatale morbiditeit is het bewijs niet eenduidig.
- Er bestaat één (oudere) evidence-based richtlijn die het gebruik van steriele waterinjecties niet aanbeveelt.

2 SUMMARY

2.1 INTRODUCTION

Sterile water injections have been used for pain relief for quite some time. It involves the injection of small quantities of sterile water intra- or subcutaneously in the area where the pain has been localised. Primary care midwives would like to use such injections in women in labour. The Ministry of Health, Welfare and Sport requested the Health Care Insurance Board (CVZ) to assess whether sterile water injections as pain relief during labour could be included in the basic package of care.

CVZ has commissioned an independent research group (ME-TA) to evaluate the efficacy of sterile water injections for pain relief during labour. The following research questions have been answered:

1. What is the efficacy and safety of intra- or subcutaneous sterile water injections as analgesic treatment in women who are in labour under the supervision of a (primary care) midwife?
2. What is the role of intra- or subcutaneous sterile water injections in national and international guidelines?

2.2 METHODS

We systematically searched the literature for double blind randomised controlled trials (RCTs) assessing the effect of sterile water injections on the following critical outcomes: pain relief, caesarean sections, instrumental deliveries (vacuum or forceps extraction), maternal morbidity and mortality, neonatal morbidity and mortality, and the use of additional pain relief. Important outcomes included satisfaction with pain relief, satisfaction with delivery, and adverse effects.

The literature was searched in the main medical databases (Medline, Embase, Cochrane Library). Two independent researchers subsequently selected studies based on predefined criteria. Study validity was assessed by two independent researchers using the AMSTAR tool for systematic reviews and the Cochrane Risk of Bias tool for RCTs. All relevant data were extracted in evidence tables. Where possible meta-analyses were performed using ReviewManager v5.2. A level of evidence was assigned using the levels of evidence from the EBRO handbook and GRADE.

Finally, we searched for existing guidelines including the use of sterile water injections during labour in the following databases: Medline, National Guideline Clearinghouse and Guidelines International Network. In addition, we searched the websites of guideline developers and professional and scientific societies.

2.3 RESULTS

The literature search identified seven double blind RCTs including a total of 766 women. One study had a low risk of bias, one study had an unclear risk of bias and five studies had a high risk of bias due to the lack of intention-to-treat analyses and/or the selective reporting of outcomes (on pain).

We found evidence of moderate to low level that sterile water injections increase the number of women experiencing at least 40 mm improvement of the Visual Analogue Scale (VAS) for pain after 10 and 45 minutes compared with subcutaneous saline injections. The effect is no longer significant after 90 minutes. We also found moderate-level evidence that the mean pain score is significantly lower after sterile water injections compared with saline injections, at all reported points of time (10-120 minutes). No RCT's reported effects for the following outcomes: women with at least 12, 20 or 30 mm improvement on the VAS, women with at least 30% or 50% pain relief.

We found low-level evidence that sterile water injections could potentially reduce the number of women undergoing caesarean section compared with saline injections. However the effect is not significant. In addition, the available evidence does not allow drawing firm conclusions on the effect of sterile water injections on the number of instrumental deliveries.

We found low-level evidence that sterile water injections do not change the Apgar score compared with saline injections. The evidence is however limited to one small study.

The available evidence of low to very low level does not allow drawing firm conclusions on the use of additional pain relief after sterile water injections compared with saline injections.

No evidence was available for the following outcomes: maternal morbidity and mortality, neonatal mortality.

We identified one evidence-based guideline published in 2007; this guideline does not recommend the use of sterile water injections during labour.

2.4 CONCLUSIONS

- The literature on the efficacy of sterile water injections during labour consists of seven double blind RCTs comparing sterile water injections with subcutaneous saline injections.
- There are indications that sterile water injections can relieve pain but do not affect the number of caesarean sections. However, the quality of the evidence prevents drawing firm conclusions. For other outcomes such as instrumental deliveries, additional pain relief and neonatal morbidity, the evidence is inconclusive.
- There is one slightly older guideline, which does not recommend the use of sterile water injections.

3 INLEIDING

Steriele waterinjecties worden reeds geruime tijd gebruikt als pijnbehandeling tijdens de bevalling. Hierbij worden kleine hoeveelheden steriel water intra- of subcutaan geïnjecteerd op de plaats waar de pijn is gelokaliseerd. Eerstelijns verloskundigen willen tijdens de bevalling steriele waterinjecties gaan toepassen. Het ministerie van VWS heeft het CVZ gevraagd of steriele waterinjecties als pijnbehandeling tijdens de bevalling onderdeel kunnen zijn van de basisverzekering.

Het CVZ heeft aan een onafhankelijke onderzoeksgroep (ME-TA) de opdracht gegeven na te gaan in hoeverre steriele waterinjecties effectief zijn als pijnstilling tijdens de bevalling. De volgende onderzoeksvragen zullen beantwoord worden:

1. Wat is de effectiviteit en veiligheid van intra- of subcutane steriele waterinjecties toegepast als pijnbehandeling bij vrouwen die onder begeleiding van de (eerstelijns) verloskundige bevallen?
2. Wat is de plaats van intra- of subcutane steriele waterinjecties in nationale en internationale richtlijnen?

4 OPERATIONALISATIE ONDERZOEKSVRAGEN

4.1 UITWERKING PICO

In Tabel 1 wordt de afbakening van de onderzoeksvraag weergegeven wat betreft de populatie, interventie, vergelijking, uitkomsten en type studie (PICOS schema).

De selectie en rangordening van de uitkomstmaten gebeurde door de reviewers in nauw overleg met het Zorginstituut Nederland. Hierbij werd gewaakt over een goed evenwicht tussen uitkomsten voor effectiviteit enerzijds (bvb. pijnstilling, tevredenheid, behoefte aan bijkomende pijnstilling) en veiligheid anderzijds (bvb. morbiditeit, mortaliteit, proportie keizersneden). In tegenstelling tot wat GRADE aanbeveelt, werd de selectie van uitkomstmaten niet beperkt tot zeven kritische en/of belangrijke uitkomstmaten.

Tabel 1. PICOS schema intra- of subcutane steriele waterinjecties bij bevalling.

P = population	Vrouwen die onder begeleiding van een (eerstelijns) verloskundige bevallen
I = intervention	Intra- of subcutane steriele waterinjecties als pijnbehandeling tijdens de bevalling
C = comparator	Placebo, shambehandeling (bvb. injectie van zoutoplossing), andere werkzame interventie
O = outcomes	Kritische uitkomstmaten: <ul style="list-style-type: none"> • Pijnstilling (in afwezigheid van een internationale consensus over een definitie van klinisch relevante pijnstilling wordt de uitkomst gerapporteerd voor verschillende afkapwaarden, i.e. verbetering van 12-30 mm op VAS schaal ^{1 2 3} of minstens 30-50% pijnvermindering ⁴)

¹ Kelly A-M. Emerg Med J 2001; 18: 205-7. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain.

² Kelly A-M. Emerg Med (Fremantle) 2001; 13: 57-60. Setting the benchmark for research in the management of acute pain in emergency departments.

³ Lee JS et al. Acad Emerg Med 2003; 10: 1128-30. Clinically Important Change in the Visual Analog Scale after Adequate Pain Control

⁴ Derry S et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD009107. Intracutaneous or subcutaneous sterile water injection compared with blinded controls for pain management in labour.

	<ul style="list-style-type: none"> • Proportie keizersneden • Proportie bevallingen met vacuümextractie of forceps extractie • Maternale morbiditeit (bvb. postpartum bloeding) en mortaliteit • Neonatale morbiditeit (Apgar <7 na 1', 5' en 10'; opname op neonatale intensive care unit) en mortaliteit • Proportie vrouwen met bijkomende pijnstilling <p>Belangrijke uitkomstmaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tevredenheid over pijnstilling • Tevredenheid over verloop bevalling • Neveneffecten • (Kosten, indien vermeld in geïnccludeerde studie)
S = study designs	<ol style="list-style-type: none"> 1. Health technology assessment reports, systematic reviews, double-blind randomised controlled trials 2. Richtlijnen

4.2 ZOEKSTRATEGIE

De volgende elektronische databanken werden doorzocht:

- Medline (systematische reviews en primaire studies)
- EMBASE (systematische reviews en primaire studies)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (systematische reviews)
- CENTRAL (primaire studies)
- HTA database en DARE (systematische reviews)

De zoekstrategie werd systematisch opgebouwd, gebruikmakend van de termen uit het PICOS schema. Er werden geen specifieke zoekfilters voor systematische reviews en RCT's gebruikt om de zoektocht zo sensitief mogelijk te houden. Er werd ook geen tijdslijm gehanteerd.

In appendix 1 worden de zoekstrategieën per database weergegeven (inclusief de zoekresultaten).

De zoektocht werd uitgevoerd op 10 december 2013.

4.3 SELECTIE

Een dubbelselectie werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers, volgens inclusiecriteria die in het PICOS schema zijn genoemd. Enkel studies gepubliceerd in full-text

in het Engels, Nederlands of Frans werden geselecteerd. Gezien de subjectieve uitkomsten werden enkel dubbelblinde RCT's geïnccludeerd.

Meningsverschillen werden opgelost met discussie. Indien de twee onderzoekers geen consensus konden bereiken over de inclusie van een studie, gaf de mening van een derde onderzoeker de doorslag.

Er werd eerst geselecteerd op titel en abstract en daarna op het volledige artikel. Bij twijfel op basis van de informatie in de titel en abstract, werd het artikel geselecteerd voor beoordeling op volledige tekst.

Systematische reviews en andere vormen van evidence synthese werden ook geselecteerd als bron van primaire studies.

4.4 BEOORDELING VAN DE METHODOLOGISCHE KWALITEIT

Dubbelbeoordeling van de kwaliteit van de geselecteerde studies werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers aan de hand van de volgende beoordelingsformulieren:

- Systematische reviews: Amstar
- RCT's: Risk of Bias Tool van de Cochrane Collaboration

Discordante scores werden opgelost door discussie. Indien de twee onderzoekers geen consensus konden bereiken, gaf de mening van een derde onderzoeker de doorslag.

4.5 DATA-EXTRACTIE

Alle informatie over design, in- en exclusiecriteria, populatiekenmerken en resultaten werd opgenomen in evidence tables. De resultaten werden weergegeven per uitkomst, met waar nodig herberekening van de resultaten op basis van de gegevens uit het artikel. Enkel voor de kritische en belangrijke uitkomstmaten (vermeld in Tabel 1) werden de resultaten systematisch ingevoerd.

De data in de tabellen werden door één onderzoeker ingevoerd en door een tweede onderzoeker gecontroleerd.

4.6 META-ANALYSE

Er werden meta-analyses uitgevoerd voor het effect op pijn (gemiddelde score op de pijnschaal), voor de nood aan bijkomende pijnmedicatie, instrumentele behandeling (keizersneden en geassisteerde vaginale bevalling) en patiënttevredenheid. De meta-analyses werden uitgevoerd met Review Manager versie 5.2.6 (Cochrane Collaboration) met een random effects model. Statistische heterogeniteit werd beoordeeld op basis van de I^2 . Omwille van het te lage aantal studies in elke meta-analyse waren funnel plots niet mogelijk.

Voor de andere uitkomsten was een meta-analyse niet mogelijk (slechts 1 geïnccludeerde studie per uitkomst).

Indien niet gerapporteerd, en indien voldoende gegevens beschikbaar waren, werden relatieve risico's, gemiddelde verschillen en 95% betrouwbaarheidsintervallen berekend in Review Manager versie 5.2.6 of STATA 11.2. VAS scores werden indien nodig omgerekend naar een 100 mm schaal.

4.7 TOEKENNEN VAN NIVEAU VAN BEWIJS

Een niveau van bewijs werd toegekend met behulp van de levels of evidence uit het EBRO handboek (<http://dcc.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>) enerzijds en GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) anderzijds, en dit op basis van de kwaliteitsbeoordeling en de resultaten van de data-extractie. Dat beide systemen werden toegepast was op uitdrukkelijke vraag van het Zorginstituut Nederland, omdat het in een overgangsfase zit waarbij EBRO zal vervangen worden door GRADE. De GRADE beoordelingen waren in dit overzicht bepalend voor het formuleren van de conclusies.

Het niveau van bewijs werd toegekend op het niveau van de uitkomsten en dit telkens voor de volledige body of evidence. Hierbij werd er van uitgegaan dat evidence gebaseerd op gerandomiseerde studies of systematische reviews van gerandomiseerde studies een hoge bewijskracht heeft, terwijl evidence gebaseerd op observationele studies een lage bewijskracht heeft (Tabel 2 en Tabel 3).

Volgens het EBRO systeem wordt aan de conclusie een niveau van bewijskracht toegekend op de volgende manier:

- Niveau van bewijs 1: één systematische review (A1) of tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
- Niveau van bewijs 2: tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
- Niveau van bewijs 3: één onderzoek van niveau A2, B of C;
- Niveau van bewijs 4: mening van deskundigen.

Tabel 2. Niveau van bewijskracht volgens het EBRO systeem.

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
		opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Tabel 3. Niveau van bewijs volgens het GRADE systeem.

Niveau van bewijs	Studietype	Toelichting
Hoog	Gerandomiseerde studie (of SR van een gerandomiseerde studie)	Het is zeer onwaarschijnlijk dat verder onderzoek de zekerheid van de effectschatting wijzigt
Matig		Het is waarschijnlijk dat verder onderzoek een belangrijke impact heeft op de zekerheid van de effectschatting, en de effectschatting mogelijk zelf ook verandert
Laag	Observationele studie	Het is zeer waarschijnlijk dat verder onderzoek een belangrijke impact heeft op de zekerheid van de effectschatting en de effectschatting verandert
Zeer laag	Elk ander type	Elke effectschatting is zeer onzeker

De bewijskracht is echter niet alleen afhankelijk van het type studie, maar ook van o.a. de methodologische kwaliteit van de studie, de consistentie tussen verschillende studies, de grootte van de effectschatting, enz. (Tabel 4). Zo kunnen belangrijke methodologische tekortkomingen de bewijskracht van een studie doen dalen, terwijl zeer betrouwbare en grote effectschattingen de bewijskracht kunnen doen stijgen. De criteria voor het doen dalen of doen stijgen van de bewijskracht zijn samengevat in Tabel 4.

Tabel 4. Criteria voor up- en downgraden van bewijskracht volgens GRADE.

Criteria die bewijskracht doen DALEN (downgraden)	
Beperkingen in studiedesign	<ul style="list-style-type: none"> Onvoldoende zekerheid over blinding bij toewijzing van interventie, blinding van patiënten, behandelaars en effectbeoordelaars Grote mate van uitval (bijv. >20%)
(-1) bij ernstige	<ul style="list-style-type: none"> Afwijken van 'intention to treat' - principe
(-2) bij zeer ernstige beperking	<ul style="list-style-type: none"> Vroegtijdig stoppen vanwege (on)gunstig resultaat bij tussenevaluatie Niet rapporteren van alle uitkomstmaten (vooral het weglaten van uitkomstmaten)

	zonder effect)
Inconsistentie (-1) bij belangrijke (-2) bij zeer belangrijke inconsistentie	<ul style="list-style-type: none"> • Grote verschillen in schattingen (statistische heterogeniteit) van uitkomsten tussen onderzoeken wijzen op reële verschillen in het onderliggende behandelresultaat • Beschreven heterogeniteit zonder dat hiervoor een verklaring is, vermindert de kwaliteit van het bewijs • Er kan sprake zijn van klinische heterogeniteit als gevolg van o.a. verschillen in de interventies, patiënten of uitkomstmaten tussen studies
Indirect bewijs (-1) bij enkele (-2) bij majeure onzekerheid i.v.m. directheid	<ul style="list-style-type: none"> • Twee onderzoeken (A vs. placebo en B vs. placebo) leveren indirect bewijs van de grootte van het effect van A vs. B • Populaties, interventies, de referentie waarmee wordt vergeleken of de uitkomsten waar het om gaat verschillen van de populaties, interventies, referenties of uitkomsten waar je een aanbeveling over wilt doen
Onnauwkeurigheid Onnauwkeurige of schaarse data: (-1) ernstig (-2) zeer ernstig	<ul style="list-style-type: none"> • Beoordeel hiervoor de grootte van de onderzochte populatie en het betrouwbaarheidsinterval rond de effectschatting (uitkomstmaat) • Grote studies waaraan veel patiënten deelnemen leveren meestal een uitkomst met een klein betrouwbaarheidsinterval. Hoe kleiner het betrouwbaarheidsinterval, des te preciezer benadert het resultaat de “werkelijkheid” • Beoordeel de waarden binnen het betrouwbaarheidsinterval op hun klinische wenselijkheid (benefit) of toelaatbaarheid (harm)
Publicatiebias (-1) bij grote (-2) bij zeer grote kans op publicatiebias	<ul style="list-style-type: none"> • Indien publicatie van de studies afhangt van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten, dan is er sprake van publicatiebias Voorbeeld: beperkt aantal onderzoeken ten gunste van interventie die allemaal gesponsord zijn door de industrie
Criteria die bewijskracht doen STIJGEN (upgraden)	
Grootte effect	<ul style="list-style-type: none"> • Groot effect of sterk bewijs van associatie (indien $RR > 2,0$ of $RR < 0,5$) gebaseerd op consistent bewijs van ≥ 2 observationele onderzoeken zonder plausibele confounders (+1) • Zéér groot effect of zeer sterk bewijs van associatie (indien $RR > 5,0$ of $RR < 0,2$) gebaseerd op direct bewijs zonder majeure bedreiging van de validiteit (+2)
Dosis-respons gradiënt	<ul style="list-style-type: none"> • Aanwezig (+1)
Plausibele confounding	<ul style="list-style-type: none"> • Confounder: factor gerelateerd aan te onderzoeken risicofactor én aan uitkomst. Hierdoor kan bestaand verband minder groot zijn dan het werkelijke verband of zelfs afwezig zijn • (Het omgekeerde kan ook: een verband dat in werkelijkheid afwezig is, kan worden gesuggereerd - maar dit is hier niet van toepassing) • Indien alle plausibele (mogelijke) confounders het aangetoond effect vermindert

	hebben (+1)
--	-------------

Voor pijnstilling werd er literatuur gevonden over het klinisch relevante verschil, maar bleek er geen internationaal aanvaarde definitie voorhanden ¹⁻³. De uitkomst wordt dan ook gerapporteerd voor verschillende afkapwaarden, i.e. verbetering van 12-30 mm op VAS schaal of minstens 30-50% pijnvermindering.

Voor de overige uitkomstmaten was geen definitie voor klinisch relevant verschil beschikbaar in de literatuur, en werd de vuistregel van GRADE gebruikt. Hierbij wordt een gestandaardiseerd gemiddeld verschil van 0,5 als klinisch relevant beschouwd voor continue uitkomsten, en een relatieve risicotoename of –daling van 25% voor dichotome uitkomsten.

Het toekennen van het niveau van bewijskracht gebeurde door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Indien de twee onderzoekers geen consensus konden bereiken gaf de mening van een derde onderzoeker de doorslag. De redenen voor het toekennen van een niveau van bewijs werden gedocumenteerd.

4.8 RICHTLIJNEN

Er werd gezocht naar bestaande richtlijnen over het nut van intra- of subcutane steriele waterinjecties in de volgende databases: Medline, National Guideline Clearinghouse en Guidelines International Network. Daarnaast werd ook gezocht op de websites van richtlijnorganisaties ((<http://www.nice.org.uk/>, <http://www.sign.ac.uk/>, www.nhg.org/) en beroeps- en wetenschappelijke organisaties (www.acog.org/, www.awhonn.org/, www.nvog.nl/, www.knov.nl/). De zoekstrategieën werden systematisch opgebouwd, afgeleid van de eerder genoemde zoekstrategie. Twee reviewers selecteerden de richtlijnen en beoordeelden ze met behulp van het AGREE II instrument (www.agreecollaboration.org). Als de twee onderzoekers niet tot consensus konden komen gaf de mening van een derde onderzoeker de doorslag geven.

Er werd een samenvattend overzicht gegeven van de mate waarin bestaande richtlijnen evidence based zijn. Daarbij werd per richtlijn de score op het methodologische domein van het AGREE II instrument weergegeven.

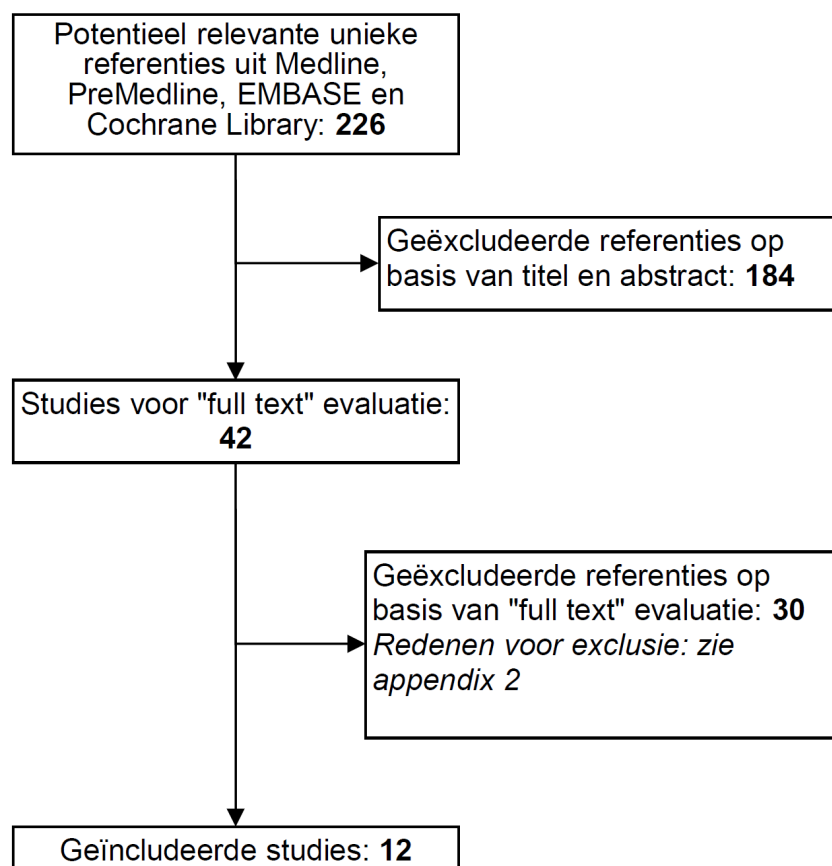
5 LITERATUUROVERZICHT

5.1 RESULTATEN LITERATUUR ZOEKTOCHT

De zoektocht leverde een totaal van 373 referenties op. Na exclusie van 128 dubbels en 19 referenties in een uitgesloten taal bleven er 226 unieke referenties over die in aanmerking kwamen voor selectie (Figuur 1). Op basis van titel en abstract werden 184 referenties uitgesloten.

De overige 42 referenties werden in een tweede ronde op basis van de volledige tekst beoordeeld. Hiervan werden 30 referenties geëxcludeerd. In appendix 2 wordt een gedetailleerd overzicht gegeven van de geëxcludeerde studies (op basis van de volledige tekst) met de reden(en) voor exclusie.

Figuur 1. Selectieresultaten systematische reviews en RCT's.



De 12 geïnccludeerde referenties omvatten 5 systematische reviews⁴⁻⁸ en 7 gerandomiseerde studies⁹⁻¹⁵.

De zeven gerandomiseerde studies includeerden een totaal van 766 vrouwen (Tabel 5). In geen enkele studie gebeurde de begeleiding van de vrouwen door een eerstelijns verloskundige. Zes studies gaven expliciet aan dat de behandeling in een bevallingskwartier

gebeurde, en dat de vrouwen in de eerste fase van de arbeid waren op het moment van inclusie^{9-13, 15}. In de zevende studie gebeurde de behandeling vermoedelijk ook in een bevallingskwartier (hoewel niet expliciet vermeld) en waren de vrouwen in actieve arbeid¹⁴. In drie studies werden de steriele waterinjecties subcutaan toegediend, in vijf studies intracutaan. De injecties werden toegediend door een verloskundige in vier studies^{9-10, 12, 14} en door een arts in twee studies^{11, 13}; in de zevende studie werd dit niet vermeld. In drie studies mochten de vrouwen vóór inclusie geen andere pijnmedicatie ontvangen hebben^{10-11, 13} en in drie andere studies geen pijnmedicatie binnen de 3 uur vóór inclusie^{9, 12, 15}. In de studie van Trolle et al. was wel andere pijnmedicatie toegestaan¹⁴.

Tabel 5. Overzicht van geïncludeerde RCT's.

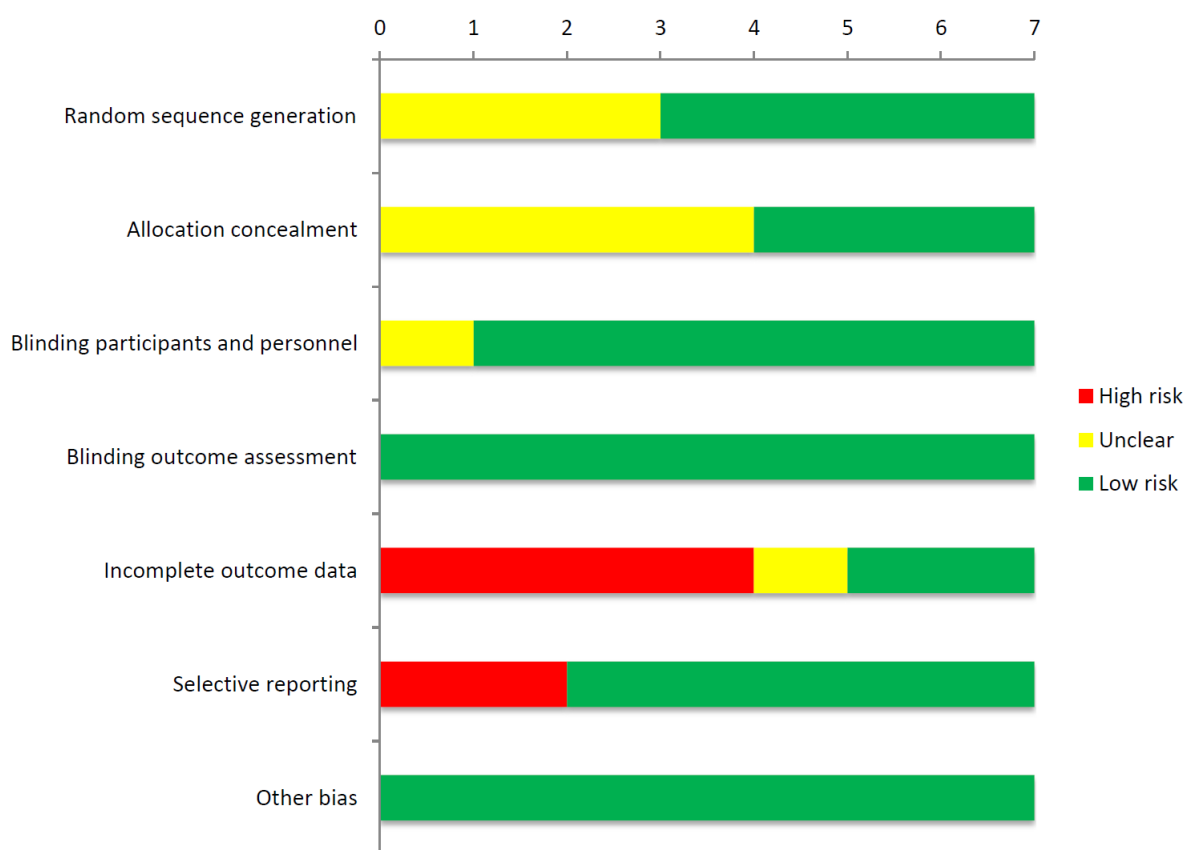
Studie	N	Steriele waterinjecties
Ader 1990	45	Intracutaan, 4 x 0.1 cc
Bahasadri 2006	100	Subcutaan, 1 x 0.5 cc
Kushtagi 2009	100	Subcutaan, 1 x 0.5 cc
Martensson 1999	99	Intracutaan, 4 x 0.1 cc Subcutaan, 4 x 0.5 cc
Saxena 2009	100	Intracutaan, 4 x 0.5 cc
Trolle 1991	272	Intracutaan, 4 x 0.1 cc
Wiruchpongson 2006	50	Intracutaan, 4 x 0.1 cc

5.2 KWALITEITSBEOORDELING

Van de vijf geïncludeerde systematische reviews waren er twee van goede kwaliteit^{4, 8}, één van matige kwaliteit⁶ en twee van lage kwaliteit^{5, 7}.

Van de zeven geïncludeerde RCT's had er één een laag risico op bias¹⁰, één een onduidelijk risico op bias¹³, en vijf een hoog risico op bias^{9, 11-12, 14-15} (Figuur 2). De belangrijkste redenen voor een hoog risico op bias waren het ontbreken van een intention-to-treat analyse^{9, 12, 14-15} en het selectief rapporteren van de (pijn)uitkomsten (enkel rapportage van verandering van pijnscore ten opzichte van de basiswaarde)^{9, 11}.

Figuur 2. Risk of bias van de geïnccludeerde RCT's.



5.3 LITERATUURBESPREKING

5.3.1 PIJNSTILLING

Alle zeven geïnccludeerde RCT's rapporteerden het effect van steriele waterinjecties op pijn. De manier van rapporteren was echter heterogeen wat een meta-analyse bemoeilijkte (Tabel 6).

Tabel 6. Overzicht van gerapporteerde pijnuitkomsten.

Studie	Meetinstrument	Tijdstip uitkomstmeting	Uitkomstmaat
Ader 1990 ⁹	VAS score 0-10	10 min 45 min 90 min	Gemiddelde pijnvermindering
Bahasadri 2006 ¹⁰	Visuele pijn score (gezichtjes) 0-5	10 min	Mediane pijnscore
Kushtagi 2009 ¹¹	Numerische pijnschaal 0-10	10 min	Mediane pijnscore Mediane pijnvermindering
Martensson 1999 ¹²	VAS score 10 cm	10 min 45 min 90 min	Mediane pijnscore, Mediane pijnvermindering Proportie met minstens 4 cm verbetering VAS
Saxena 2009 ¹³	Numerische score 0-100	10 min 45 min 90 min	Gemiddelde pijnscore

Studie	Meetinstrument	Tijdstip uitkomstmeting	Uitkomstmaat
Trolle 1991 ¹⁴	VAS score 10 cm	60 min 120 min	Gemiddelde pijnscore Analgetisch effect
Wiruchpongsonon 2006 ¹⁵	VAS score 100 mm	30 min 60 min 120 min	Gemiddelde pijnscore Mediane pijnvermindering

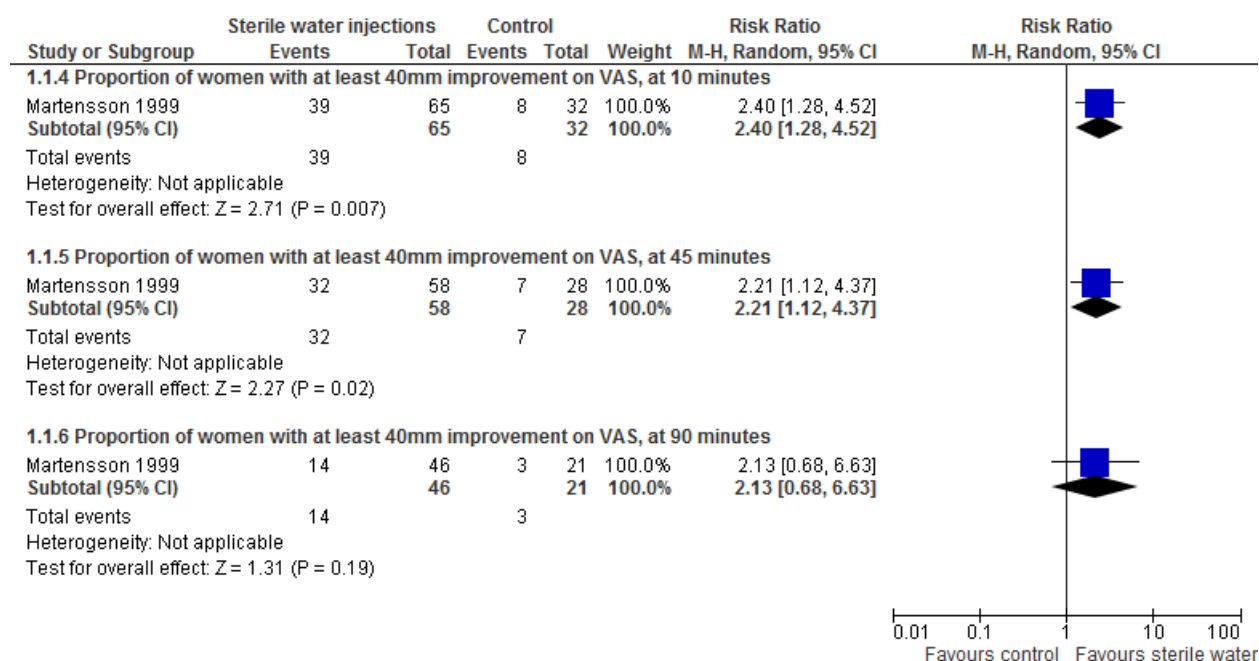
De geïdentificeerde studies leverden geen informatie over:

- Proportie met minstens 12 mm, 20 mm en 30 mm pijnvermindering;
- Proportie met minstens 30% en 50% pijnvermindering.

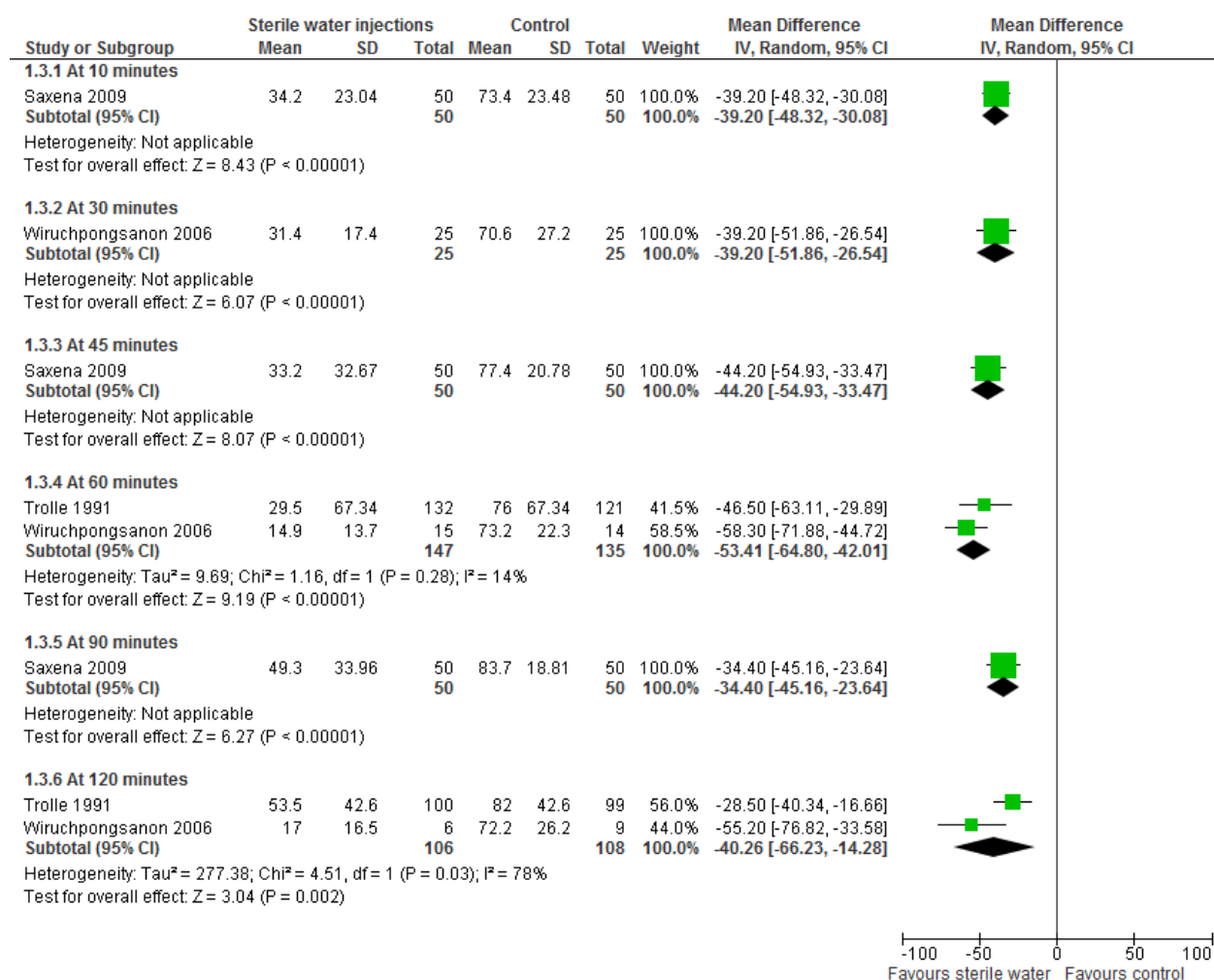
Eén studie rapporteerde het effect van steriele waterinjecties op het aantal vrouwen met minstens 40 mm pijnvermindering op de VAS schaal voor drie verschillende tijdstippen (Figuur 3). De forest plot voor het effect op de gemiddelde pijnscore bevat vier studies; voor 2 tijdstippen kon er een meta-analyse worden uitgevoerd voor telkens twee studies (Figuur 4).

De resultaten suggereren dat er een statistisch significant verschil in pijn is tussen steriele waterinjecties en de controlebehandeling in het voordeel van steriele waterinjecties. Het verschil is significant voor de verschillende tijdstippen, van 10-120 minuten. Op basis van de resultaten van één studie kan men besluiten dat het aantal vrouwen dat minstens 40 mm pijnvermindering ondervond statistisch significant verschillend was na 10 en 45 minuten, maar niet meer na 90 minuten.

Figuur 3. Forest plot van het effect van steriele waterinjecties op de proportie vrouwen met minstens 40 mm pijnvermindering op de VAS schaal.



Figuur 4. Forest plot van de gemiddelde pijnscore.



De overige studies rapporteerden ook statistisch significante resultaten voor de volgende pijnuitkomsten:

Tabel 7. Overzicht overige effecten op pijn.

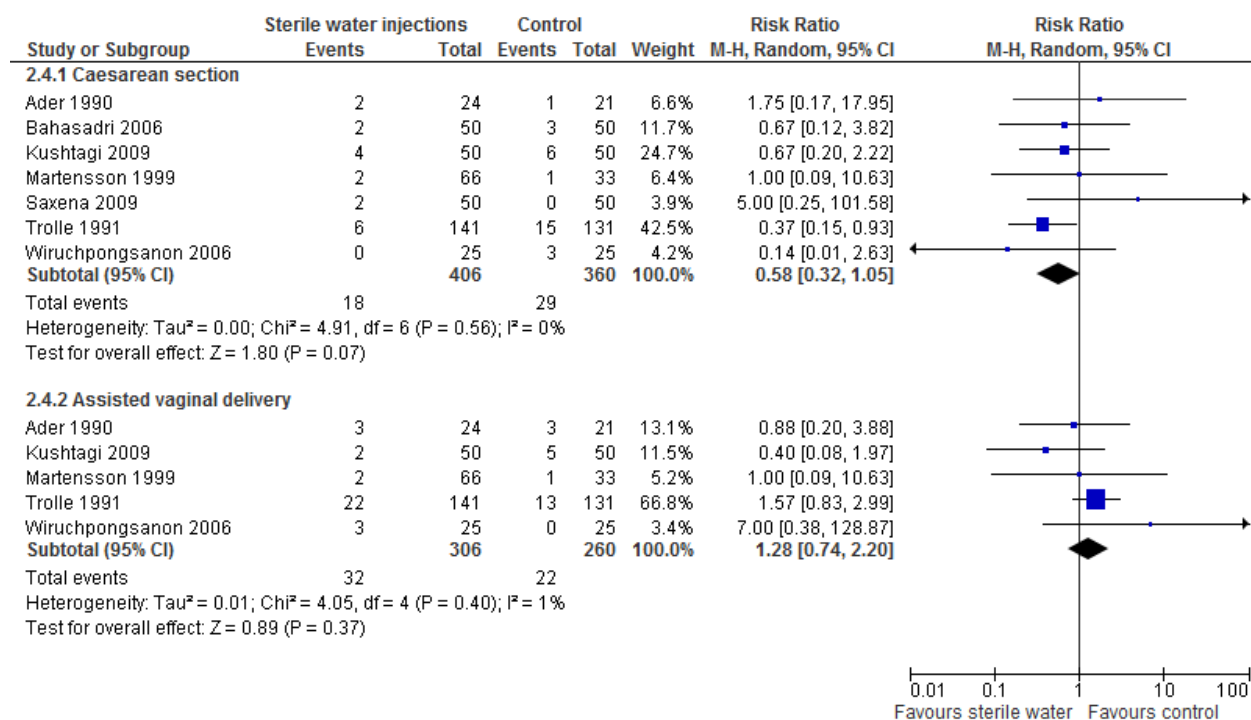
Tijdstip	Gemiddeld verschil pijnscore	Mediaan verschil pijnscore	Mediane pijnscore
10 minuten	p<0.001 (Ader 1990)	5.0 vs. 4.5 vs. 1.7, p=0.002 (Martensson 1999) [§]	2 vs. 4, p<0.01 (Bahasadri 2006) 2.3 vs. 2.3 vs. 5.2, p=0.001 (Martensson 1999) [§] 5 vs. 7* (Kushtagi 2009)
30 minuten		55.1 vs. 18.6, p<0.001 (Wiruchpongsonan 2006)	
45 minuten	p<0.02 (Ader 1990)	4.9 vs. 4.0 vs. 1.0, p=0.006 (Martensson 1999) [§]	2.5 vs. 2.0 vs. 6.2, p=0.005 (Martensson 1999) [§] 4 vs. 7* (Kushtagi 2009)
60 minuten		69.2 vs. 16.1, p<0.001 (Wiruchpongsonan 2006)	
90 minuten	p<0.05 (Ader 1990)	1.0 vs. 2.1 vs. 0.0, NS (Martensson 1999) [§]	6.1 vs. 4.1 vs. 7.5, NS (Martensson 1999)
120 minuten		65.2 vs. 16.8, p<0.001 (Wiruchpongsonan 2006)	

* Statistische toetsing niet beschikbaar; § Vergelijking tussen intracutane en subcutane steriele waterinjecties en isotoon water injecties.

5.3.2 KEIZERSNEDEN

Alle zeven geïncludeerde RCT's rapporteerden het effect van steriele waterinjecties op de proportie keizersneden (Figuur 5). Behandeling met steriele waterinjecties ging gepaard met een trend tot een lagere proportie keizersneden (RR = 0.58, 95%BI 0.32-1.05).

Figuur 5. Forest plot van het effect van steriele waterinjecties op de proportie keizersneden en instrument-geassisteerde bevallingen.



5.3.3 VACUÛM- OF FORCEPS EXTRACTIE

Vijf RCT's rapporteerden het effect van steriele waterinjecties op de proportie instrument-geassisteerde bevallingen^{9, 11-12, 14-15} (Figuur 5). Behandeling met steriele waterinjecties had geen significant effect op het aantal geassisteerde bevallingen, hoewel het betrouwbaarheidsinterval te breed is om een goede conclusie te kunnen trekken (RR = 1.28, 95%BI 0.74-2.20).

5.3.4 MATERNELE MORBIDITEIT EN MORTALITEIT

Geen enkele RCT rapporteerde het effect van steriele waterinjecties op de maternele morbiditeit en mortaliteit.

5.3.5 NEONATALE MORBIDITEIT EN MORTALITEIT

Geen enkele RCT rapporteerde het effect van steriele waterinjecties op de neonatale mortaliteit.

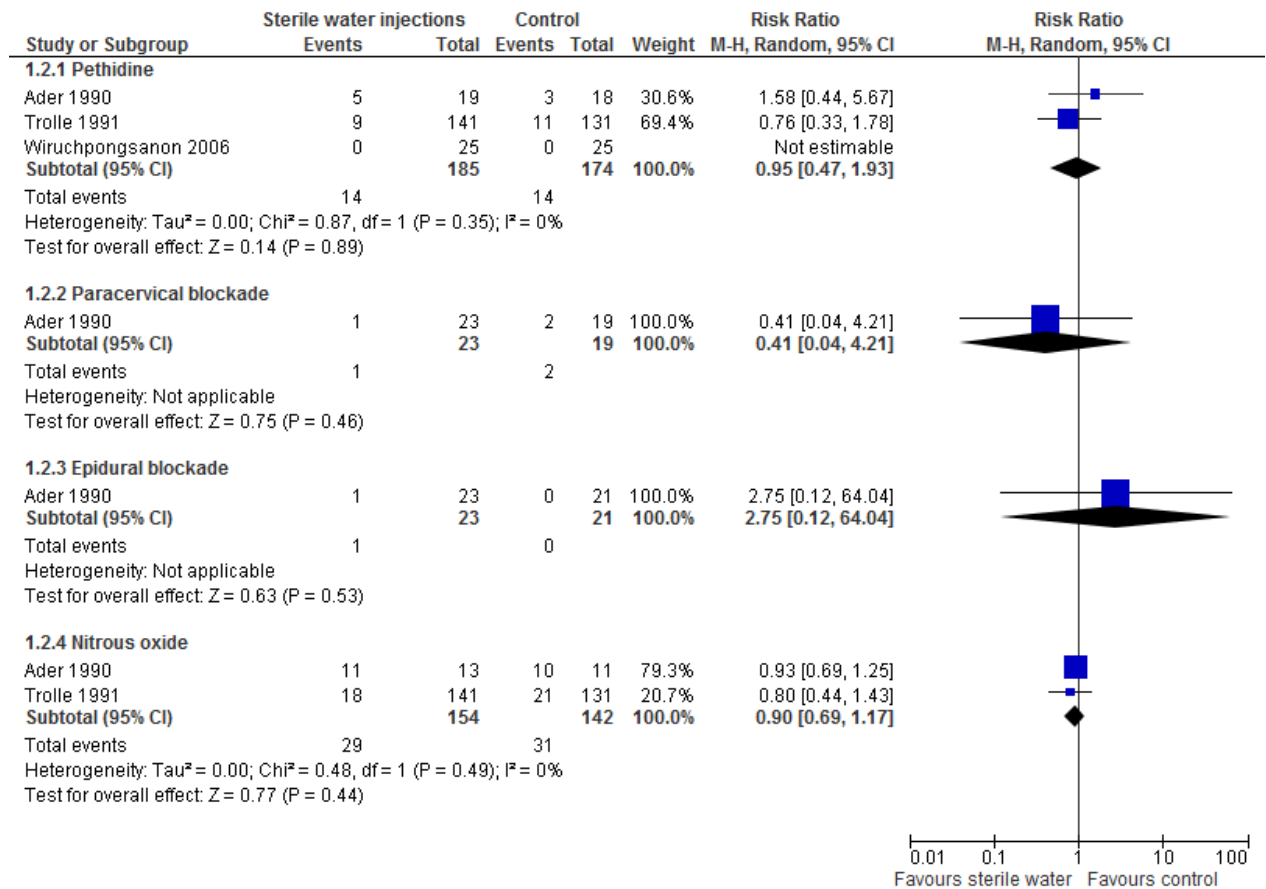
Drie RCT's rapporteerden de Apgar score van de neonatus ^{11, 13-14}. Omwille van de heterogene rapportering kon er echter geen meta-analyse uitgevoerd worden. Kushtagi et al. rapporteerden een Apgar score van minstens 8 na 1 minuut voor alle neonati ¹¹. Saxena et al. vonden geen significant verschil in Apgar score (steriele waterinjecties 8.7 versus controle 8.58, geen p-waarde), hoewel het tijdstip niet werd gerapporteerd ¹³. Trolle et al. vonden eveneens geen verschil in Apgar score, maar rapporteerden geen cijfers ¹⁴.

5.3.6 BIJKOMENDE PIJNSTILLING

Vijf RCT's rapporteerden het effect van steriele waterinjecties op de nood aan bijkomende pijnstilling (Figuur 6):

- Drie RCT's rapporteerden over de nood aan bijkomende behandeling met pethidine ^{9, 14-15}. Behandeling met steriele waterinjecties ging niet gepaard met een lagere nood aan pethidine, hoewel het betrouwbaarheidsinterval te breed is om een goede conclusie te kunnen trekken (RR = 0.95, 95%BI 0.47-1.93).
- Ader et al. rapporteerden over de nood aan bijkomende behandeling met paracervicale en epidurale blokkade ⁹, maar vonden geen significant verschil (paracervicaal: RR = 0.41, 95%BI 0.04-4.21; epiduraal: RR = 2.75, 95%BI 0.12-64.04). Ook hier is het betrouwbaarheidsinterval te breed om een goede conclusie te kunnen trekken.
- Twee RCT's rapporteerden over de nood aan bijkomende behandeling met lachgas (mengsel van N₂O en O₂) ^{9, 14}. Ook hier werd geen significant verschil gevonden (RR = 0.90, 95%BI 0.69-1.17).
- Kushtagi et al. rapporteerden over de nood aan bijkomende pijnbehandeling in het algemeen ¹¹, en vonden geen significant verschil tussen steriele waterinjecties en de controlebehandeling (RR = 0.50, 95%BI 0.05-5.34). Ook hier is het betrouwbaarheidsinterval te breed om een goede conclusie te kunnen trekken.

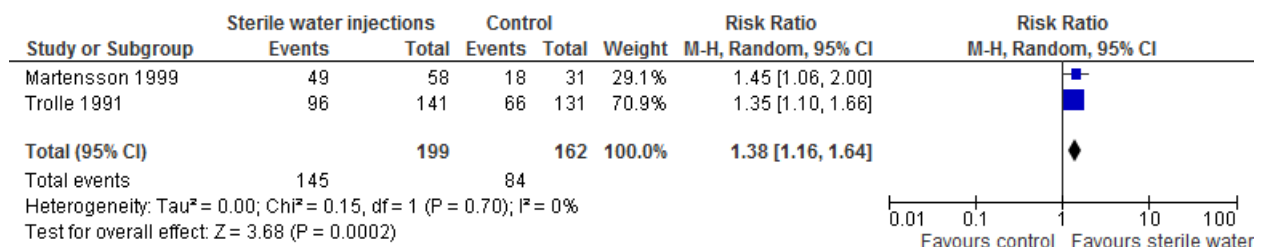
Figuur 6. Forest plot van het effect van steriele waterinjecties op de nood aan bijkomende pijnstilling.



5.3.7 TEVREDENHEID OVER PIJNSTILLING

Twee studies rapporteerden over de intentie om dezelfde behandeling in de toekomst nog te ontvangen ^{12, 14} (Figuur 7). Significant meer vrouwen die met steriele waterinjecties behandeld werden hadden de intentie om dezelfde behandeling in de toekomst nog te ontvangen in vergelijking met vrouwen uit de controlegroep (RR = 1.38, 95%BI 1.16-1.64).

Figuur 7. Forest plot van het effect van steriele waterinjecties op de wil om dezelfde behandeling in de toekomst nog te ontvangen.



5.3.8 TEVREDENHEID OVER VERLOOP BEVALLING

Geen enkele van de geïncludeerde RCT's rapporteerde over het effect van steriele waterinjecties op de tevredenheid over het verloop van de bevalling.

5.3.9 NEVENEFFECTEN

Zes RCT's rapporteerden de nevenwerkingen gerelateerd aan behandeling met steriele waterinjecties ¹⁰⁻¹⁵. Omwille van de heterogene rapportering kon er echter geen meta-analyse uitgevoerd worden.

Bahasadri et al. rapporteerden injectie-gerelateerde pijn gedurende 2 minuten ¹⁰. Kushtagi et al. rapporteerden geen injectie-gerelateerde reacties of infecties ¹¹. Saxena et al. rapporteerden een kortdurende stekende pijn tijdens de injectie bij alle vrouwen, maar deze pijn duurde langer in de groep met steriele waterinjecties ¹³. Cijfers werden echter niet gerapporteerd. Trolle et al. rapporteerden een brandend gevoel gedurende 30 seconden na de injectie ¹⁴. Ook Wiruchpongson et al. vonden een scherpe lokale pijn gedurende 20 seconden na steriele waterinjecties ¹⁵.

Martensson et al. rapporteerden als enigen een VAS score van de injectie-gerelateerde pijn ¹². De mediane VAS score van de behandeling was significant hoger in de intracutane groep (7.7) en subcutane groep (7.0) versus de controlegroep (2.5; $p < 0.001$).

5.3.10 KOSTEN

Geen enkele van de geïncludeerde RCT's rapporteerde over de kosten gerelateerd aan behandeling met steriele waterinjecties.

Conclusies voor kritische uitkomstmaten

- Er is bewijs van respectievelijk matig en laag niveau dat steriele waterinjecties de proportie vrouwen met minstens 40 mm verbetering op de VAS pijnschaal significant doen toenemen na 10 en 45 minuten in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing (EBRO niveau van bewijs 3, bewijskracht B; GRADE niveau: matig [10 minuten] tot laag [45 minuten]). Na 90 minuten is het effect niet meer significant (EBRO niveau van bewijs 3, bewijskracht B; GRADE niveau: laag).
- Er is bewijs van matig niveau dat de gemiddelde pijnscore na steriele waterinjecties significant lager is in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing, en dit voor alle gerapporteerde tijdstippen (10-120 minuten) (EBRO niveau van bewijs 2 [60 en 120 minuten] en 3 [10, 30, 45 en 90 minuten], bewijskracht B; GRADE niveau: matig voor alle tijdstippen).
- Voor de volgende pijnuitkomsten is er geen bewijs op basis van gerandomiseerde studies: proportie vrouwen met minstens 12, 20 of 30 mm verbetering op de VAS pijnschaal, proportie vrouwen met minstens 30% of 50% pijnvermindering.
- Er is bewijs van laag niveau dat steriele waterinjecties de proportie vrouwen met een keizersnede kan doen afnemen in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing. Het effect is echter niet significant (EBRO niveau van bewijs 2, bewijskracht B; GRADE niveau: laag).
- Het beschikbare bewijs van zeer laag niveau laat niet toe tot een goede conclusie te komen over het effect van steriele waterinjecties op de proportie instrumentgeassisteerde bevallingen (EBRO niveau van bewijs 2, bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag).
- Er is bewijs van laag niveau dat steriele waterinjecties geen effect hebben op de Apgar-score in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing (EBRO niveau van bewijs 3, bewijskracht B; GRADE niveau: laag). Het bewijs is echter beperkt tot één kleine studie.
- Het beschikbare bewijs van laag tot zeer laag niveau laat niet toe tot een goede conclusie te komen over het effect van steriele waterinjecties op de nood aan bijkomende pijnbehandeling in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing (EBRO niveau van bewijs 2 [pethidine, lachgas] en 3 [paracervicale en epidurale blokkade], bewijskracht B; GRADE niveau: laag [lachgas] tot zeer laag [pethidine, paracervicale en epidurale blokkade]).

- **Voor de volgende uitkomsten is er geen bewijs op basis van gerandomiseerde studies: maternele morbiditeit en mortaliteit, neonatale mortaliteit.**

6 BESTAANDE RICHTLIJNEN

De hoger vermelde zoektocht naar richtlijnen leverde een totaal van 52 referenties. Na verwijdering van 25 dubbele referenties werden 27 referenties op titel en abstract beoordeeld. Hiervan werden 18 referenties uitgesloten. Negen potentieel relevante referenties werden geëvalueerd op de volledige tekst, maar hiervan werden er 7 uitgesloten. De redenen voor exclusie worden weergegeven in appendix 2. Twee richtlijnen werden uiteindelijk beoordeeld met het AGREE II instrument ¹⁶⁻¹⁷.

De NICE richtlijn werd gepubliceerd in 2007 ¹⁶, en bevat aanbevelingen over de zorg voor gezonde vrouwen en hun baby's tijdens de bevalling. De richtlijn is van zeer goede kwaliteit, met een gestandaardiseerde domeinscore van 85.4% op het methodologische domein van het AGREE II instrument. De literatuur werd uitgebreid doorzocht tot april 2006. In het hoofdstuk over niet-epidurale behandeling van pijn wordt de literatuur over steriele waterinjecties besproken. Er wordt ondermeer verwezen naar de systematische review van Huntley et al. ⁸ en de RCT's die vóór 2006 gepubliceerd werden. De auteurs beschouwden het wetenschappelijke bewijsmateriaal als onvoldoende om steriele waterinjecties aan te bevelen.

De richtlijn van de British Columbia Perinatal Health Program werd gepubliceerd in 2010 ¹⁷, en gaat specifiek over pijnbehandeling tijdens de bevalling. De richtlijn is consensus-based en heeft een gestandaardiseerde domeinscore van 8.3% op het methodologische domein van het AGREE II instrument. De richtlijn rapporteert geen details over de literatuurzoektocht en bevat beperkte informatie over het wetenschappelijke bewijsmateriaal waarop de aanbevelingen gebaseerd zijn. De kernaanbevelingen zijn ook moeilijk herkenbaar. In tegenstelling tot de NICE richtlijn worden steriele waterinjecties hier wel als behandeloptie aanzien.

7 DISCUSSIE

De literatuur over de effectiviteit van steriele waterinjecties als pijnbehandeling tijdens de bevalling bevat zeven gerandomiseerde studies die steriele waterinjecties vergeleken met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing bij vrouwen in de eerste fase van de arbeid. De behandeling gebeurde telkens in een bevallingskwartier en in geen enkele studie gebeurde de begeleiding van de vrouwen (alleen) door een eerstelijns verloskundige.

De geïnccludeerde RCT's zijn van wisselende omvang en kwaliteit. Vijf studies hebben een hoog risico op bias, vooral door het ontbreken van een intention-to-treat analyse (met als gevolg een overschatting van het effect) en het selectief rapporteren van de pijnuitkomsten. In de meeste studies waren er drop-outs door vrouwen die bevielen vóór het eindpunt van de studie bereikt werd. Bovendien rapporteerden sommige studies enkel de verandering van de pijnscore ten opzichte van de basiswaarde, wat een belangrijke vertekening kan introduceren ten voordele van de geteste interventie ¹⁸.

Het effect van steriele waterinjecties op pijn is statistisch significant. In de literatuur is er echter geen eensgezindheid over de precieze afkapwaarde die klinisch relevante pijnstilling definieert, met afkapwaarden die variëren tussen 12 en 30 mm op de VAS schaal ¹⁻⁴. Om deze reden werd er voor dit rapport dan ook geen keuze gemaakt voor een specifieke afkapwaarde. Steriele waterinjecties lijken in ieder geval de proportie vrouwen met minstens 40 mm verbetering op de VAS pijnschaal significant te doen toenemen na 10 en 45 minuten in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing. Deze afkapwaarde van 40 mm dient wellicht als klinisch relevant beschouwd te worden. Proporties met andere afkapwaarden werden jammer genoeg nergens gerapporteerd. Ook de gemiddelde pijnscore is consistent en significant lager na steriele waterinjecties in vergelijking met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing, en dit voor alle gerapporteerde tijdstippen (10-120 minuten). Het gemiddelde verschil is telkens groter dan 30 mm. Voor vier van de zes gerapporteerde tijdstippen is het bewijs beperkt tot één studie, en voor twee tijdstippen tot twee studies. Er is bovendien onvoldoende bewijs dat vrouwen die met steriele waterinjecties behandeld worden om minder andere pijnstilling vragen.

Onze meta-analyse toonde geen statistisch significant effect op het aantal keizersneden, dit in tegenstelling tot het review van Hutton et al. ⁶. In deze laatste review werden echter ook 2 niet-dubbelblinde studies geïnccludeerd die steriele waterinjecties vergeleken met andere niet-farmacologische interventies (acupunctuur en TENS). In het review van Hutton et al. was het risico op keizersnede in de controlegroep ongeveer 10%, en in dit literatuuroverzicht ongeveer 8%. Uitgaande van een basisrisico van 10% en een (klinisch relevant) relatief risico van 0.75 kan men berekenen dat er minstens 2000 vrouwen in elke arm moeten worden opgenomen om voldoende precies een effect op het aantal keizersneden te schatten. Lee et al. argumenteren dat dit basisrisico berekend is op basis van studies die werden uitgevoerd tussen 1990 en 2008, en dat het basisrisico momenteel wellicht hoger ligt ¹⁹. Uitgaande van een basisrisico van 17.5% en een relatief risico van 0.75 kan men berekenen dat de benodigde sample size ongeveer 1060 is in elke arm van een studie met voldoende power. De vraag is of de geplande trial van Lee et al., met een voorziene sample

size van 1866 vrouwen, het effect van steriele waterinjecties op de proportie keizersneden voldoende hard zal kunnen aantonen.

De nood aan bijkomend onderzoek wordt in ieder geval gedragen door de meeste systematische reviews die in dit overzicht zijn opgenomen ^{4, 6-8}. Toch is het enkel het Cochrane review (van hoge kwaliteit) dat het beschikbare bewijs onvoldoende vindt om een goede conclusie te trekken ⁴. Deze Cochrane review includeerde dezelfde studies als in dit overzicht, en zij stellen: *'The outcomes reported severely limit conclusions for clinical practice. We found little robust evidence that sterile water is effective for low back or any other labour pain. Neither did we find any difference in delivery or other maternal or fetal outcomes. Further large, methodologically rigorous studies are required to determine the efficacy of sterile water to relieve pain in labour'*. Het oudere review van Huntley et al. (ook van hoge kwaliteit) is daarentegen gematigd positief ⁸, net als het review van Hutton et al. (van matige kwaliteit) ⁶. De twee reviews van lage kwaliteit zien het gebruik van steriele waterinjecties als voldoende gerechtvaardigd ^{5, 7}. Deze vier laatste reviews includeerden ook (niet dubbelblinde) studies die in dit overzicht en de Cochrane review uitgesloten werden (Labrecque 1999, Martensson 2008; zie appendix 2).

Van de gevonden nationale en internationale richtlijnen bevatten er slechts 2 aanbevelingen over steriele waterinjecties ¹⁶⁻¹⁷. Enkel de NICE richtlijn kan als evidence-based beschouwd worden, en beveelt het gebruik van steriele waterinjecties niet aan. Deze aanbeveling is echter gebaseerd op literatuur gepubliceerd vóór 2006. De richtlijn van de British Columbia Perinatal Health Program werd gepubliceerd in 2010 en beveelt de interventie wel aan. Deze richtlijn is echter duidelijk niet evidence-based. Dat zo weinig richtlijnen aanbevelingen bevatten over steriele waterinjecties is op zich al een belangrijk signaal en is wellicht te verklaren door het gebrek aan voldoende onderbouwd wetenschappelijk bewijsmateriaal.

Enkele kanttekeningen zijn bij dit overzicht op hun plaats. Zo blijft een systematisch literatuuroverzicht nog steeds geen garantie dat al het beschikbare bewijsmateriaal gevonden werd. De gehanteerde taalrestrictie zorgde wellicht voor een beperkte bias, net als de beperking tot studies die in full-text gepubliceerd werden. Dit laatste is echter een vereiste om een correcte data-extractie en evaluatie te kunnen doen van de methodologische kwaliteit. Dat het Cochrane review dezelfde studies identificeerde en includeerde is echter een bevestiging van de volledigheid van ons overzicht.

Het naast elkaar gebruiken van twee graderingssytemen, EBRO en GRADE, kan tenslotte voor verwarring zorgen bij het lezen van de conclusies. Zoals in de methodologie uitgelegd was dit de uitdrukkelijke vraag van het Zorginstituut Nederland, omdat het in een overgangsfase zit waarbij EBRO zal vervangen worden door GRADE. De GRADE beoordelingen waren in dit overzicht bepalend voor het formuleren van de conclusies.

8 ALGEMENE CONCLUSIES

- De literatuur over de effectiviteit van steriele waterinjecties tijdens de bevalling bestaat uit zeven dubbelblinde gerandomiseerde studies die subcutane steriele waterinjecties vergeleken met subcutane injecties van een isotone zoutoplossing.
- Er zijn aanwijzingen dat steriele waterinjecties een effect hebben op pijnstilling en niet op het aantal keizersneden. De kwaliteit van het beschikbare bewijs laat echter onvoldoende toe om over beide zaken met vertrouwen een conclusie te trekken. Voor de andere uitkomsten zoals instrument-geassisteerde bevallingen, bijkomende pijnstilling en materale/neonatale morbiditeit en morbiditeit is het bewijs zodanig beperkt in omvang (of afwezig) dat hierin zelfs niet een eenduidige suggestie gevonden kan worden.
- Er bestaat één (oudere) evidence-based richtlijn die het gebruik van steriele waterinjecties niet aanbeveelt.

9 APPENDICES

APPENDIX 1. ZOEKSTRATEGIEËN

SYSTEMATISCHE REVIEWS EN RCT'S

MEDLINE (OVID)

- 1 exp Injections, Subcutaneous/ (35998)
- 2 (sterile adj water).mp. (1383)
- 3 Water/ (112633)
- 4 or/1-3 (149672)
- 5 exp Labor Pain/ (590)
- 6 (labor adj3 pain).ti,ab. (935)
- 7 (labour adj3 pain).ti,ab. (619)
- 8 (labor adj3 analges\$).ti,ab. (1438)
- 9 (labour adj3 analges\$).ti,ab. (873)
- 10 Labor, Obstetric/ or Labor, Induced/ (31068)
- 11 or/5-10 (33371)
- 12 4 and 11 (131)

PREMEDLINE (OVID)

- 1 (sterile adj water).mp. (85)
- 2 (labor adj3 pain).ti,ab. (67)
- 3 (labour adj3 pain).ti,ab. (54)
- 4 (labor adj3 analges\$).ti,ab. (106)
- 5 (labour adj3 analges\$).ti,ab. (123)
- 6 or/2-5 (300)
- 7 1 and 6 (6)

EMBASE (EMBASE.COM)

	Query	Resultaat
#7	'sterile water'/exp OR 'subcutaneous drug administration'/exp OR 'water'/de OR (sterile NEAR/1 water):ab,ti AND ('labor pain'/exp OR 'labor'/de OR 'labor management'/exp OR ((labor OR labour) NEAR/3 (pain OR analges*)):ab,ti)	191
#6	'labor pain'/exp OR 'labor'/de OR 'labor management'/exp OR ((labor OR labour) NEAR/3 (pain OR analges*)):ab,ti	33255
#5	((labor OR labour) NEAR/3 (pain OR analges*)):ab,ti	4547
#4	'labor pain'/exp OR 'labor'/de OR 'labor management'/exp	31342
#3	'sterile water'/exp OR 'subcutaneous drug administration'/exp OR 'water'/de OR (sterile NEAR/1 water):ab,ti	257381
#2	(sterile NEAR/1 water):ab,ti	1730
#1	'sterile water'/exp OR 'subcutaneous drug administration'/exp OR 'water'/de	256260

COCHRANE LIBRARY

- #1 MeSH descriptor: [Injections, Subcutaneous] 1 tree(s) exploded
- #2 (sterile and water):ti,ab
- #3 MeSH descriptor: [Water] 1 tree(s) exploded
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 MeSH descriptor: [Labor Pain] 1 tree(s) exploded
- #6 MeSH descriptor: [Labor, Obstetric] 1 tree(s) exploded
- #7 MeSH descriptor: [Labor, Induced] 1 tree(s) exploded
- #8 ((labor or labour) and (pain or analges*)):ti,ab
- #9 #5 or #6 or #7 or #8
- #10 #4 and #9

RICHTLIJNEN

MEDLINE (OVID)

- 1 exp guideline/ (25388)
- 2 recommendation*.ti,ab. (137930)
- 3 guideline*.ti,ab. (177612)
- 4 guideline.pt. (15671)
- 5 practice guideline.pt. (19247)
- 6 or/1-5 (300649)
- 7 exp Injections, Subcutaneous/ (35998)
- 8 (sterile adj water).mp. (1383)
- 9 Water/ (112633)
- 10 or/7-9 (149672)
- 11 exp Labor Pain/ (590)
- 12 (labor adj3 pain).ti,ab. (935)
- 13 (labour adj3 pain).ti,ab. (619)
- 14 (labor adj3 analges\$).ti,ab. (1438)
- 15 (labour adj3 analges\$).ti,ab. (873)
- 16 Labor, Obstetric/ or Labor, Induced/ (31068)
- 17 or/11-16 (33371)
- 18 6 and 10 and 17 (3)

PREMEDLINE (OVID)

- 1 exp guideline/ (248)
- 2 recommendation*.ti,ab. (12883)
- 3 guideline*.ti,ab. (18015)
- 4 guideline.pt. (49)
- 5 practice guideline.pt. (204)

- 6 or/1-5 (28280)
- 7 (sterile adj water).mp. (93)
- 8 (labor adj3 pain).ti,ab. (75)
- 9 (labour adj3 pain).ti,ab. (55)
- 10 (labor adj3 analges\$).ti,ab. (110)
- 11 (labour adj3 analges\$).ti,ab. (123)
- 12 or/8-11 (313)
- 13 6 and 7 and 12 (1)

NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE

Search terms:

- "sterile water": N=45, of which 11 were potentially relevant
- "(labor or labour) and pain and water: N=16

GUIDELINES INTERNATIONAL NETWORK

Search terms:

- "sterile water": N=19

APPENDIX 2. LIJST MET GEËXCLUDEERDE STUDIES

SYSTEMATISCHE REVIEWS EN RCT'S

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
Ader L	Nurs Times 1991 87(53)	Injections of sterile water for labour pain	Short report of Ader 1990
Anderson FWJ	International Journal of Gynecology and Obstetrics 2005 91(2):116-124	Complementary and alternative medicine in obstetrics	No quality appraisal
Arendt KW	Clinics in Perinatology 2013 40(3):351-371	Nonpharmacologic labor analgesia	Narrative review
Balsbaugh TA	The Journal of family practice 1999 48(10):746-747	Cutaneous injections of sterile water for the relief of labor pain	No full-text
Bergh IHE	Midwifery 2011 27(1):e134-e139	Comparison of the PainMatcher and the Visual Analogue Scale for assessment of labour pain following administered pain relief treatment	Not double-blind
Dahl V	Tidsskrift for den Norske laegeforening 1991 111(12):1484-1487	Sterile water papulae for analgesia during labor	Norwegian
Eappen S	International Anesthesiology Clinics 2002 40(4):103-114	Nonpharmacological means of pain relief for labor and delivery	Narrative review
Ernst E	MMW-Fortschritte der Medizin 2009 151(9):24	Labor pains: Is H2O better than acupuncture?	German
Habanananda T	Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet 2004 87 Suppl 3(S194-202)	Non-pharmacological pain relief in labour	Narrative review
Hosseini L	Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2010 23(614-615)	The effects of subcutaneous injection of sterile water on labor pain	Arabic
Jones L	Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 3	Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews	Overview of reviews
Jonquil SG	Midwifery today with international midwife 1997 44):18-19	Sterile water blocks for back pain in labor	Narrative review
Labrecque M	The Journal of family practice 1999 48(4):259-263	A randomized controlled trial of nonpharmacologic approaches for relief of low back pain during labor	Not double-blind

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
Lee N	Midwifery 2013 29(6):585-91	Comparison of a single vs. a four intradermal sterile water injection for relief of lower back pain for women in labour: a randomised controlled trial	Wrong comparator
Lee N	BMC Pregnancy and Childbirth 2013 13	Impact on Caesarean section rates following injections of sterile water (ICARIS): A multicentre randomised controlled trial	Study protocol
Lee N	BMC Pregnancy and Childbirth 2011 11	A randomised non-inferiority controlled trial of a single versus a four intradermal sterile water injection technique for relief of continuous lower back pain during labour	Study protocol
Lee N	Australian nursing journal (July 1993) 2013 21(2):42-43	Reducing the Caesarean section rate	Editorial
Lundberg GD	MedGenMed Medscape General Medicine 2008 10(6):	Sterile water is better than acupuncture in relieving the pain of labor	Review of 2008 trial
Lytzen T	Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 1989 68(4):341-343	Relief of low back pain in labor by using intracutaneous nerve stimulation (INS) with sterile water papules	No control group
Martensson L	Evidence-Based Medicine 2000 5(2):56	Cutaneous lumbosacral injections of sterile water were more effective than 'placebo' injections for relieving first stage labour pain	Review of Martensson 1999
Martensson L	Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 2008 87(2):171-177	Acupuncture versus subcutaneous injections of sterile water as treatment for labour pain	Not double blind; acupuncture not known to be effective for this indication
Martensson L	British Journal of Obstetrics and Gynaecology 2000 107(10):1248-1251	Subcutaneous versus intracutaneous injections of sterile water for labour analgesia: A comparison of perceived pain during administration	Healthy non-pregnant women
Najm WI	Medical Acupuncture 2008 20(2):132	Acupuncture vs subcutaneous injections of sterile water as treatment for labor pain	Abstract only
Reynolds JL	Birth (Berkeley, Calif.) 2000 27(1):58-60	Sterile water injections relieve back pain of labor	Narrative review
Reynolds JL	Canadian family physician Médecin de famille canadien 1994 40(1785-1788, 1791-1792	Intracutaneous sterile water for back pain in labour	Narrative review
Rooks JP	Birth (Berkeley, Calif.) 2012 39(4):318-322	Labor pain management other than neuraxial: what do we know and where do we go next?	Narrative review
Schrock SD	American Family Physician 2012 85(5):447-454	Labor analgesia	Narrative review
Tournaire M	Evidence-based Complementary and Alternative Medicine 2007	Complementary and alternative approaches to pain relief during labor	Narrative review

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
	4(4):409-417		
van der Wouden JC	Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2013 157(46):A6847	Pain during labour: sterile water injections?	Comment
Wallin G	Contemporary Reviews in Obstetrics and Gynaecology 2000 12(1):29-32	Sterile water for pain relief in labor	Narrative review

RICHTLIJNEN

Organisatie	Jaar	Land	Titel	Reden(en) voor exclusie
American College of Obstetricians and Gynecologists	2012	US	Management of preterm labor	Not on pain treatment
Association of Women's Health, Obstetric, and Neonatal Nurses	2007	US	Nursing care and management of the second stage of labor, second edition	Withdrawn
Association of Women's Health, Obstetric, and Neonatal Nurses	2011	US	Nursing care of the woman receiving regional analgesia/anesthesia in labor	Wrong intervention
Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses	2011	US	Perioperative care of the pregnant woman	Wrong population
Ballarat Health Services	2009	Australia	Water injections (labour analgesia)	No guideline
Institute for Clinical Systems Improvement	2013	US	Management of labor	Sterile water injections not included
Nederlands Huisartsen Genootschap	2010	The Netherlands	Zwangerschap en kraamperiode	Sterile water injections not included

APPENDIX 3. KWALITEITSBEOORDELINGEN

SYSTEMATISCHE REVIEWS

Author	1. Was an 'a priori' design provided?	2. Was there duplicate study selection and data extraction?	3. Was a comprehensive literature search performed?	4. Was the status of publication (i.e. grey literature) NOT used as an inclusion criterion?	5. Was a list of studies (included and excluded) provided?	6. Were the characteristics of the included studies provided?	7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?	10. Was the likelihood of publication bias assessed?	11. Was the conflict of interest stated?												
Derry 2012	Y	Standard practice of Cochrane reviews	Y	Y	N	No language restriction, but studies had to be published as full papers	Y	Y	Y	Y	Planned, but not possible	N	Not reported for individual studies	9/11									
Hutton 2009	Y	Clear research question and inclusion criteria	Y	N	No additional sources or reference lists	?	No language restriction, but unclear about publication status	Y	Table of included studies provided; excluded studies with reason by referencing them	Y	Descriptively	Y	Jadad scale	N	Studies with low Jadad scale were excluded	NA	No pooling performed	NA	No pooling performed	N	Not reported for individual studies	4/11	
Martensson 2008	N	Research question very general and stated as "aim"; inclusion criteria given, but rather general; exclusions later adapted based on QA	?	Not reported	?	Databases, search terms unclear how they were operationalised	N	Only published trials	Y	For those studies that were selected and had a Jadad score	Y	Descriptively	Y	Jadad scale	N	Studies with low Jadad scale were excluded	NA	No pooling performed	NA	No pooling performed	N	Not reported	3/11
Fogarty 2008	N	Only a description of the databases and a non-comprehensive list of search terms is given	N	Only one author and nothing has been reported to suggest otherwise	?	Advanced Ovid Search* implies a Medline search but is not reported; in addition they searched 'The Cochrane Collaboration' implying the Cochrane Library, and CINAHL and Scopus. Terms are described in insufficient detail	N	Only published articles were sought	N	Only the 6 included studies are described	Y	Y	Some quality items are described	N		NA	No pooling performed	NA	No pooling performed	N	Not reported	2/11	
Huntley 2004	Y		Y	For the full text selection and data extraction, not for the first screening round	Y	Medline, Embase, AMED, PsycInfo, Cochrane Library	?	No language restrictions but publication status not clearly reported	Y		Y	Y	N	Jadad score, but no detailed results reported	Y	Conclusion includes statement on variable and often low quality	Y	No pooling of data performed due to clinical and statistical heterogeneity	N		N	Not reported	7/11

RCT'S

ADER 1990

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	no information on randomisation procedure given
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	no information on randomisation procedure given
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	abstract describes trial as double blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	independent midwife administered the injections; personal midwife measured outcome blinded to randomisation
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	5/50 exclusions + incomplete reporting of outcomes in table 2
Selective reporting (reporting bias)	High risk	pain assessed as change from baseline
Other bias	Low risk	

BAHASADRI 2006

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	computer generated
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	independent researcher performed randomisation
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	midwife and patient blinded
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	self-reported by blinded patient
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	
Other bias	Low risk	

KUSHTAGI 2009

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	computer generated
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	kept in sealed envelopes
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	patient and physician blinded
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	
Selective reporting (reporting bias)	High risk	pain assessed as change from baseline
Other bias	Low risk	

MARTENSSON 1999

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Random allocation
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Computer-generated randomisation with sealed envelopes opened by a midwife just before treatment; only midwife was aware of allocation
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	Several missing data (sometimes because of delivery shortly after inclusion)
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	
Other bias	Low risk	

SAXENA 2009

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomisation by computer generated numbers
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not stated
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Unclear if ITT analysis was used
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	
Other bias	Low risk	

TROLLE 1991

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No description of method
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Although reported as a double-blind study, there are too few details to allow a clear judgement
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	Except for instrument-assisted deliveries
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	
Other bias	Low risk	

WIRUCHPONGSANON 2006

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Method not described
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	For pain scores at 1 and 2h
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	
Other bias	Low risk	

RICHTLIJNEN

Richtlijn	Gestandaardiseerde domeinscore					
	Onderwerp & doel	Betrokkenheid van belanghebbenden	Methodologie	Helderheid en presentatie	Toepassing	Onafhankelijkheid van de opstellers
NICE 2007	88.9%	77.8%	85.4%	100.0%	50.0%	58.3%
BCPHP 2010	11.1%	5.6%	8.3%	33.3%	8.3%	0.0%

APPENDIX 4. GRADE PROFIELEN

PIJNUITKOMSTEN

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Effect on pain	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Pain score - Proportion of women with at least 12mm improvement on VAS												
0	No evidence available					none	-	-	not pooled	not pooled		CRITICAL
Pain score - Proportion of women with at least 20mm improvement on VAS												
0	No evidence available					none	-	-	not pooled	not pooled		CRITICAL
Pain score - Proportion of women with at least 30mm improvement on VAS												
0	No evidence available					none	-	-	not pooled	not pooled		CRITICAL
Pain score - Proportion of women with at least 40mm improvement on VAS, at 10 minutes												
1 ¹	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	39/65 (60%)	8/32 (25%)	RR 2.40 (1.28 to 4.52)	350 more per 1000 (from 70 more to 880 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
								25%		350 more per 1000 (from 70 more to 880 more)		
Pain score - Proportion of women with at least 40mm improvement on VAS, at 45 minutes												
1 ¹	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	32/58 (55.2%)	7/28 (25%)	RR 2.21 (1.12 to 4.37)	303 more per 1000 (from 30 more to 842 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
								25%		303 more per 1000 (from 30 more to 842 more)		
Pain score - Proportion of women with at least 40mm improvement on VAS, at 90 minutes												
1 ¹	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	14/46 (30.4%)	3/21 (14.3%)	RR 2.13 (0.68 to 6.63)	161 more per 1000 (from 46 fewer to 804 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Effect on pain	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
								14.3%		162 more per 1000 (from 46 fewer to 805 more)		
Pain score - Proportion of women with at least 30% pain relief												
0	No evidence available					none	-	-	not pooled	not pooled		CRITICAL
Pain score - Proportion of women with at least 50% pain relief												
0	No evidence available					none	-	-	not pooled	not pooled		CRITICAL
Proportion of women with additional pain treatment - Pethidine												
3 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁷	none	14/185 (7.6%)	14/174 (8%)	RR 0.95 (0.47 to 1.93)	4 fewer per 1000 (from 43 fewer to 75 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								12.5%		6 fewer per 1000 (from 66 fewer to 116 more)		
Proportion of women with additional pain treatment - Paracervical blockade												
1 ⁸	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁷	none	1/23 (4.3%)	2/19 (10.5%)	RR 0.41 (0.04 to 4.21)	62 fewer per 1000 (from 101 fewer to 338 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								10.5%		62 fewer per 1000 (from 101 fewer to 337 more)		
Proportion of women with additional pain treatment - Epidural blockade												
1 ⁸	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁷	none	1/23 (4.3%)	0/21 (0%)	RR 2.75 (0.12 to 64.04)	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Proportion of women with additional pain treatment - Nitrous oxide												
2 ⁹	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	29/154 (18.8%)	31/142 (21.8%)	RR 0.9 (0.69 to 1.17)	22 fewer per 1000 (from 68 fewer to 37 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
								53.5%		54 fewer per 1000 (from 166 fewer to 91 more)		
Mean pain score - At 10 minutes (Better indicated by lower values)												
1 ¹¹	randomised trials	serious ¹²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ¹³	none	50	50	-	MD 39.2 lower (48.32 to 30.08 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Mean pain score - At 30 minutes (Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Effect on pain	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
1 ¹⁴	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ¹³	none	25	25	-	MD 39.2 lower (51.86 to 26.54 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Mean pain score - At 45 minutes (Better indicated by lower values)												
1 ¹¹	randomised trials	serious ¹²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ¹³	none	50	50	-	MD 44.2 lower (54.93 to 33.47 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Mean pain score - At 60 minutes (Better indicated by lower values)												
2 ¹⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ¹³	none	147	135	-	MD 53.41 lower (64.8 to 42.01 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Mean pain score - At 90 minutes (Better indicated by lower values)												
1 ¹¹	randomised trials	serious ¹²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ¹³	none	50	50	-	MD 34.4 lower (45.16 to 23.64 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Mean pain score - At 120 minutes (Better indicated by lower values)												
2 ¹⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ¹³	none	106	108	-	MD 40.26 lower (66.23 to 14.28 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

¹ Martensson 1999.

² 1 drop-out in each group, so limited incomplete outcome data.

³ Optimal information size not reached (for RRR = 0.25).

⁴ Incomplete outcome data.

⁵ Ader 1990, Trolle 1991, Wiruchpongsonon 2006.

⁶ No information on randomization method or allocation concealment.

⁷ CI crosses 2 MID.

⁸ Ader 1990.

⁹ Ader 1990, Trolle 1991.

¹⁰ CI crosses 1 MID.

¹¹ Saxena 2009.

¹² No allocation concealment reported, unclear if ITT analysis used.

¹³ OIS reached (SD 33.96 [Saxena 209], MD 30).

¹⁴ Wiruchpongsonon 2006.

¹⁵ Trolle 1991, Wiruchpongsonon 2006.

ANDERE UITKOMSTEN

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance
--------------------	----------------	--------	---------	------------

No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Effect on patient outcomes	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Maternal mortality												
0	No evidence available					none	-	-	not pooled	not pooled		CRITICAL
Maternal morbidity												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Caesarean section												
7 ¹	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	18/406 (4.4%)	29/360 (8.1%)	RR 0.58 (0.32 to 1.05)	34 fewer per 1000 (from 55 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								6%		25 fewer per 1000 (from 41 fewer to 3 more)		
Assisted vaginal delivery												
5 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁶	none	32/306 (10.5%)	22/260 (8.5%)	RR 1.28 (0.74 to 2.2)	24 more per 1000 (from 22 fewer to 102 more)	⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
								4%		11 more per 1000 (from 10 fewer to 48 more)		
Adverse events - VAS pain score of treatment 7 or more												
1 ⁷	randomised trials	serious ⁸	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	36/64 (56.3%)	5/30 (16.7%)	RR 3.38 (1.47 to 7.73)	397 more per 1000 (from 78 more to 1000 more)	⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
								16.7%		397 more per 1000 (from 78 more to 1000 more)		
Willingness to use same treatment												
2 ⁹	randomised trials	serious ¹⁰	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	145/199 (72.9%)	84/162 (51.9%)	RR 1.38 (1.16 to 1.64)	197 more per 1000 (from 83 more to 332 more)	⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								65.5%		249 more per 1000 (from 105 more to 419 more)		
Neonatal mortality												
0	No evidence available					none	-	-	not pooled	not pooled		CRITICAL
Neonatal morbidity: Apgar score (Better indicated by lower values)												
1 ¹¹	randomised trials	serious ¹²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹³	none	50	50	-	MD 0.1 higher (0.04 lower to 0.24 higher)	⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

¹ Ader 1990, Bahasadri 2006, Kushtagi 2009, Martensson 1999, Saxena 2009, Trolle 1991, Wiruchpongsanon 2006.

² Unclear allocation concealment in 4/7 studies, several other shortcomings.

³ CI crosses 1 MID.

⁴ Ader 1990, Kushtagi 2009, Martensson 1999, Trolle 1991, Wiruchpongsanon 2006.

⁵ Unclear allocation concealment in 3/5, several other shortcomings.

⁶ CI includes two MID's.

⁷ Martensson 1999.

⁸ Incomplete outcome reporting.

⁹ Martensson 1999, Trolle 1991.

¹⁰ 1 study with unclear allocation concealment, both studies with incomplete outcome reporting.

¹¹ Saxena 2009.

¹² Unclear allocation concealment.

¹³ Continuous outcome, less than 400 participants.

APPENDIX 5. EVIDENCE TABLES

SYSTEMATISCHE REVIEWS

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
Derry 2012	<ul style="list-style-type: none"> Design: SR + MA Source of funding: Oxford Pain Relief Trust, UK; no Col related to this review Databases: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register, Medline, Embase Languages: no restriction Search date: May 2011 Study designs: double-blind RCTs (at least 10 participants) Included studies: N=7; Ader 1990, Bahasadri 2006, Kushtagi 2009, Martensson 1999, Saxena 2009, Trolle 1991, Wiruchpongsanon 2006; 766 participants 	<p>Women in active labour who requested analgesia for pain of moderate to severe intensity</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 24-29y 	<p>Intracutaneous or subcutaneous sterile water injections</p> <p>vs.</p> <p>Placebo (e.g. isotonic saline injections)</p> <p>Given during contraction</p>	<p><u>Pain relief:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> % women with at least 40 mm improvement on VAS (1 study): 50-60% (sterile water) vs. 20-25% (placebo), no p-value Narrative reporting of average pain relief (no meta-analysis) <p><u>% caesarean sections:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 7 studies: RR = 0.58, 95%CI 0.33-1.02 <p><u>% assisted births:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 6 studies: RR = 1.31, 95%CI 0.79-2.18 <p><u>Maternal morbidity/mortality:</u> not reported</p> <p><u>Neonatal morbidity/mortality:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Apgar score: 3 studies, no significant differences (no meta- 	<ul style="list-style-type: none"> Review of high quality according to Amstar

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				analysis possible) <ul style="list-style-type: none"> Mortality: not reported <u>% women with additional pain treatment:</u> <ul style="list-style-type: none"> Use of other (rescue) analgesia: 4 studies, RR = 0.86, 95%CI 0.44-1.69 <u>Satisfaction:</u> not reported <u>Adverse events:</u> <ul style="list-style-type: none"> Injection pain in all women (1 study) No other adverse events reported <u>Costs:</u> not reported	
Hutton 2009	<ul style="list-style-type: none"> Design: SR + MA Source of funding: Canadian Institutes of Health Research New Investigator Award; no CoI Databases: Cochrane Library, Embase, Medline, Cinahl Languages: no restriction Search date: 2009 Study designs: RCTs Included studies: N=8; Ader 1990, Bahasadri 2006, Kushtagi 2009, Labrecque 1999, Martensson 1999, Martensson 2008, Trolle 1991, Wiruchpongsonon 2006; 795 participants 	Pregnant women who had lower back pain during the active stage of labour and requested pain medication <ul style="list-style-type: none"> Mean age: not reported Gestational age: not reported % Primipara: not reported 	Intracutaneous or subcutaneous sterile water injections vs. Placebo, or other non-pharmacological methods of pain relief, e.g. TENS or acupuncture	<u>Pain relief:</u> <ul style="list-style-type: none"> VAS pain score at 10-30' (4 studies): WMD -26.04 (95%CI -34.14 to -17.94) <ul style="list-style-type: none"> Final score (3 studies): MD -27.85 (-41.85 to -13.85) Change score (1 study): MD -24.00 (-29.86 to -18.14) VAS pain score at 45-60' (5 studies): WMD -36.27 (-50.80 to -21.74) <ul style="list-style-type: none"> Final score (4 studies): MD -40.27 (-56.09 to -24.45) Change score (1 study): MD -21.00 (-26.86 to -15.14) VAS pain score at 90-120' (5 studies): WMD -27.74 (-39.03 to -16.45) <ul style="list-style-type: none"> Final score (4 studies): MD -29.31 (-44.76 to -13.86) Change score (1 study): MD -22.00 (-29.07 to -14.93) <u>% caesarean sections:</u> <ul style="list-style-type: none"> 8 studies: RR 0.51 (0.30-0.87) 	<ul style="list-style-type: none"> Review of moderate quality according to Amstar Quality assessment with modified Jadad scale No distinction according to control group Also inclusion of non-double-blind studies

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				<p><u>% assisted births</u>: not reported</p> <p><u>Maternal morbidity/mortality</u>: not reported</p> <p><u>Neonatal morbidity/mortality</u>: not reported</p> <p><u>% women with additional pain treatment</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Use of regional analgesia or anesthesia (2 studies): RR 0.89 (0.60-1.32) <p><u>Satisfaction</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Willingness to have intervention again (4 studies): RR 1.18 (0.90-1.53) <p><u>Adverse events</u>: not reported</p> <p><u>Costs</u>: not reported</p>	
Martensson 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Design: SR • Source of funding: not reported • Databases: Medline, CINAHL, Cochrane Library • Languages: not reported • Search date: February 2008 • Study designs: trials with a Jadad score of at least 3 • Included studies: Ader 1990, Bahasadri 2006, Wiruchpongsonon 2006, Martensson 1999, Trolle 1991, Labreque 1999 	<p>Women with low-back pain during labour</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: not reported • Gestational age: not reported • % Primipara: not reported 	<p>Sterile water injections</p> <p>vs.</p> <p>Saline injections, TENS, standard care</p>	<ul style="list-style-type: none"> • All results discussed descriptively, all studies included in evidence tables below 	<ul style="list-style-type: none"> • Review of low quality according to Amstar • Exclusion criteria adapted based on quality assessment • Unclear how search was operationalised • Quality assessment with Jadad scale
Fogarty 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Design: SR 	<p>Patients with low back pain in labour</p>	<p>Intradermal water injections</p>	<ul style="list-style-type: none"> • All results discussed descriptively, 	<ul style="list-style-type: none"> • Review of low quality

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	<ul style="list-style-type: none"> • Source of funding: not reported • Databases: Unclear: CINAHL and Scopus and probably Medline, Cochrane Library • Languages: not reported • Search date: not reported • Study designs: randomised controlled trials • Included studies: Ader 1990, Trolle 1991, Martensson 1999, Labrecque 1999, Bahasadri 2006, Wiruchpongsonon 2006 	<ul style="list-style-type: none"> • Mean age: not reported • Gestational age: not reported • % Primipara: not reported 	<p>vs.</p> <p>not reported</p>	<p>all studies included in evidence tables below</p>	<p>according to Amstar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methodology poorly described • Some items of quality assessment are discussed
Huntley 2004	<ul style="list-style-type: none"> • Design: SR • Source of funding: not reported • Databases: Medline, Embase, AMED, PsycInfo, Cochrane Library • Languages: no restrictions • Search date: 7/2003 • Study designs: randomised controlled trials • Included studies: Ader 1990, Trolle 1991, Martensson 1999, Labrecque 1999 	<p>Patients with labour pain</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: not reported • Gestational age: not reported • % Primipara: not reported 	<p>Intracutaneous injections of sterile water</p> <p>vs.</p> <p>other therapies, no treatment, or placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • All results discussed descriptively, all studies included in evidence tables_below 	<ul style="list-style-type: none"> • Review of high quality according to Amstar • Quality assessment with Jadad scale, but no detailed results reported

RCT'S

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
Ader 1990	<ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT 	Patients in first stage of	4 intracutaneous sterile	Pain relief:	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	<ul style="list-style-type: none"> • Source of funding: Bohuslandstinget • Setting: Hospital, Sweden • Duration of study: not reported • Sample size: N=45 	<p>labour and requiring pain relief for severe lower back pain</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 27.8y (21-36) in the intervention group, 26.4y (19-37) in the placebo group • Gestational age: 39.9w (38-42) in the intervention group, 40.3w (38-42) in the placebo group • % Primipara: 67% in the intervention group, 67% in the placebo group 	<p>water injections of 0.1 cc in the lumbar-sacral region (N=24)</p> <p>vs.</p> <p>Subcutaneous injections of isotonic saline in the lumbar-sacral region (N=21)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mean/median pain score: not reported – change in mean VAS score after 10 min: $p < 0.001$; after 45 min: $p < 0.02$; after 90 min: $p < 0.05$ (only provided in graphs) • % women with at least 12 mm improvement on VAS: not reported • % women with at least 20 mm improvement on VAS: not reported • % women with at least 30 mm improvement on VAS: not reported • % women with at least 30% pain relief: not reported • % women with at least 50% pain relief: not reported <p><u>% caesarean sections:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/24, 8.33%; 95%CI 1.03-27.00 vs. 1/21, 4.76%; 95%CI 0.12-23.82 <p><u>% assisted births:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vacuum extraction: 3/24, 12.5%, 95%CI 2.66-32.36 vs. 3/21, 14.29%, 95%CI 3.05-36.34 • Forceps extraction: not reported <p><u>Maternal morbidity/mortality:</u> not reported</p> <p><u>Neonatal morbidity/mortality:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Apgar score: not reported • Mortality: not reported <p><u>% women with additional pain treatment:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pethidine: 5/19, (26.32%, 95%CI 9.15-51.20) vs. 3/18 (16.67%, 95%CI 3.58-41.42) • N₂O/O₂: 11/13, (84.62%, 95%CI 54.55-98.08) vs. 10/11, (90.91%, 	<ul style="list-style-type: none"> • No description of randomisation method or allocation concealment • Pain outcome = change from baseline only (means only provided in graphs) • Incomplete outcome reporting of additional pain treatment and % assisted births • Pain measured with VAS 0-10 score

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				<p>95%CI 58.72-99.77)</p> <ul style="list-style-type: none"> Paracervical blockade: 1/23, (4.35%, 95%CI 0.11-21.95) vs. 2/19, (10.53%, 95%CI 1.30-33.14) Epidural blockade: 1/23, (4.35%, 95%CI 0.11-21.95) vs. 0/21, (0.00%, 95%CI 0-16.11) <p><u>Satisfaction</u>: not reported</p> <p><u>Adverse events</u>: not reported</p> <p><u>Costs</u>: not reported</p>	
Bahasadri 2006	<ul style="list-style-type: none"> Design: RCT Source of funding: not reported Setting: University hospital, Iran Duration of study: not reported Sample size: N=100 	<p>Patients at 37-42 gestational weeks with low back pain in first stage of labour</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 23.4y (SD 4.9) in the intervention group, 24.4y (SD 5.3) in the placebo group Gestational age: 39.7w (SD 1.1) vs 39.3w (SD 1.6) % Primipara: 18% in both groups 	<p>0.5 ml subcutaneous sterile water in most painful point of lumbo-sacral area (N=50)</p> <p>vs.</p> <p>0.5 ml saline in most painful point of lumbo-sacral region (N=50)</p>	<p><u>Pain relief</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean/median pain score: median pain score 10 min after injection 2 vs. 4 (p<0.01) % women with at least 12 mm improvement on VAS: not reported % women with at least 20 mm improvement on VAS: not reported % women with at least 30 mm improvement on VAS: not reported % women with at least 30% pain relief: not reported % women with at least 50% pain relief: not reported <p><u>% caesarean sections</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2/50, 4.00%, 95%CI 0.49-13.71 vs. 3/50, 6.00%, 95%CI 1.25-16.55 <p><u>% assisted births</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vacuum extraction: not reported Forceps extraction: not reported <p><u>Maternal morbidity/mortality</u>: not reported</p> <p><u>Neonatal morbidity/mortality</u>:</p>	<ul style="list-style-type: none"> Low risk of bias Adequate allocation concealment Pain measured with Faces Rating Scale (0-5)

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				<ul style="list-style-type: none"> Apgar score: not reported Mortality: not reported <p><u>% women with additional pain treatment</u>: not reported</p> <p><u>Satisfaction</u>: not reported</p> <p><u>Adverse events</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> not reported (apart from pain for 2 min after injections) <p><u>Costs</u>: not reported</p>	
Kushtagi 2009	<ul style="list-style-type: none"> Design: RCT Source of funding: not reported Setting: University hospital, India Duration of study: 8/2006-7/2007 Sample size: N=100 	<p>Patients in the early part of the active phase of first stage labour and complaining of lower back pain</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 25.9y (SD 3.6) in the intervention group, 26.1y (SD 3.4) in the placebo group Gestational age: not reported % Primipara: 76% vs 66% 	<p>0.5 ml sterile water subcutaneously at one point near the center of Michaeli's rhomboid (N=50)</p> <p>vs.</p> <p>0.5 ml saline subcutaneously at one point near the center of Michaeli's rhomboid (N=50)</p>	<p><u>Pain relief</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean/median pain score: median pain score after 10 min: 5 vs. 7; after 45 min: 4 vs. 7 % women with at least 12 mm improvement on VAS: not reported % women with at least 20 mm improvement on VAS: not reported % women with at least 30 mm improvement on VAS: not reported % women with at least 30% pain relief: not reported % women with at least 50% pain relief: not reported <p><u>% caesarean sections</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> 4/50, 8.00%, 95%CI 2.22-19.23 vs. 6/50, 12.00%, 95%CI 4.53-24.31 <p><u>% assisted births</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Instrumental vaginal delivery: 2/50, 4.00% , 95%CI 0.49-13.71 vs. 5/50, 10.00%, 95%CI 3.33-21.81 <p><u>Maternal morbidity/mortality</u>: not reported</p>	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias (for pain, not for other outcomes) Adequate allocation concealment Pain only reported as median pain score and median change from baseline Pain rated with numerical scale 0-10

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				<p><u>Neonatal morbidity/mortality:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Apgar score: all babies had a score of at least 8 at 1 minute • Mortality: not reported <p><u>% women with additional pain treatment:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/50 2.00%, 95%CI 0.05-10.65 vs. 2/50 4.00%, 95%CI 0.49-13.71 <p><u>Satisfaction:</u> not reported</p> <p><u>Adverse events:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • None <p><u>Costs:</u> not reported</p>	
Martensson 1999	<ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: grants from Bohus County Health Authority; Col not reported • Setting: single university centre, Sweden • Duration of study: not reported • Sample size: N=99 	<p>Women at 37-42 gestational weeks admitted to the labour ward (first stage of labour) and requiring pain relief for severe lower back pain on admission or during their stay; no opioid analgesics within 3h prior to inclusion, no epidural blockade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Median age: 30y vs. 27y vs. 29y • Gestational age: 40w vs. 39w vs. 40w • % Primipara: 39.4% vs. 51.5% vs. 30.3% 	<p>Four injections of 0.1 ml sterile water intracutaneously (N=33)</p> <p>vs.</p> <p>Four injections of 0.5 ml sterile water subcutaneously (N=33)</p> <p>vs.</p> <p>Four injections of 0.1 ml isotonic saline subcutaneously (N=33)</p> <p>vs.</p> <p>Four injections given in lumbosacral region (Michaelis' rhomboid), during contraction while the woman simultaneously breathed nitrous oxide and oxygen</p>	<p><u>Pain relief:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Median pain score: <ul style="list-style-type: none"> ○ At 10': 2.3 vs. 2.3 vs. 5.2, p=0.001 ○ At 45': 2.5 vs. 2.0 vs. 6.2, p=0.005 ○ At 90': 6.1 vs. 4.1 vs. 7.5, NS • Median pain score reduction: <ul style="list-style-type: none"> ○ At 10': 5.0 vs. 4.5 vs. 1.7, p=0.002 ○ At 45': 4.9 vs. 4.0 vs. 1.0, p=0.006 ○ At 90': 1.0 vs. 2.1 vs. 0.0, NS • % women with at least 4 cm improvement on VAS: <ul style="list-style-type: none"> ○ At 10': 63% vs. 58% vs. 25%, p=0.005 ○ At 45': 59% vs. 52% vs. 25%, p=0.027 ○ At 90': 32% vs. 29% vs. 14%, NS <p><u>% caesarean sections:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/33 in all groups <p><u>% assisted births:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias because of incomplete outcome reporting at all time points • Pain measured with 10 cm horizontal VAS

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				<ul style="list-style-type: none"> • Vacuum extraction: 1/33 in all groups • Forceps extraction: none <p><u>Maternal morbidity/mortality</u>: not reported</p> <p><u>Neonatal morbidity/mortality</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apgar score: not reported • Mortality: not reported <p><u>% women with additional pain treatment</u>: not reported</p> <p><u>Satisfaction</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Women's willingness to use same method in future: 24/27 vs. 25/31 vs. 18/31, $p < 0.001$ <p><u>Adverse events</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Median VAS pain score of treatment: 7.7 vs. 7.0 vs. 2.5, $p < 0.001$ • VAS pain score of treatment 7 or more: 20/32 (63%) vs. 16/32 (50%) vs. 5/30 (17%), $p < 0.001$ <p><u>Costs</u>: not reported</p>	
Saxena 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: not reported • Setting: single centre, India • Duration of study: not reported • Sample size: N=100 	<p>Women in first stage of labour (cervical dilatation around 4 cm) requiring pain relief of lower back pain on admission or during stay</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 24.7 vs. 25.8y • Gestational age: 38.1 vs. 37.7w • % Primipara: 50% vs. 40% 	<p>Four injections of 0.5 ml sterile water intracutaneously (N=50)</p> <p>vs.</p> <p>Four injections of 0.5 ml isotonic saline (N=50)</p> <p>Injections given in lumbosacral region (Michaelis' rhomboid) in sitting position, during contraction, with insulin</p>	<p><u>Pain relief</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean pain score: <ul style="list-style-type: none"> ○ At 10': 34.2 vs. 73.4, $p = 0.00$ ○ At 45': 33.2 vs. 77.4, $p = 0.00$ ○ At 90': 49.3 vs. 83.7, $p = 0.00$ <p><u>% caesarean sections</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 vs. 0 <p><u>% assisted births</u>: not reported</p> <p><u>Maternal morbidity/mortality</u>: not reported</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Unclear risk of bias • Unclear allocation concealment and unclear ITT analysis • Pain measured with verbal numerical rating scale 0-100 (VAS)

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
			needle	<p><u>Neonatal morbidity/mortality:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean Apgar score: 8.7 vs. 8.6, NS • Mortality: not reported <p><u>% women with additional pain treatment:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No other method of pain relief was used in both groups <p><u>Satisfaction:</u> not reported</p> <p><u>Adverse events:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • All patients had brief stinging pain when injection was given, but the pain lasted longer in the sterile water group (subsided within few seconds) <p><u>Costs:</u> not reported</p>	
Trolle 1991	<ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: not reported • Setting: single centre, Denmark • Duration of study: not reported • Sample size: N=272 	<p>Women in active labour complaining of severe low back pain</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 26.2 vs. 25.9y • Gestational age: 39.9 vs. 39.7w • % Primipara: 70.2% vs. 75.6% • Pethidine pre-randomisation: 9.9% vs. 6.9% • Nitrous oxide pre-randomisation: 3.5% vs. 3.1% 	<p>Four injections of 0.1 ml sterile water intradermally at four different spots in the low back area (N=141)</p> <p>vs.</p> <p>Four injections of 0.1 ml isotonic saline (N=131)</p>	<p><u>Pain relief:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean VAS pain score: <ul style="list-style-type: none"> ◦ At 60': 29.5 vs. 76, p<0.0001 ◦ At 120': 53.5 vs. 82, p<0.0001 • "Analgesic effect": 89.4% vs. 45%, p<0.0005 <p><u>% caesarean sections:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6/141 vs. 15/131, p<0.05 <p><u>% assisted births:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vacuum extraction: 22/141 vs. 13/131, NS • Forceps extraction: not reported <p><u>Maternal morbidity/mortality:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No difference in average blood loss • Mortality: not reported <p><u>Neonatal morbidity/mortality:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Apgar score: "equal" 	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias • No description of randomisation method and allocation concealment • Incomplete outcome reporting (except for instrument-assisted deliveries) • Pain measured with 10 cm horizontal VAS scale

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				<ul style="list-style-type: none"> Mortality: not reported <p><u>% women with additional pain treatment:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pethidine need: 6.4% vs. 8.4%, NS Nitrous oxide: 12.8% vs. 16%, NS <p><u>Satisfaction:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Would request same type of analgesia: 96/141 vs. 66/131, $p < 0.005$ <p><u>Adverse events:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Initial burning sensation lasting for about 30 seconds <p><u>Costs:</u> not reported</p>	
Wiruchpongsonan 2006	<ul style="list-style-type: none"> Design: RCT Source of funding: not reported Setting: single centre, Thailand Duration of study: not reported Sample size: N=50 	<p>Women at 37-42 weeks of gestation admitted to the labour room because of first labour stage and requiring pain relief of severe low back pain (VAS at least 7); no analgesics within the last 3h</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 25.0 vs. 24.8y Gestational age: 38.9 vs. 39.0w % Primipara: 64% each 	<p>Four injections of 0.1 ml sterile water intracutaneously in lumbosacral region (Michaelis' rhomboid) given during contraction (N=25)</p> <p>vs.</p> <p>Four injections of 0.1 ml isotonic saline (N=25)</p>	<p><u>Pain relief:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mean VAS pain score: <ul style="list-style-type: none"> At 30': 31.4 vs. 70.6, $p = 0.018$ At 60': 14.9 vs. 73.2, $p = 0.046$ At 120': 17.0 vs. 72.2, $p = 0.027$ Median pain score reduction: <ul style="list-style-type: none"> At 30': 55.1 vs. 18.6, $p < 0.001$ At 60': 69.2 vs. 16.1, $p < 0.001$ At 120': 65.2 vs. 16.8, $p < 0.001$ <p><u>% caesarean sections:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 0% vs. 12%, $p = 0.235$ <p><u>% assisted births:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Vacuum extraction: 12% vs. 0%, $p = 0.235$ Forceps extraction: not reported <p><u>Maternal morbidity/mortality:</u> not reported</p> <p><u>Neonatal morbidity/mortality:</u> not reported</p>	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias No description of randomisation method and allocation concealment Incomplete outcome reporting for pain scores at 1h and 2h Pain measured with 100 mm horizontal VAS scale

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				<p><u>% women with additional pain treatment:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Pethidine: 0 in both groups <p><u>Satisfaction:</u> not reported</p> <p><u>Adverse events:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Sharp local pain sensation lasting for about 20 sec after sterile water; isotonic saline was almost painless <p><u>Costs:</u> not reported</p>	

10 REFERENTIES

1. Kelly AM. Setting the benchmark for research in the management of acute pain in emergency departments. *Emerg Med (Fremantle)*. 2001;13(1):57-60.
2. Kelly AM. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emerg Med J*. 2001;18(3):205-7.
3. Lee JS, Hobden E, Stiell IG, Wells GA. Clinically important change in the visual analog scale after adequate pain control. *Acad Emerg Med*. 2003;10(10):1128-30.
4. Derry S, Straube S, Moore RA, Hancock H, Collins SL. Intracutaneous or subcutaneous sterile water injection compared with blinded controls for pain management in labour. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2012;1:CD009107.
5. Fogarty V. Intradermal sterile water injections for the relief of low back pain in labour - a systematic review of the literature. *Women Birth*. 2008;21(4):157-63.
6. Hutton EK, Kasperink M, Rutten M, Reitsma A, Wainman B. Sterile water injection for labour pain: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009;116(9):1158-66.
7. Martensson L, Wallin G. Sterile water injections as treatment for low-back pain during labour: A review. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2008;48(4):369-74.
8. Huntley AL, Coon JT, Ernst E. Complementary and alternative medicine for labor pain: A systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;191(1):36-44.
9. Ader L, Hansson B, Wallin G. Parturition pain treated by intracutaneous injections of sterile water. *Pain*. 1990;41(2):133-8.
10. Bahasadri S, Ahmadi-Abhari S, Dehghani-Nik M, Habibi GR. Subcutaneous sterile water injection for labour pain: A randomised controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;46(2):102-6.
11. Kushtagi P, Bhanu BT. Effectiveness of subcutaneous injection of sterile water to the lower back for pain relief in labor. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2009;88(2):231-3.
12. Mårtensson L, Wallin G. Labour pain treated with cutaneous injections of sterile water: a randomised controlled trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1999;106(7):633-7.
13. Saxena KN, Nischal H, Batra S. Intracutaneous Injections of Sterile Water over the Sacrum for Labour Analgesia. *Indian J*. 2009;53(2):169-73.
14. Trolle B, Møller M, Kronborg H, Thomsen S. The effect of sterile water blocks on low back labor pain. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1991;164(5 Pt 1):1277-81.
15. Wiruchpongson P. Relief of low back labor pain by using intracutaneous injections of sterile water: A randomized clinical trial. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2006;89(5):571-6.

16. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Intrapartum care. Care of healthy women and their babies during childbirth. London: 2007.
17. Douglas J, Peter E, Preston R, Swenerton J, Campbell K. Pain management options during labour. Vancouver: British Columbia Perinatal Health Program; 2010.
18. Bland JM, Altman DG. Comparisons against baseline within randomised groups are often used and can be highly misleading. *Trials*. 2011;12:264.
19. Lee N, Martensson LB, Homer C, Webster J, Gibbons K, Stapleton H, et al. Impact on Caesarean section rates following injections of sterile water (ICARIS): A multicentre randomised controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013;13.

Sier, mw. C.H.M.

Van: Rosaida Broeren [R.Broeren@npcf.nl]
Verzonden: woensdag 14 mei 2014 16:52
Aan: Blekkenhorst, mw. B.
Onderwerp: Reactie NPCF consultatie concept standpunt steriel waterinjecties; onderdeel van de Zorgverzekeringswet?
Bijlagen: Consultatie NPCF standpunt steriel waterinjecties.pdf

Geachte mevrouw Blekkenhorst,

Bijgaand stuur ik u de [reactie van de NPCF](#) op uw consultatie over het concept standpunt Steriel waterinjecties als pijnbehandeling bij de bevalling.

Met vriendelijke groet,

Rosaida Broeren | Beleidsmedewerker



Samen de zorg beter maken

R.Broeren@npcf.nl Aanwezig op maandag t/m donderdag | T 030 297 03 03 (algemeen) | M 06 54 38 80 62 |
 Churchillaan 11 -6, 3527 GV | Postbus 1539, 3500 BM Utrecht | www.npcf.nl

Volg ons op:  

Van: Blekkenhorst, mw. B. [<mailto:BBlekkhorst@zinl.nl>]
Verzonden: donderdag 1 mei 2014 11:18
Aan: NPCF
CC: Derksen, mw. J.; Wets, Mw. M.
Onderwerp: t.a.v. het bestuur: consultatie concept standpunt steriel waterinjecties; onderdeel van de Zorgverzekeringswet?

Geacht bestuur,

Zorginstituut Nederland wil ter consultatie aan uw vereniging voorleggen bijgaand **concept standpunt Steriel waterinjecties als pijnbehandeling bij de bevalling**. Eerst zullen wij kort toelichten met welk doel wij u de vragen stellen.

Toelichting

Zorginstituut Nederland vervult in het kader van de Zorgverzekeringswet en de AWBZ de functie van pakketbeheerder. Dit houdt onder meer in dat wij – gevraagd en ongevraagd – aan de hand van de geldende wet- en regelgeving beoordelen welke zorg deel uitmaakt van het te verzekeren basispakket. Eén van de wettelijke vereisten in de Zorgverzekeringswet is dat ‘zorg slechts onder de dekking van de zorgverzekering valt indien het zorg betreft conform ‘stand van de wetenschap en praktijk’. Om vast te stellen of zorg aan dit criterium voldoet, volgt Zorginstituut Nederland de principes van Evidence Based Medicine (EBM). Wij hebben in ons rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* van 5 november 2007 beschreven op welke wijze we toetsen of zorg voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Het rapport met publicatienummer 354 (2007) kunt u vinden op de website van Zorginstituut Nederland: www.zin.nl.

Concept standpunt

In dit geval heeft de minister van VWS ons gevraagd advies uit te brengen over de steriel waterinjecties. De vraag van de minister is of steriel waterinjecties bij een bevalling als vorm van pijnbestrijding onderdeel kan zijn van de basisverzekering.

Voorafgaand aan de totstandkoming van dit standpunt hebben wij de KNOV en de NVOG uitgenodigd voor

18-07-2014

een gesprek over hun visie op de steriel waterinjecties.

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

De NVOG heeft haar visie schriftelijk verwoord. De NVOG meent dat er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing is voor bewijs van nut van deze invasieve interventie.

Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)

Met de KNOV heeft voorafgaand aan de totstandkoming van dit standpunt een gesprek plaatsgevonden. De KNOV meent dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is om te kunnen concluderen dat SWI een duidelijk pijnverminderende werking heeft.

Zorginstituut Nederland heeft door ME-TA een systematische review laten doen naar het effect van steriel waterinjecties op een aantal kritische uitkomstmaten waaronder pijnstilling. Uit de systematische review is gebleken dat de kwaliteit van het gevonden bewijs onvoldoende is om met vertrouwen te kunnen concluderen dat steriel waterinjecties als pijnbestrijding bij een bevalling voldoen aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Het is niet van belang of steriel waterinjecties worden toegediend in de eerste danwel tweede lijn, het criterium stand van de wetenschap en praktijk geldt immers voor alle zorgvormen zoals beschreven in de Zorgverzekeringswet, ongeacht door welke aangewezen zorgaanbieder deze wordt uitgevoerd. Op grond van deze redenering zijn wij voornemens te concluderen dat steriel waterinjecties geen plaats hebben in het spectrum van pijnbestrijding tijdens de bevalling.

Vraagstelling

Zorginstituut Nederland acht het van belang dat deskundigen uit het veld de opgeschreven kennis toetsen en van commentaar voorzien. Daarom willen we u, als externe deskundigen, vragen dit concept nauwkeurig te lezen en aan te geven waar u denkt dat aanvullingen en/of verbeteringen nodig zijn. Wij vernemen graag van u of onze interpretatie klopt en of we eventueel relevante studies en/of literatuur hebben gemist. In de bijlagen treft u (vertrouwelijk) de (medische) gegevens en informatie aan die wij inmiddels ten behoeve van deze beoordeling hebben verzameld.

Uw reactie ontvangen wij graag per mail zo spoedig mogelijk, maar, mede gezien de termijn waarbinnen wij de minister van VWS moeten adviseren, **uiterlijk op 14 mei a.s.** U kunt uw email richten aan ondergetekende. Heeft u vragen of behoefte aan nadere toelichting dan kunt u uiteraard ook telefonisch contact opnemen. Als wij binnen de genoemde termijn geen bericht hebben ontvangen, gaan wij ervan uit dat er bij uw vereniging geen behoefte bestaat om op de gestelde vragen te reageren.

Met vriendelijke groet,
Barbara Blekkenhorst

mw. mr. B. Blekkenhorst
Adviseur

.....
Sector Zorg/Team gespecialiseerde zorg

Eekholt 4 | 1112 XH | Diemen
Postbus 320 | 1110 AH | Diemen

.....
T +31 (0)20 797 85 42

bblekkenhorst@zinl.nl

<http://www.zorginstituutnederland.nl>
.....

afwezig op donderdag

DISCLAIMER:

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Als u niet de geadresseerde bent of als dit bericht abusievelijk aan u is verstuurd, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. Zorginstituut Nederland aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

Onderwerp: Conceptversie standpunt steriel waterinjecties

Utrecht, 14 mei 2014

Geachte mevrouw Blekkenhorst,

Op 1 mei jl. hebben wij van u ter consultatie het concept standpunt steriel waterinjecties als pijnbestrijding bij de bevalling ontvangen. Wij hebben uw standpunt doorgenomen en besproken met een aantal collega cliëntenorganisaties rondom geboortezorg.

De NPCF heeft momenteel beperkt zicht op wetenschappelijke kennis op dit gebied. Dit maakt dat wij slechts beperkte inbreng kunnen leveren bij uw consultatie. Ook Stichting Kind en Ziekenhuis en de VSOP hebben momenteel geen andere inzichten aan uw onderzoek toe te voegen.

Vanuit onze visie is het echter wel belangrijk dat de SWI nader onderzocht gaat worden. Dit gezien het feit er wel degelijk belangrijke signalen zijn dat vrouwen mogelijk baat hebben bij deze vorm van pijnbestrijding bij de bevalling. Wij zien dit dan ook als een belangrijk kennishiaat waarop vervolgonderzoek gewenst is.

Wij hopen u hierbij voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

Patiëntenfederatie NPCF

Sier, mw. C.H.M.

Van: Leny Vos [L.Vos@zn.nl]
Verzonden: donderdag 15 mei 2014 16:11
Aan: Blekkenhorst, mw. B.
Onderwerp: RE: consultatie concept standpunt steriel waterinjecties

Geachte mevrouw Blekkenhorst,
 Onderstaand treft u de [ZN-reactie op concept standpunt](#) steriel waterinjecties. Deze is opgesteld door mw. Anna Krüger Senior relatie manager Geboortezorg van Achmea.

Haar bevindingen:

- Ik mis de Bijlagen met Review Onderzoeksbureau en NvOG-brief. Het genoemde Protocol SWI van de KNOV is mij bekend.
- Conclusie van het Zorginstituut is dat het niet onder de Basisverzekeringszorg moet vallen omdat er niet wetenschappelijk bewezen is dat het in de praktijk werkt. Gezien hun argumentatie vanuit eerdere onderzoeken, de onderzoeksresultaten van een door hen ingehuurd onafhankelijk onderzoeksbureau en dat wat ik er eerder over gelezen heb, ben ik het in grote lijnen met deze conclusie eens.

Wel heb ik nog een aantal vragen:

- Als verloskundigen het desondanks willen toepassen (vanuit het principe 'Baat het niet, het schaadt ook niet' of omdat er mogelijk een Placebo-effect is) zijn zij dan wel bevoegd om dit te doen?
- En zijn verloskundigen bevoegd om capsules steriel water voor te schrijven voor de apotheek?

Wij vertrouwen erop u met deze informatie van dienst te zijn geweest.

Met vriendelijke groet,
 Namens A.P.E.F. Versteegde,
 Medisch adviseur
 Leny Vos,
 Directiesecretariaat Zorg
Zorgverzekeraars Nederland
 Postbus 520, 3700 AM Zeist
 E l.vos@zn.nl – T (030) 698 83 44

Van: Blekkenhorst, mw. B.
Verzonden: donderdag 1 mei 2014 11:21
Aan: 'a.versteegde@zn.nl'; 'G.Salemink@zn.nl'
CC: Derksen, mw. J.; Wets, Mw. M.
Onderwerp: consultatie concept standpunt steriel waterinjecties

Geachte heren,

Zorginstituut Nederland wil ter consultatie aan uw vereniging voorleggen bijgaand **concept standpunt Steriel waterinjecties als pijnbehandeling bij de bevalling**. Eerst zullen wij kort toelichten met welk doel wij u de vragen stellen.

Toelichting

Zorginstituut Nederland vervult in het kader van de Zorgverzekeringswet en de AWBZ de functie van pakketbeheerder. Dit houdt onder meer in dat wij – gevraagd en ongevraagd – aan de hand van de geldende wet- en regelgeving beoordelen welke zorg deel uitmaakt van het te verzekeren basispakket. Eén van de wettelijke vereisten in de Zorgverzekeringswet is dat 'zorg slechts onder de dekking van de zorgverzekering valt indien het zorg betreft conform 'stand van de wetenschap en praktijk'. Om vast te stellen of zorg aan dit criterium voldoet, volgt Zorginstituut Nederland de principes van Evidence Based Medicine (EBM). Wij hebben in ons rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* van 5 november 2007 beschreven op welke wijze we toetsen of zorg voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Het rapport met publicatienummer 354 (2007) kunt u vinden op de website van Zorginstituut Nederland: www.zin.nl.

Concept standpunt

In dit geval heeft de minister van VWS ons gevraagd advies uit te brengen over de steriel waterinjecties. De vraag van de minister is of steriel waterinjecties bij een bevalling als vorm van pijnbestrijding onderdeel kan zijn van de basisverzekering.

Voorafgaand aan de totstandkoming van dit standpunt hebben wij de KNOV en de NVOG uitgenodigd voor een gesprek over hun visie op de steriel waterinjecties.

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

De NVOG heeft haar visie schriftelijk verwoord. De NVOG meent dat er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing is voor bewijs van nut van deze invasieve interventie.

Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)

Met de KNOV heeft voorafgaand aan de totstandkoming van dit standpunt een gesprek plaatsgevonden. De KNOV meent dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is om te kunnen concluderen dat SWI een duidelijk pijnverminderende werking heeft.

Zorginstituut Nederland heeft door ME-TA een systematische review laten doen naar het effect van steriel waterinjecties op een aantal kritische uitkomstmaten waaronder pijnstilling. Uit de systematische review is gebleken dat de kwaliteit van het gevonden bewijs onvoldoende is om met vertrouwen te kunnen concluderen dat steriel waterinjecties als pijnbestrijding bij een bevalling voldoen aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Het is niet van belang of steriel waterinjecties worden toegediend in de eerste danwel tweede lijn, het criterium stand van de wetenschap en praktijk geldt immers voor alle zorgvormen zoals beschreven in de Zorgverzekeringswet, ongeacht door welke aangewezen zorgaanbieder deze wordt uitgevoerd. Op grond van deze redenering zijn wij voornemens te concluderen dat steriel waterinjecties geen plaats hebben in het spectrum van pijnbestrijding tijdens de bevalling.

Vraagstelling

Zorginstituut Nederland acht het van belang dat deskundigen uit het veld de opgeschreven kennis toetsen en van commentaar voorzien. Daarom willen we u vragen dit concept nauwkeurig te lezen en aan te geven waar u denkt dat aanvullingen en/of verbeteringen nodig zijn. Wij vernemen graag van u of onze interpretatie klopt en of we eventueel relevante studies en/of literatuur hebben gemist. In de bijlagen treft u (vertrouwelijk) de (medische)

gegevens en informatie aan die wij inmiddels ten behoeve van deze beoordeling hebben verzameld. Uw reactie ontvangen wij graag per mail zo spoedig mogelijk, maar, mede gezien de termijn waarbinnen wij de minister van VWS moeten adviseren, **uiterlijk op 14 mei a.s.** U kunt uw email richten aan ondergetekende. Heeft u vragen of behoefte aan nadere toelichting dan kunt u uiteraard ook telefonisch contact opnemen. Als wij binnen de genoemde termijn geen bericht hebben ontvangen, gaan wij ervan uit dat er bij uw vereniging geen behoefte bestaat om op de gestelde vragen te reageren.
Met vriendelijke groet,
Barbara Blekkenhorst

mw. mr. B. Blekkenhorst
Adviseur

.....
Sector Zorg/Team gespecialiseerde zorg
Eekholt 4 | 1112 XH | Diemen
Postbus 320 | 1110 AH | Diemen

.....
T +31 (0)20 797 85 42
bblekkenhorst@zini.nl
<http://www.zorginstituutnederland.nl>

.....
afwezig op donderdag

Deze e-mail en de inhoud daarvan is vertrouwelijk. Indien dit bericht niet voor u bestemd is, verzoeken wij u vriendelijk deze e-mail direct aan ons te retourneren en daarna te vernietigen. Openbaarmaking, vermenigvuldiging, verstrekking aan en/of gebruik door derden van dit e-mailbericht en/of informatie is niet toegestaan. Zorgverzekeraars Nederland sluit elke aansprakelijkheid uit in verband met het niet juist, onvolledig of niet tijdig overkomen van de informatie in deze e-mail.

This e-mail and its contents are confidential and may be legally privileged. If this e-mail is not intended for you, please contact us immediately by reply e-mail and destroy the e-mail. Please don't use, copy or disclose the e-mail and its contents to anyone. Zorgverzekeraars Nederland is liable neither for the proper and complete transmission of the information in this e-mail nor for any delay in its receipt.

This email has been scanned by the Symantec Email Security.cloud service.

.....
Dit bericht is bij binnenkomst gecontroleerd op de
aanwezigheid van virussen. Er zijn geen (bekende)
virussen gevonden. Achmea IM&IT

.....
*****DISCLAIMER*****

De informatie in dit bericht is vertrouwelijk. Het is daarom niet toegestaan dat u deze informatie openbaar maakt, vermenigvuldigt of verspreidt, tenzij de verzender aangeeft dat dit wel is toegestaan. Als dit e-mailbericht niet voor u bestemd is, vragen wij u vriendelijk maar dringend om het bericht en kopieën daarvan te vernietigen. Dit bericht is gecontroleerd op bekende virussen. Helaas kunnen wij niet garanderen dat het bericht dat u ontvangt volledig en tijdig verzonden is, of tijdig ontvangen wordt en vrij is van virussen of aantasting door derden.

This email has been scanned by the Symantec Email Security.cloud service.

Deze e-mail en de inhoud daarvan is vertrouwelijk. Indien dit bericht niet voor u bestemd is, verzoeken wij u vriendelijk deze e-mail direct aan ons te retourneren en daarna te vernietigen. Openbaarmaking, vermenigvuldiging, verstrekking aan en/of gebruik door derden van dit e-mailbericht en/of informatie is niet toegestaan. Zorgverzekeraars Nederland sluit elke aansprakelijkheid uit in verband met het niet juist, onvolledig of niet tijdig overkomen van de informatie in deze e-mail.

This e-mail and its contents are confidential and may be legally

CVZ
Mevrouw J.M. Latta
JLatta@cvz.nl

POSTADRES NVOG
POSTBUS 20075
3502 LB UTRECHT

BEZOEKADRES NVOG
MERCATORLAAN 1200
6E ETAGE, B-ZIJDE
3528 BL UTRECHT

NVOG standpunt m.b.t. steriel waterinjecties – februari 2014

Ref. AK/14.012/WvB
Utrecht, 3 februari 2014

T +31 (0)30 28 23 812
E INFO@NVOG.NL
W WWW.NVOG.NL

KVK 40532508
ING BANK 31.20.70
IBAN NL70INGB0000312070
BIC INGBNL2A
BTW NL8065.06.647B01

Geachte mevrouw Latta,

Hierbij sturen wij u het standpunt van de NVOG ten aanzien van de introductie van de steriele waterinjecties als pijnbestrijding tijdens de baring, zoals voorgesteld door de KNOV. In de bijlage vindt u ter aanvulling tevens de reactie van de NVOG en NVA naar aanleiding van een artikel gepubliceerd in medisch contact over de waterinjecties.

De NVOG vindt de conclusie van de KNOV om de waterinjecties in de algemene praktijk te implementeren, zoals beschreven in hun standaard over pijnbestrijding tijdens de baring, ongefundeerd, gekleurd en te prematuur voor implementatie. Het standpunt leunt zwaar op de review van Hutton uit 2008 die zelf concludeert: *“The studies included in this meta-analysis included a variety of control groups are small and some are unblinded. We think that the finding with regard to the mode of delivery is nevertheless interesting. We believe that a large RCT should be mounted to validate our findings regarding the impact of sterile water injections on mode of delivery. Such a study would ideally be double-blinded placebo control design and report on the use of regional analgesia following the intervention, rates of caesarean section, spontaneous and assisted vaginal delivery in addition to the effectiveness of pain relief.”* Implementatie van steriel waterinjecties zonder het uitvoeren van een methodologisch goed opgezette RCT is een gemiste kans.

Wij zien het als onze plicht u erop te wijzen dat het toestaan van een dergelijke invasieve interventie op mensen, zonder bewezen nut en met onvoldoende onderbouwd moet worden beschouwd.

Met vriendelijke groet,

↑
begrip

namens het NVOG-bestuur,



Anneke Kwee,
Bestuurslid NVOG

Bijlage: hieronder

Gezamenlijke reactie van NVOG en NVA op het artikel Hutton et al om de steriel water injecties te introduceren als behandeling van pijn tijdens de baring in Medisch contact sept 2013; nr 38.

Een steriele waterinjectie (SWI) leidt in eerste instantie tot een scherpe pijn in de huid. Dat een additionele pijnprikkel een modulerend effect kan hebben op onze pijnbeleving is wetenschappelijk aangetoond.¹⁻⁴

Eén belangrijke vraag doet zich echter voor: gaat SWI daadwerkelijk gepaard met meer pijnafname dan de controlebehandeling?

Zoals we mogen aannemen leidt SWI tot activatie van geconditioneerde pijnmodulatie (CPM). CPM leidt inderdaad tot pijnvermindering, echter uitgebreid onderzoek bij zowel patiënten als gezonde vrijwilligers toont aan dat de pijnverminderende effecten relatief klein zijn.⁵⁻⁷ Significante toename van de pijnvermindering door CPM-activatie is alleen mogelijk door een additionele farmacologische interventie, zoals het toedienen van morfïne, ketamine of duloxetine.^{6,8,9} Een mogelijk klein effect van SWI is dan ook niet uit te sluiten, maar er is op dit moment onvoldoende bewijs dat SWI leidt tot een significante afname van de pijn (ongeacht de onderliggende oorzaak van de pijn).

De door Hutton en Mårtensson aangehaalde studies bij fibromyalgie- en whiplashpatiënten zijn ofwel klein (n=10) of geven een gemengd resultaat met ook effect van zoutinjecties (de controlegroep) op de pijn bij sommige patiënten.^{10,11}

De zeer recente Cochrane-review van Derry e.a. geeft een verhelderend inzicht in de effectiviteit van SWI voor de behandeling van baringspijn.¹² De auteurs includeerden zeven gerandomiseerde en (zoutoplossing)gecontroleerde dubbelblinde studies. De resultaten geven aan dat er geen verschil is tussen SWI en de injectie met zout wat betreft het vóórkomen van sectio of kunstbevalling, en ook was er geen verschil in de behoefte aan additionele (rescue-)pijnstilling.

Ten slotte was er ook geen verschil in maternale of foetale uitkomst. Het afwezig zijn van een verschil in de behoefte aan rescue-pijnstilling is hier van belang, omdat het aangeeft dat er ook geen verschil in pijnstilling aanwezig is tussen beide behandelingen. De auteurs concluderen dat er geen robuust bewijs is dat SWI effectief is in de behandeling van lagerugpijn of andere vormen van baringspijn. Dit ligt volledig in de lijn met de te verwachten geringe pijnstilling door activatie van geconditioneerde pijnmodulatie.

En tweede belangrijke vraag is of SWI een alternatief is voor de bestaande effectieve vormen van pijnstilling tijdens de baring. Het antwoord moge duidelijk zijn gezien het voorgaande.

Het gebruik van SWI mag niet leiden tot het onthouden van vormen van pijnstilling tijdens de baring waarvan het pijnstillend effect wel onomstotelijk bewezen is, zoals epidurale pijnstilling.

1. Milan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355-474.
2. Vangas H, Schnaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Rev* 2004; 46: 295-309.
3. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010; 120: 3779-87.
4. Dahan A, Niesters M, Sarton E. Endogenous modulation of pain is visible in the brain. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 642-3.
5. King CD, Wong F, Currie T, Mauderli AP, Fillingim RB, Riley JL 3rd. Deficiency in endogenous modulation of prolonged heat pain in patients with Irritable Bowel Syndrome and Temporomandibular Disorder. *Pain* 2009; 143: 172-8.
6. Niesters M, Aarts L, Sarton E, Dahan A. Influence of ketamine and morphine on descending pain modulation in chronic pain patients: a randomized placebo-controlled cross-over proof-of-concept study. *Br J Anaesth* 2013; 110: 1010-6.
7. Niesters M, Dahan A, Swartjes M, Noppers I, Fillingim RB, Aarts L, Sarton EY. Effect of ketamine on endogenous pain modulation in healthy volunteers. *Pain* 2011;152 (3): 656-63.
8. Arendt-Nielsen L, Andresen T, Malver LP, Oksche A, Mansikka H, Drewes AM. A double-blind, placebo-controlled study on the effect of buprenorphine and fentanyl on descending pain modulation: a human experimental study. *Clin J Pain* 2012; 28: 623-7.
9. Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granovsky Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012; 153(6): 1193-8.
10. Byrn C, Borenstein P, Linder LE. Treatment of neck and shoulder pain in whip-lash syndrome patients with intracutaneous sterile water injections. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35 (1): 52-3.
11. Byrn C e.a. Subcutaneous sterile water injections for chronic neck and shoulder pain following whiplash injuries. *Lancet* 1993; 341 (8843): 449-52.
12. Derry S, Straube S, Moore RA, Hancock H, Collins SL. Intracutaneous or subcutaneous sterile water injection compared with blinded controls for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD009107

Bijlage 5b

Sier, mw. C.H.M.

Van: Bestuurssecretariaat [Bestuurssecretariaat@nvog.nl]

Verzonden: dinsdag 13 mei 2014 9:17

Aan: Blekkenhorst, mw. B.

Onderwerp: FW: t.a.v. mevr. W. van Boxtel en mevr. A. Kwee: consultatie concept standt steriel waterinjecties

Geachte mevrouw Blekkenhorst,

Namens het bestuur van de **NVOG kan ik** u laten weten dat wij het standpunt hebben ontvangen en gelezen. Conform onze eerdere toelichting is het bestuur het volledig hiermee eens.

Met vriendelijke groeten,

Wiesje van Boxtel
Bestuursondersteuner NVOG



Postbus 20075
3502 LB UTRECHT
030-2823812
niet aanwezig op vrijdag

Van: Blekkenhorst, mw. B. [mailto:BBlekkenhorst@zinl.nl]

Verzonden: donderdag 1 mei 2014 11:15

Aan: Bestuurssecretariaat

CC: Derksen, mw. J.; Wets, Mw. M.

Onderwerp: t.a.v. mevr. W. van Boxtel en mevr. A. Kwee: consultatie concept standt steriel waterinjecties

Geachte mevrouw Van Boxtel, geachte mevrouw Kwee,

Zorginstituut Nederland wil ter consultatie aan uw vereniging voorleggen bijgaand **concept standpunt Steriel waterinjecties als pijnbehandeling bij de bevalling**. Eerst zullen wij kort toelichten met welk doel wij u de vragen stellen.

Toelichting

Zorginstituut Nederland vervult in het kader van de Zorgverzekeringswet en de AWBZ de functie van pakketbeheerder. Dit houdt onder meer in dat wij – gevraagd en ongevraagd – aan de hand van de geldende wet- en regelgeving beoordelen welke zorg deel uitmaakt van het te verzekeren basispakket. Eén van de wettelijke vereisten in de Zorgverzekeringswet is dat ‘zorg slechts onder de dekking van de zorgverzekering valt indien het zorg betreft conform ‘stand van de wetenschap en praktijk’. Om vast te stellen of zorg aan dit criterium voldoet, volgt Zorginstituut Nederland de principes van Evidence Based Medicine (EBM). Wij hebben in ons rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* van 5 november 2007 beschreven op welke wijze we toetsen of zorg voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Het rapport met publicatienummer 354 (2007) kunt u vinden op de website van Zorginstituut Nederland: www.zinl.nl.

Concept standpunt

In dit geval heeft de minister van VWS ons gevraagd advies uit te brengen over de steriel waterinjecties. De vraag van de minister is of steriel waterinjecties bij een bevalling als vorm van pijnbestrijding onderdeel kan zijn van de basisverzekering.

Voorafgaand aan de totstandkoming van dit standpunt hebben wij u uitgenodigd voor een gesprek over uw visie op steriel waterinjecties. U heeft uw visie schriftelijk verwoord. Hieruit kwam naar voren dat u van mening bent dat er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing is voor bewijs van nut van deze invasieve interventie. Zorginstituut Nederland heeft door ME-TA een systematische review laten doen naar het effect van steriel waterinjecties op een aantal kritische uitkomstmaten waaronder pijnstilling. Uit de systematische review is gebleken dat de kwaliteit van het gevonden bewijs onvoldoende is om met vertrouwen te kunnen concluderen dat steriel waterinjecties als pijnbestrijding bij een bevalling voldoen aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Het is niet van belang of steriel waterinjecties worden toegediend in de eerste danwel tweede lijn, het criterium stand van de wetenschap en praktijk geldt immers voor alle zorgvormen zoals beschreven in de Zorgverzekeringswet, ongeacht door welke aangewezen zorgaanbieder deze wordt uitgevoerd. Op grond van deze redenering zijn wij voornemens te concluderen dat steriel waterinjecties geen plaats hebben in het spectrum van pijnbestrijding tijdens de bevalling.

18-07-2014

Vraagstelling

Zorginstituut Nederland acht het van belang dat deskundigen uit het veld de opgeschreven kennis toetsen en van commentaar voorzien. Daarom willen we u, als externe deskundigen, vragen dit concept nauwkeurig te lezen en aan te geven waar u denkt dat aanvullingen en/of verbeteringen nodig zijn. Wij vernemen graag van u of onze interpretatie klopt en of we eventueel relevante studies en/of literatuur hebben gemist. In de bijlagen treft u (vertrouwelijk) de (medische) gegevens en informatie aan die wij inmiddels ten behoeve van deze beoordeling hebben verzameld.

Uw reactie ontvangen wij graag per mail zo spoedig mogelijk, maar, mede gezien de termijn waarbinnen wij de minister van VWS moeten adviseren, **uiterlijk op 14 mei a.s.** U kunt uw email richten aan ondergetekende. Heeft u vragen of behoefte aan nadere toelichting dan kunt u uiteraard ook telefonisch contact opnemen. Als wij binnen de genoemde termijn geen bericht hebben ontvangen, gaan wij ervan uit dat er bij uw vereniging geen behoefte bestaat om op de gestelde vragen te reageren.

Met vriendelijke groet,
Barbara Blekkenhorst

mw. mr. B. Blekkenhorst
Adviseur

.....
Sector Zorg/Team gespecialiseerde zorg
Eekholt 4 | 1112 XH | Diemen
Postbus 320 | 1110 AH | Diemen
.....

T +31 (0)20 797 85 42
bblekkenhorst@zini.nl
<http://www.zorginstituutnederland.nl>
.....

afwezig op donderdag

DISCLAIMER

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Als u niet de geadresseerde bent of als dit bericht abusievelijk aan u is verstuurd, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. Zorginstituut Nederland aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was mistakenly sent to you, please inform the sender and delete the message. The National Health Care Institute accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

De informatie opgenomen in dit bericht kan vertrouwelijk zijn en is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Indien u dit bericht onterecht ontvangt, wordt u verzocht de inhoud niet te gebruiken en de afzender direct te informeren door het bericht te retourneren. Het Universitair Medisch Centrum Utrecht is een publiekrechtelijke rechtspersoon in de zin van de W.H.W. (Wet Hoger Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek) en staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel voor Midden-Nederland onder nr. 30244197.

Denk s.v.p. aan het milieu voor u deze e-mail afdrukt.

This message may contain confidential information and is intended exclusively for the addressee. If you receive this message unintentionally, please do not use the contents but notify the sender immediately by return e-mail. University Medical Center Utrecht is a legal person by public law and is registered at the Chamber of Commerce for Midden-Nederland under no. 30244197.

Please consider the environment before printing this e-mail.



Zorginstituut Nederland
Sector Zorg / Team gespecialiseerde zorg
T.a.v. mevrouw mr. B. Blekkenhorst
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Utrecht, 14 mei 2014

Kenmerk: D/14-136/DK/jvo

Betreft: Conceptversie standpunt steriele waterinjecties

Geachte mevrouw Blekkenhorst,

Op 1 mei jl. hebben wij van het Zorginstituut Nederland de eerste conceptversie van het standpunt sterielwater injectie ontvangen. In de brief geeft u aan dat u het van belang acht dat deskundigen uit het veld de opgeschreven kennis toetsen en van commentaar voorzien. Wij hebben het concept standpunt nauwkeurig gelezen en hebben aanvullingen en verbeteringen die naar onze mening moeten leiden tot een bijstelling van dit standpunt.

Verloskundigen zijn bevoegd en bekwaam om sub- en intracutaan te injecteren. Dit betekent dat verloskundigen sterielwater injecties kunnen plaatsen op basis van de huidige AMvB. De uitbreiding van de bevoegdheden voor verloskundigen heeft alleen betrekking op het voorschrijven van het sterielwater. Hiervoor heeft de KNOV een zorgvuldig en lang traject doorlopen in overleg en afstemming met het ministerie van VWS. Aan alle voorwaarden voor uitbreiding is voldaan, inclusief een positief advies van de Inspectie voor de Volksgezondheid (IGZ) over dit onderwerp. Daar doet niets aan toe of af of het middel waar het om gaat wel of niet in het basispakket is opgenomen.

In het advies van de Stuurgroep Zwangerschap en geboorte: 'Een goed begin' staan moeder en kind in de hoofdrol. De wens van de zwangere is een belangrijk uitgangspunt. Dé indicatie voor sterielwater injecties tijdens de baring is lage rugpijn. Deze uitbreiding van het spectrum aan pijnbestrijding tijdens de baring versterkt vrouwen in hun vertrouwen in het baringsproces. Het Zorginstituut Nederland had in de consultatieronde van 2014 niet alleen KNOV en NVOG maar ook de NPCF als vertegenwoordiger van patiënten en cliënten moeten betrekken. Het Zorginstituut Nederland is onzorgvuldig door aan de NPCF zonder voorafgaande consultatie het concept standpunt over sterielwater injecties voor te leggen. Het Zorginstituut Nederland heeft een systematische review laten doen door ME-TA, naar het effect van steriel waterinjecties op een aantal kritische uitkomstmaten waaronder pijnstilling. Op basis van de conclusies van ME-TA review is het concept standpunt ontstaan. Een standpunt, waarbij in de bijlagen diverse kanttekeningen worden geplaatst die in de kern gaan om het volgende:

- De onderzoeksvraag en de PICO die is opgesteld, inclusief uitkomstmaten zijn discutabel
Hierdoor is de selectie van de studies te beperkt en wordt belangrijke informatie over de effectiviteit gemist.
- EBRO classificatie en GRADE- methodiek lopen door elkaar
Het is onduidelijk waarom naast de GRADE-methodiek ook de EBRO-classificatie is toegepast. De EBRO-classificatie is ook nog eens onvolledig toegepast. Zou de EBRO-classificatie volledig

zijn toegepast, dan zou de conclusie ten aanzien van de wetenschappelijke evidentie hebben moeten luiden: *'het is waarschijnlijk dat steriele water injecties effectief zijn in termen van pijnreductie.....?'*. Het is onduidelijk wat de rol is van de EBRO-classificatie in het door Zorginstituut Nederland ingenomen standpunt over de bewijskracht van de wetenschappelijke literatuur inzake gunstige (en misschien ongunstige) effecten van sterielwater injecties.

- De rangordening van de uitkomstmaten in GRADE is onduidelijk
Het is onduidelijk hoe de rangordening van de uitkomstmaten (critical, important, not important) tot stand is gekomen.
- De toepassing van de GRADE-factor imprecision (onnauwkeurigheid) is onjuist
De wijze waarop de GRADE-factor onnauwkeurigheid (imprecision) is beoordeeld door de opstellers van het ME-TA rapport heeft voor een aantal op pijnintensiteit betrekking hebbende uitkomstmaten geleid tot een zeer discutabele afwaardering van de kwaliteit van bewijs. Zoals gezegd laten wij in de bijlagen zien dat voor diverse uitkomstmaten 'moderate' of 'high' aannemelijker niveaus van bewijs zijn.

Extra overwegingen

Aanvullend op de zojuist geplaatste kanttekeningen bij het concept standpunt willen wij het Zorginstituut Nederland het volgende ter overweging meegeven:

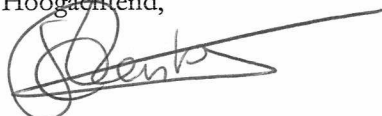
- Sterielwater injecties is geen substituuat voor epidurale analgesie. Het is een uitbreiding van het spectrum van niet medicamenteuze pijnbehandeling. Verloskundigen zijn reeds bevoegd en bekwaam voor de toediening hiervan. De verzochte uitbreiding zit alleen in de voorschrijfbevoegdheid van sterielwater.
- In het buitenland is gebruik van sterielwater injecties volledige geaccepteerd en onderdeel van de reguliere beroepsuitoefening.
- De kosten van steriel water injecties zijn laag (1 á 2 euro per gebruik).
- Met het plaatsen van sterielwater injecties wordt aan de wens van de cliënt tegemoet gekomen. Dit blijkt ook uit de recente poll op de facebookpagina van de KNOV.

Conclusie

Op grond van het voorgaande zijn wij van mening dat een positief advies aan de minister over steriel water injecties beter past bij de uitkomsten. We zijn ervan overtuigd dat onze aanvullingen en verbeteringen moeten leiden tot een herbeoordeling van de interpretatie. De herziene versie van het standpunt ontvangen wij graag voor verder commentaar voordat het Zorginstituut Nederland het standpunt finaliseert en de minister van VWS adviseert over het toepassen van steriel water injecties in Nederland.

Graag horen we van u hoe het proces verder verloopt en waar onze bijdrage gevraagd wordt. Indien u vragen heeft vernemen we dat graag.

Hoogachtend,



Mevrouw L.C. Rentes
Voorzitter KNOV

Bijlagen: KNOV kanttekeningen concept standpunt steriel waterinjecties en ME-TA rapport

Bijlage I

KNOV kanttekeningen bij het concept standpunt steriel waterinjecties van het Zorginstituut Nederland

Methodologische kanttekeningen bij de beoordeling door ME-TA zoals weergegeven in Effectiviteit van intracutane of subcutane steriele waterinjecties bij de bevalling. Rapport voor college zorgverzekeringen dd. 15 januari 2014

We plaatsen kanttekeningen in volgorde van bespreking zoals aangehouden in het rapport van ME-TA bij:

1. De onderzoeksvragen en de uitwerking in de PICO (hoofdstuk 4)
2. De selectie van de studies
3. De toepassing van de EBRO en GRADE systematiek bij de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geselecteerde studies en de gevonden effecten wat betreft pijnstilling
4. Ontbreken van een discussie van de bevindingen

Ad 1 De onderzoeksvragen en de uitwerking in de PICO

- De motivatie voor de (door Zorginstituut Nederland of ME-TA) gekozen vraagstelling en de werkwijze van het rapport zijn niet helder.
- De eerste onderzoeksvraag: Wat is de effectiviteit van intra- en subcutane steriele waterinjecties toegepast bij vrouwen die onder begeleiding van de (eerstelijns) verloskundige bevallen? is beperkt en vreemd. Effectiviteit is een breed begrip en zou zich moeten beperken tot het doel van de behandeling: het verminderen van pijn in de onderrug. Bovendien valt niet te verwachten dat er internationale literatuur is waarin een eerstelijns verloskundige de bevalling begeleidt.
- De indicatie voor het aanbieden van sterielwater injecties (SWI), pijn in de onderrug, ontbreekt. Alle (besproken) studies onderzoeken het effect van SWI op de pijn in de onderrug. Omdat deze indicatie (pijn in de onderrug) niet vermeld wordt, wordt ten onrechte gesuggereerd dat het een pijnbehandeling is die voor iedereen en voor alle pijn geschikt is. Dat is uitdrukkelijk niet zo.
- De motivatie voor de keus tot uitsluitend dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies is gekozen en de beperking van de placebo-behandeling tot injecties met zoutwateroplossing ontbreekt.
- De kritische uitkomstmaten die gekozen zijn, zijn discutabel. Er is nauwelijks argumentatie voor de keuze van de uitkomstmaten en de rangordening daarvan.
 - o De keuze voor de uitkomstmaat 12-50% pijnreductie, wordt niet goed gemotiveerd. 'In afwezigheid van internationale consensus over een definitie van klinisch relevante pijnstilling' is deze uitkomstmaat willekeurig gekozen en zouden ook andere uitkomstmaten in aanmerking komen zoals de eveneens internationaal geaccepteerde uitkomst van een VAS score < 4 of beter nog: de mening van de barendende vrouw. Een recent artikel over goede pijn uitkomstmaten stelt dat 'no worse than mild pain' zoals beoordeeld door de patiënt een goede uitkomstmaat zou zijn (Moore, 2012).

- Met de keuze voor de andere kritische uitkomstmaten: de proportie keizersneden en kunstverlossingen, maternale en neonatale mortaliteit en morbiditeit, wordt de indruk gewekt dat de onderzoekers er van uitgaan dat SWI een medicamenteuze pijnbehandeling is. SWI is geen medicatie, maar slechts water dat subcutaan in een kleine hoeveelheid (4 keer 0,5 ml) wordt ingespoten. Waarom zou SWI van invloed zijn op de mortaliteit en morbiditeit van moeder en kind? Dat is niet de claim en zou daarop niet geëvalueerd moeten worden. Ook het effect op het aantal kunstverlossingen en sectio's is niet primair van belang. Het mag dan wel onderzocht zijn, maar het is niet het doel van de interventie en zou daarom in het rapport van Zorginstituut Nederland geen uitkomstmaat moeten zijn.
- De tweede onderzoeksvraag: Wat is de plaats van intra- of subcutane steriele water injecties in nationale en internationale richtlijnen, vraagt naar richtlijnen, waarin SWI wordt aanbevolen. Opvallend is dat nergens in het rapport genoemd wordt dat SWI al bijna 30 jaar toegepast wordt in Scandinavische landen zoals Zweden, maar ook in Canada en Australië. De gevonden richtlijn dateert uit 2007, inmiddels 7 jaar oud, toen er nog veel minder studies gedaan waren.

Ad 2 Selectie van de studies

Opvallend is de grote gelijkenis tussen de review van ME-TA en die van Derry. ME-TA selecteert exact dezelfde 7 studies als de review van Derry. Opvallend is dat de review van Derry en ME-TA over dezelfde studies wel van mening verschillen zowel wat betreft de methodologische kwaliteit als de statistische analyse en conclusies over de effectiviteit. ME-TA vindt de kwaliteit van de studies matig. Derry vindt van dezelfde studies dat: 'Methodological quality was good'. Derry vindt dat er om statistische redenen geen meta-analyse gedaan mag worden. In de conclusies en het abstract zegt Derry dat alle studies lieten zien dat SWI meer pijnvermindering gaf dan injecties met een zoutoplossing (All studies reported..., finding greater reductions in pain for sterile water). ME-TA doet wel een meta-analyse en vindt onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van SWI.

Hoewel volgens de GRADE systematiek wordt gewerkt, zijn een aantal studies uitgesloten die informatie geven over de effectiviteit bv, Lee (2013) 1 versus 4 injecties; Martensson (2008) waarin acupunctuur met SWI wordt vergeleken en Labreque waarin SWI met andere niet-medicamenteuze interventies wordt vergeleken.

Ad 3 De toepassing van de EBRO en GRADE systematiek bij de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geselecteerde studies en de gevonden effecten

Toepassing van de EBRO-classificatie

In de door ME-TA uitgevoerde systematische review wordt naast de GRADE-methodiek gebruik gemaakt van de EBRO-classificatie (zie pagina 14 van het rapport). Onduidelijk is waarom de EBRO-classificatie is toegepast. Los hiervan is de wijze waarop de EBRO-classificatie is toegepast discutabel. In de EBRO-classificatie wordt onderscheid gemaakt tussen de bewijskracht van individuele studies (A1, A2, B, C en D) en het niveau van bewijs van conclusies (zie onderstaande tabel).

Niveau van conclusie	Omschrijving conclusie
1	Gebaseerd op 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	Gebaseerd op tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Gebaseerd op 1 onderzoek van niveau A2 of B, of op onderzoek van niveau C
4	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Deze conclusie en het daarop gekoppeld niveau hebben uitdrukkelijk betrekking op de *body van evidence*. Aangezien ook GRADE expliciet kijkt naar de *body van evidence* zou bij een vergelijking van de GRADE-beoordeling en een beoordeling met behulp van de EBRO-classificatie, 'niveau van conclusie' (EBRO-classificatie) vergeleken moeten worden met 'kwaliteit van bewijs' (GRADE-beoordeling). De systematic reviewers van ME-TA concluderen op pag. 27 dat steeds sprake was van studies met bewijskracht B. Dit zou inhouden dat volgens de EBRO-classificatie voor zover het de beoordeling van de *body van evidence* betreft, sprake is van een niveau 2 conclusie. Tekstueel leiden conclusies van niveau 2 tot uitspraken als: '*het is aannemelijk/waarschijnlijk dat*' (zie Evidence-based Richtlijnontwikkeling. Handleiding voor werkgroepleden. Oorspronkelijke publicatie: April 2005. Update: November 2007; EBRO-handleiding Bijlage I-4).

Kortom, de conclusie van de systematic review ten aanzien van de effectiviteit van steriele water injecties zou conform de EBRO-classificatie, voor zover betrekking hebbend op de *body van evidence*, dus hebben moeten luiden: '*het is waarschijnlijk dat steriele water injecties effectief zijn in termen van pijnreductie.....*'.

Het is onduidelijk wat de rol is van de EBRO-classificatie in het door *Zorginstituut Nederland* ingenomen standpunt over de bewijskracht van de wetenschappelijke literatuur inzake gunstige (en misschien ongunstige) effecten van steriele waterinjecties.

De rangordening van de uitkomstmaten in GRADE

Het is onduidelijk hoe deze rangordening (critical, important, not important) tot stand is gekomen. Volgens de GRADE-methodiek dienen uitkomstmaten relevant voor de patiënt/cliënt te zijn en getypeerd te worden als critical, important, not important. Deze rangordening heeft een functie bij het vaststellen van de overall kwaliteit van bewijs en bij het opstellen van aanbevelingen:

- Het laagste niveau van de kwaliteit van bewijs van een kritieke uitkomstmaat bepaalt in de regel de overall kwaliteit van bewijs;
- in ieder geval kritieke en belangrijke uitkomstmaten dienen te worden betrokken bij het opstellen van aanbevelingen.

GRADE beveelt aan om voor het bepalen van het relatief belang van een uitkomstmaat de wetenschappelijk literatuur te raadplegen, en na te gaan of surveys, vignettenstudies e.d. zijn gepubliceerd waarin preferenties en waarden van patiënten/cliënten zijn nagegaan. Bij ontbreken van wetenschappelijke evidentie kunnen zorgverleners en/of vertegenwoordigers

van patiënten/cliënten als 'surrogaat' functioneren. Uit de systematische review blijkt niet op welke manier het relatief belang van uitkomstmaten is bepaald: meestal is sprake van een kritieke uitkomstmaat en incidenteel van een belangrijke uitkomstmaat. Van belang nu is dat afhankelijk van het relatief belang van een bepaalde uitkomstmaat het beeld van de kwaliteit van bewijs kan verschillen: kritieke uitkomstmaten wegen zwaarder dan belangrijke uitkomstmaten.

De toepassing van de GRADE-factor imprecision (onnauwkeurigheid):

De wijze waarop de GRADE-factor imprecision is beoordeeld door de opstellers van het META-rapport heeft voor een aantal op pijnintensiteit betrekking hebbende uitkomstmaten geleid tot een zeer discutabele afwaardering van de kwaliteit van bewijs. We laten zien dat voor diverse uitkomstmaten 'moderate' of 'high' aannemelijker niveaus van bewijs zijn.

Over de wijze waarop het beste kan worden vastgesteld of er al dan niet sprake is van onnauwkeurigheid van een effect(-grootte) heeft de GRADE Working Group gepubliceerd in de *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (2011) 1283-1293. Er zijn twee criteria om te beoordelen of er van onnauwkeurigheid sprake is:

- de breedte van het betrouwbaarheidsinterval rond het verschil in effect tussen interventie- en controlegroep;
- of is voldaan aan de optimal information size.

De beoordeling van de breedte van het betrouwbaarheidsinterval veronderstelt dat men een drempelwaarde voor klinische relevantie heeft bepaald.

De rationale van het optimal information size criterium (OIS-criterium) is dat er sprake kan zijn van een 'nauwkeurig' betrouwbaarheidsinterval, maar het aantal 'events' en/of studieomvang dusdanig gering is dat men onnauwkeurigheid kan vermoeden. Onderstreept moet worden dat het OIS-criterium zorgvuldig toegepast moet worden, d.w.z. vereist dat men eerst nadenkt over de grootte van het verschil in effect tussen interventie- en controlegroep dat men wil vaststellen. We citeren uit hiervoor genoemde publicatie: *'note that whether one will rate down for imprecision is dependent on the choice of the difference one wishes to detect'* (pagina 1291). Deze constatering is van direct belang voor de GRADE-beoordeling van een aantal op pijnintensiteit betrekking hebbende uitkomstmaten.

Bij het beoordelen van imprecision dient onderscheid te worden gemaakt tussen dichotome en continue variabelen. Bij de laatste categorie dient weer onderscheid gemaakt te worden tussen absolute verschillen in effect en gestandaardiseerde verschillen in effect. In geval van dichotome variabelen gaat het veelal om effectmaten als relatieve risico's.

In het GRADE-artikel wordt geadviseerd om voor het bepalen van de OIS relatieve risicoreducties (RRR) te kiezen tussen 20 en 30 procent. De schrijvers voegen er echter aan toe: *'The choice of RRR is a matter of judgment, and there may be instances in which compelling prior information would suggest choosing a larger value for the RRR'*.

De opstellers van het META-rapport kiezen voor een RRR van 25%. Dit gebeurt zonder enige argumentatie. Wij menen dat er voldoende argumenten zijn om te kiezen voor een RRR van 30%:

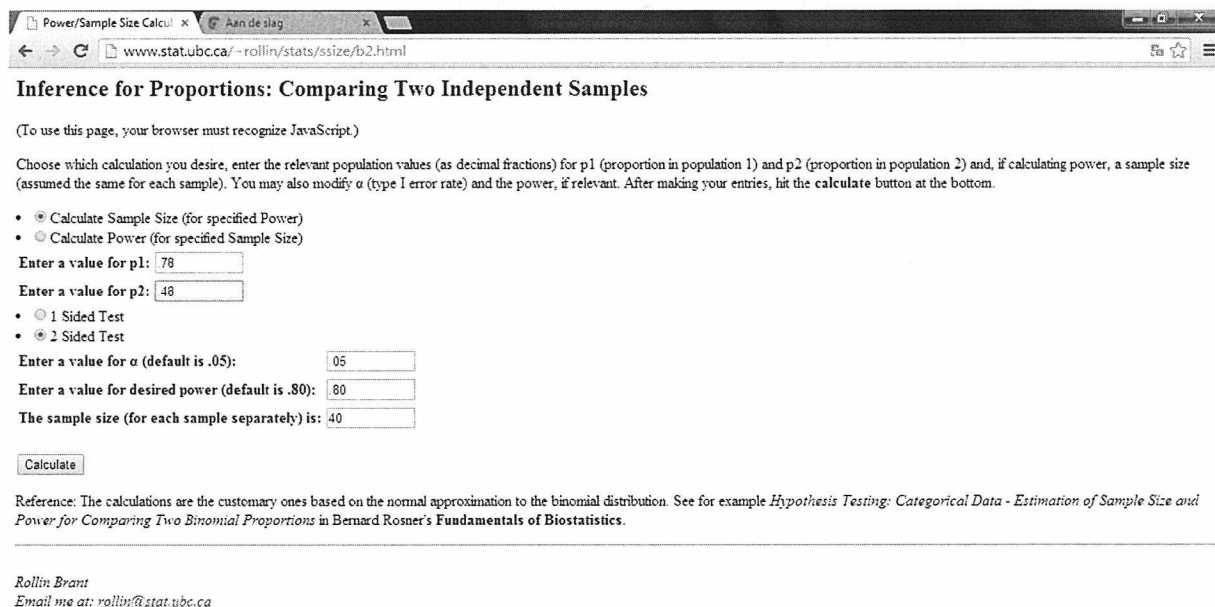
- Ten eerste wijzen de relatieve risico's van ruim boven de 2.0 in die richting;
- En belangrijker nog: ook de gemiddelde verschillen van de continue pijnuitkomstmaten wijzen in die richting. In alle gevallen liggen deze ruim boven het interval 12-30 mm dat volgens de opstellers van het ME-TA rapport op een VAS-schaal van 100 mm als drempelwaarde voor een klinisch relevante pijnreductie wordt beschouwd. Uit een van de artikelen die wij tot onze beschikking hebben (Saxena 2009) en dat betrekking heeft op de continue pijn uitkomstmaten blijkt dat de effectgrootte omgerekend naar eenheden standaardafwijking meer dan 1 bedraagt. Volgens het Cochrane handbook (Chapter 12) is de vuistregel: a SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect, and 0.8 a large effect (Cohen 1988). Kortom: er is hier sprake van een sterk effect. Gelet op het voorgaande is een keuze voor een RRR van 30% om de OIS te bepalen voor de uitkomstmaat pijn 'Proportion of women with at least 40 mm improvement on VAS at 10/40/90 min' goed te verdedigen.

In het eerder genoemde GRADE-artikel wordt voorts aangegeven dat ook de zogeheten control event rate de OIS beïnvloedt. Voor de drie dichotome pijnuitkomstmaten bijeen genomen is het percentage "succes" ca 22% in de controlegroep, ofwel: in 78% van de gevallen is er sprake van "falen". Met behulp van een RRR van 30% en een control event rate van 78% kan de OIS worden bepaald. Het bepalen van de OIS komt neer op het berekenen van de vereiste studieomvang om een bepaald verschil (voor zover aanwezig) statistisch te kunnen aantonen. Hierbij kunnen de gebruikelijke type I fout (5%) en type II fout (20%) worden aangehouden. De nulhypothese luidt $H_0: RR=30\%$ en de alternatieve hypothese $H_A: RR \neq 30\%$ (er wordt dus tweezijdig getoetst). Berekening van de studieomvang resulteert in een N van 80 (2 x 40; zie bijlage). Omdat een OIS van 80 minder is dan de werkelijke studieomvang (N=97) is aan het OIS-criterium voldaan. Merken we verder nog op dat het betrouwbaarheidsinterval in alle drie de gevallen *geen effect uitsluit*. Er is dan ook geen enkele reden om af te waarden, zoals de opstellers van het ME-TA rapport hebben gedaan, voor onnauwkeurigheid van de uitkomst 'Proportion of women with at least 40 mm improvement on VAS at 10 min'. De kwaliteit van bewijs voor deze uitkomstmaat is dus eerder 'high' dan 'moderate'.

Voor de uitkomstmaten 'mean pain score – at 10 min, at 45 min, at 90 min (alle gebaseerd op onderzoek van Saxena 2009) wordt de kwaliteit van bewijs door de opstellers van het ME-TA rapport als 'low' gekwalificeerd. Dit wordt verantwoord met de opmerking 'less than 400 participants (continuous outcome)'. Raadpleging van het eerder genoemde GRADE-artikel leert dat de opstellers van het ME-TA rapport hier een interpretatiefout hebben begaan. Zij baseren zich hoogstwaarschijnlijk op de passage op pagina 1291 waarin wordt gesproken over 'standardized mean difference'(SMD). Er is echter geen sprake van SMDs voor de drie genoemde uitkomstmaten. Het betreft hier namelijk zogeheten 'mean differences' (MD), absolute verschillen dus. In het GRADE-artikel wordt een voorbeeld gegeven hoe voor absolute verschillen tussen gemiddelden de OIS kan worden bepaald. Eerst dient de drempelwaarde voor klinische relevantie te worden bepaald. Vervolgens wordt een power berekening uitgevoerd met deze drempelwaarde en de standaarddeviaties die in de betreffende artikelen worden vermeld. In Saxena 2009 variëren de standaarddeviaties van 18.81 tot 33.96. Kiezen we de laatste waarde voor het bepalen van de OIS en de waarde 30 (de bovengrens voor klinische relevantie) voor het absolute verschil dat men wil kunnen

aantonen, dan berekenen we een OIS van 42 (2 x 21; zie bijlage). In alle drie gevallen is de werkelijk studieomvang groter dan 42. Er is dus geen reden om af te waarden voor imprecision (onnauwkeurigheid). Met andere woorden, de kwaliteit voor deze drie uitkomstmaten is eerder 'moderate' dan 'low'.

Voor de andere continue uitkomstmaten voor mean pain bepalen we de kwaliteit van bewijs niet verder, omdat het voorgaande voldoende heeft laten zien dat de opstellers onjuist hebben geoordeeld over de aanwezigheid van onnauwkeurigheid (imprecision)



The screenshot shows a web browser window with the address bar displaying www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/b2.html. The page title is "Inference for Proportions: Comparing Two Independent Samples". Below the title, there is a note: "(To use this page, your browser must recognize JavaScript.)". The main content area contains instructions: "Choose which calculation you desire, enter the relevant population values (as decimal fractions) for p1 (proportion in population 1) and p2 (proportion in population 2) and, if calculating power, a sample size (assumed the same for each sample). You may also modify α (type I error rate) and the power, if relevant. After making your entries, hit the calculate button at the bottom." There are two radio buttons for calculation options: "Calculate Sample Size (for specified Power)" (selected) and "Calculate Power (for specified Sample Size)". Input fields are provided for: "Enter a value for p1:" (79), "Enter a value for p2:" (48), "Enter a value for α (default is .05):" (.05), "Enter a value for desired power (default is .80):" (.80), and "The sample size (for each sample separately) is:" (40). A "Calculate" button is located below the input fields. At the bottom of the page, there is a reference: "Reference: The calculations are the customary ones based on the normal approximation to the binomial distribution. See for example *Hypothesis Testing: Categorical Data - Estimation of Sample Size and Power for Comparing Two Binomial Proportions* in Bernard Rosner's *Fundamentals of Biostatistics*." The footer of the page includes the name "Rollin Brant" and the email address "rollin@stat.ubc.ca".

Inference for Means: Comparing Two Independent Samples

(To use this page, your browser must recognize JavaScript.)

Choose which calculation you desire, enter the relevant population values for μ_1 (mean of population 1), μ_2 (mean of population 2), and σ (common standard deviation) and, if calculating power, a sample size (assumed the same for each sample). You may also modify α (type I error rate) and the power, if relevant. After making your entries, hit the calculate button at the bottom.

- Calculate Sample Size (for specified Power)
- Calculate Power (for specified Sample Size)

Enter a value for μ_1 :

Enter a value for μ_2 :

Enter a value for σ :

- 1 Sided Test
- 2 Sided Test

Enter a value for α (default is .05):

Enter a value for desired power (default is .80):

The sample size (for each sample separately) is:

Reference: The calculations are the customary ones based on normal distributions. See for example *Hypothesis Testing: Two-Sample Inference - Estimation of Sample Size and Power for Comparing Two Means* in Bernard Rosner's *Fundamentals of Biostatistics*.

Rollin Brant
Email me at: rollin@stat.ubc.ca

Ad 4 Een discussie van de bevindingen ontbreekt

- Het afzetten van de eigen bevindingen tegen die van andere systematische reviews zoals gebruikelijk en vereist in wetenschappelijk onderzoek, ontbreekt.
Het rapport van ME-TA is de 5^e systematische review over sterielwater injecties. Alle eerdere systematische en niet-systematische reviews concluderen dat SWI de pijn vermindert (Derry, Fogarty, Hutton, Huntley). ME-TA komt met vrijwel dezelfde studies tot een andere conclusie, namelijk dat er onvoldoende bewijs is dat SWI in vergelijking met een placebo of zoutoplossing effectief is. Deze conclusies worden niet afgezet deze niet af tegen de conclusies van de andere reviews.
- Bij de bespreking van de bevindingen (volgens GRADE methodiek) horen ook andere overwegingen te worden meegenomen, zoals kosten, patient values en preferences, andere gunstige en ongunstige effecten voor dat de balans wordt opgemaakt. Uitsluitend naar de effectiviteit kijken is een te beperkte evaluatie. Door de eenzijdige focus op effectiviteit van SWI ten opzichte van injecties met een zoutoplossing wordt voorbijgegaan aan gunstige aspecten zoals: gebrek aan bijwerkingen, directe toepasbaarheid, snel effect, kosteneffectiviteit, doelmatigheid en ook aan de ervaring en wens van de cliënt, de barende vrouw. SWI kost ongeveer 1 á 2 euro per interventie en heeft geen bijwerkingen. Het is aan de zwangere/barende met pijn in de onderrug om de

afweging te maken tussen het kiezen voor sterielwater injecties zonder bijwerkingen of gevolgen en epiduraal analgesie met kans op bijwerkingen en gevolgen.

Wat betreft de patient values en preferences blijkt uit een Australisch onderzoek (dat uitgesloten is van deze review omdat het SWI niet wordt vergeleken met injecties met een zoutoplossing), dat de vrouwen die SWI kregen de effectiviteit, snelle werking en het niet-farmacologische van SWI als het meest positief beoordeelden en de injectiepijn als negatief. Ongeveer 70% van de vrouwen zou bij een volgende bevalling weer voor de waterinjecties kiezen (Lee et al. 2013). In deze studie zijn ook vrouwen opgenomen die meerdere malen SWI gebruikt hebben, informatie die de auteurs van ME-TA niet konden achterhalen.

- Een kritische evaluatie van de eigen werkwijze ontbreekt eveneens.

Tot slot

Het evalueren van SWI alsof het een medicamenteuze behandeling betreft, roept de vraag op of een niet-medicamenteuze pijnbehandeling als SWI wel een dergelijke 'strengere' evaluatie moet ondergaan. Geldt voor andere niet-medicamenteuze (pijn)behandelingen ook een dergelijke evaluatie? En zijn andere niet-medicamenteuze (pijn) behandelingen ook opgenomen in de basisverzekering?

Daaraan gerelateerd is de vraag of medicamenteuze pijnbehandelingen ook aan een dergelijke evaluatie onderworpen worden. Wij denken aan Remifentanil dat off-label gebruikt wordt als pijnbehandeling bij de baring. Volgens een recente Cochrane review (Ullmann 2012) en uit de eerste resultaten van de Nederlandse RAVEL-studie is Remifentanil geen effectieve pijnbehandeling, maar wel (ernstige) bijwerkingen kan hebben voor moeder en kind, en veel kosten met zich meebrengt.



ANTWOORD OP KNOV KANTTEKENINGEN BIJ HET CONCEPT STANDPUNT SSWI VAN HET ZORGINSTITUUT NEDERLAND

RAPPORT VOOR ZORGINSTITUUT NEDERLAND

Auteurs: Joan Vlayen, Llenalia Garcia-Fernandez, Ann Van den Bruel

Datum: 21 mei 2014

Contactgegevens: Joan Vlayen, joan.vlayen@me-ta.eu

AD 1 DE ONDERZOEKSVRAGEN EN DE UITWERKING IN DE PICO

- *De motivatie voor de (door Zorginstituut Nederland of ME-TA) gekozen vraagstelling en de werkwijze van het rapport zijn niet helder.*

In het rapport staat vermeld dat het Ministerie van VWS wil weten of SWI een onderdeel kan zijn van de basisverzekering. Het CVZ heeft daarom aan een onafhankelijke onderzoeksgroep (ME-TA) de opdracht gegeven na te gaan in hoeverre steriele waterinjecties effectief zijn als pijnstilling tijdens de bevalling.

- *De eerste onderzoeksvraag: Wat is de effectiviteit van intra- en subcutane steriele waterinjecties toegepast bij vrouwen die onder begeleiding van de (eerstelijns) verloskundige bevallen? is beperkt en vreemd. Effectiviteit is een breed begrip en zou zich moeten beperken tot het doel van de behandeling: het verminderen van pijn in de onderrug. Bovendien valt niet te verwachten dat er internationale literatuur is waarin een eerstelijns verloskundige de bevalling begeleidt.*

De vraagstelling is met opzet breed geformuleerd, en eigenlijk zou aan de vraagstelling ook veiligheid moeten toegevoegd worden, want dat werd ook onderzocht. Beperken van de vraagstelling tot 'pijn in de onderrug' is een te enge benadering, want op die manier wordt de veiligheid van de interventie volledig genegeerd.

In de discussie van het rapport wordt inderdaad opgemerkt dat in geen enkele studie de begeleiding gebeurde door een eerstelijns verloskundige.

- *De indicatie voor het aanbieden van sterielwater injecties (SWI), pijn in de onderrug, ontbreekt. Alle (besproken) studies onderzoeken het effect van SWI op de pijn in de onderrug. Omdat deze indicatie (pijn in de onderrug) niet vermeld wordt, wordt ten onrechte gesuggereerd dat het een pijnbehandeling is die voor iedereen en voor alle pijn geschikt is. Dat is uitdrukkelijk niet zo.*

Dit zal helderder gemaakt worden in het rapport.

- *De motivatie voor de keus tot uitsluitend dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies is gekozen en de beperking van de placebo-behandeling tot injecties met zoutwateroplossing ontbreekt.*

Op pagina 12, H4.3 wordt vermeld: 'Gezien de subjectieve uitkomsten werden enkel dubbelblinde RCT's geïnccludeerd.' Dit is naar analogie met de Cochrane review van Derry. De controlegroep werd overigens *a priori* niet beperkt tot injecties met zoutwateroplossing, zie tabel 1 op pagina 11.

- *De kritische uitkomstmaten die gekozen zijn, zijn discutabel. Er is nauwelijks argumentatie voor de keuze van de uitkomstmaten en de rangordening daarvan.*

De keuze is bepaald in overleg met het Zorginstituut Nederland. Hierbij is een mix gebruikt van effectiviteitsuitkomsten (pijnstilling, tevredenheid, behoefte aan toegevoegde pijnstilling) en veiligheidsuitkomsten (morbiditeit, mortaliteit, proportie keizersneden, etc.).

De meeste van deze uitkomsten werden als kritisch beschouwd, dus speelden een belangrijke rol in de conclusies.

- *De keuze voor de uitkomstmaat 12-50% pijnreductie, wordt niet goed gemotiveerd. 'In afwezigheid van internationale consensus over een definitie van klinisch relevante pijnstilling' is deze uitkomstmaat willekeurig gekozen en zouden ook andere uitkomstmaten in aanmerking komen zoals de eveneens internationaal geaccepteerde uitkomst van een VAS score < 4 of beter nog: de mening van de barende vrouw. Een recent artikel over goede pijn uitkomstmaten stelt dat 'no worse than mild pain' zoals beoordeeld door de patiënt een goede uitkomstmaat zou zijn (Moore, 2012).*

Voor pijnstilling werden op basis van de beschikbare literatuur verschillende afkapwaarden gekozen, namelijk een verbetering op de VAS schaal van 12 mm of 30 mm, of een verbetering van 30% of 50%. Hierbij worden de referenties waarop deze gebaseerd zijn duidelijk weergegeven, dus de keuzes zijn niet willekeurig. De mening van de barende vrouw is gereflecteerd in de uitkomst 'Tevredenheid over pijnstilling'.

- *Met de keuze voor de andere kritische uitkomstmaten: de proportie keizersneden en kunstverlossingen, maternale en neonatale mortaliteit en morbiditeit, wordt de indruk gewekt dat de onderzoekers er van uitgaan dat SWI een medicamenteuze pijnbehandeling is. SWI is geen medicatie, maar slechts water dat subcutaan in een kleine hoeveelheid (4 keer 0,5 ml) wordt ingespoten. Waarom zou SWI van invloed zijn op de mortaliteit en morbiditeit van moeder en kind? Dat is niet de claim en zou daarop niet geëvalueerd moeten worden. Ook het effect op het aantal kunstverlossingen en sectio's is niet primair van belang. Het mag dan wel onderzocht zijn, maar het is niet het doel van de interventie en zou daarom in het rapport van Zorginstituut Nederland geen uitkomstmaat moeten zijn.*

Zoals hoger gesteld werden deze uitkomsten geselecteerd om de veiligheid van de interventie te beoordelen. Mede ook gelet op de bijzondere verloskundige keten zoals die in Nederland bestaat. **Dit zal duidelijker gesteld worden in het rapport.**

- *De tweede onderzoeksvraag: Wat is de plaats van intra- of subcutane steriele water injecties in nationale en internationale richtlijnen, vraagt naar richtlijnen, waarin SWI wordt aanbevolen. Opvallend is dat nergens in het rapport genoemd wordt dat SWI al bijna 30 jaar toegepast wordt in Scandinavische landen zoals Zweden, maar ook in Canada en Australië. De gevonden richtlijn dateert uit 2007, inmiddels 7 jaar oud, toen er nog veel minder studies gedaan waren.*

Het was niet de vraagstelling om na te gaan in hoeverre SWI in andere landen gebruikt worden.

Dat de gevonden richtlijn uit 2007 dateert, en dat er sindsdien geen enkele evidence-based richtlijn bestaat die SWI aanbeveelt is op zich een belangrijk signaal, zoals vermeld in de discussie van het rapport.

AD 2 SELECTIE VAN DE STUDIES

Opvallend is de grote gelijkenis tussen de review van ME-TA en die van Derry. ME-TA selecteert exact dezelfde 7 studies als de review van Derry. Opvallend is dat de review van Derry en ME-TA over dezelfde studies wel van mening verschillen zowel wat betreft de methodologische kwaliteit als de statistische analyse en conclusies over de effectiviteit. ME-TA vindt de kwaliteit van de studies matig. Derry vindt van dezelfde studies dat: 'Methodological quality was good'. Derry vindt dat er om statistische redenen geen meta-analyse gedaan mag worden. In de conclusies en het abstract zegt Derry dat alle studies lieten zien dat SWI meer pijnvermindering gaf dan injecties met een zoutoplossing (All studies reported..., finding greater reductions in pain for sterile water). ME-TA doet wel een meta-analyse en vindt onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van SWI.

De 'opvallende' gelijkenis met de review van Derry hoeft niet te verbazen, gezien dezelfde studies gevonden en geselecteerd werden. Derry voerde wel degelijk een meta-analyse uit. ME-TA was inderdaad strenger wat betreft de methodologische beoordeling van de studies, en dan vooral wat betreft de intention-to-treat analyse. Toch zijn de conclusies zeer gelijkaardig. Derry stelt 'All studies reported treatment group mean or median scores, finding greater reduction in pain for sterile water.' Dit wordt bevestigd door ME-TA. Derry stelt echter 'The outcomes reported severely limit conclusions for clinical practice. We found little robust evidence that sterile water is effective for low back or any other labour pain. Neither did we find any difference in delivery or other maternal or fetal outcomes. Further large, methodologically rigorous studies are required to determine the efficacy of sterile water to relieve pain in labour.' Dit is in wezen dezelfde conclusie als ME-TA. **Dit zal allemaal nog wat duidelijker gesteld worden in het rapport.**

Hoewel volgens de GRADE systematiek wordt gewerkt, zijn een aantal studies uitgesloten die informatie geven over de effectiviteit bv, Lee (2013) 1 versus 4 injecties; Martensson (2008) waarin acupunctuur met SWI wordt vergeleken en Labreque waarin SWI met andere niet-medicamenteuze interventies wordt vergeleken.

Lee vergelijkt SWI niet met placebo, sham of een andere werkzame interventie. Martensson vergelijkt SWI met een interventie waarvan de werkzaamheid niet bewezen is. Labreque is geen dubbelblinde RCT. Deze redenen voor exclusie worden gerapporteerd in appendix 2 van het rapport.

AD 3 DE TOEPASSING VAN DE EBRO EN GRADE SYSTEMATIEK BIJ DE BEOORDELING VAN DE METHODOLOGISCHE KWALITEIT VAN DE GESELECTEERDE STUDIES EN DE GEVONDEN EFFECTEN

TOEPASSING VAN DE EBRO-CLASSIFICATIE

In de door ME-TA uitgevoerde systematische review wordt naast de GRADE-methode gebruik gemaakt van de EBRO-classificatie (zie pagina 14 van het rapport). Onduidelijk is waarom de EBRO-classificatie is toegepast. Los hiervan is de wijze waarop de EBRO-classificatie is toegepast discutabel. In de EBRO-classificatie wordt onderscheid gemaakt

tussen de bewijskracht van individuele studies (A1, A2, B, C en D) en het niveau van bewijs van conclusies.

Deze conclusie en het daarop gekoppeld niveau hebben uitdrukkelijk betrekking op de body van evidence. Aangezien ook GRADE expliciet kijkt naar de body van evidence zou bij een vergelijking van de GRADE-beoordeling en een beoordeling met behulp van de EBRO-classificatie, 'niveau van conclusie' (EBRO-classificatie) vergeleken moeten worden met 'kwaliteit van bewijs' (GRADE-beoordeling). De systematische reviewers van ME-TA concluderen op pag. 27 dat steeds sprake was van studies met bewijskracht B. Dit zou inhouden dat volgens de EBRO-classificatie voor zover het de beoordeling van de body van evidence betreft, sprake is van een niveau 2 conclusie. Tekstueel leiden conclusies van niveau 2 tot uitspraken als: 'het is aannemelijk/waarschijnlijk dat' (zie Evidence-based Richtlijnontwikkeling. Handleiding voor werkgroepleden. Oorspronkelijke publicatie: April 2005. Update: November 2007; EBRO-handleiding Bijlage I-4).

Kortom, de conclusie van de systematische review ten aanzien van de effectiviteit van steriele water injecties zou conform de EBRO-classificatie, voor zover betrekking hebbend op de body van evidence, dus hebben moeten luiden: 'het is waarschijnlijk dat steriele water injecties effectief zijn in termen van pijnreductie.....'.

Het is onduidelijk wat de rol is van de EBRO-classificatie in het door Zorginstituut Nederland ingenomen standpunt over de bewijskracht van de wetenschappelijke literatuur inzake gunstige (en misschien ongunstige) effecten van steriele waterinjecties.

EBRO werd naast GRADE ook toegepast omdat het Zorginstituut Nederland in een overgangsfase zit en EBRO zal vervangen door GRADE. Dit gebeurde op expliciete vraag van het Zorginstituut Nederland. GRADE was bepalend bij het formuleren van de conclusies.,Deze zouden in deze casus echter niet anders zijn geweest bij hanteren van de EBRO methodiek. **Dit zal ook zo aangegeven worden in het rapport.**

Niveau van conclusie zal telkens toegevoegd worden. Zorginstituut Nederland vereist immers voor een positief oordeel 2 level A2 studies tenzij er bijzondere redenen zijn om te vermoeden dat dergelijke studies niet uitgevoerd kunnen worden ('passend bewijs'). Dat is hier niet het geval.

DE RANGORDENING VAN DE UITKOMSTMATEN IN GRADE

Het is onduidelijk hoe deze rangordening (critical, important, not important) tot stand is gekomen. Volgens de GRADE-methodiek dienen uitkomstmaten relevant voor de patiënt/cliënt te zijn en getypeerd te worden als critical, important, not important. Deze rangordening heeft een functie bij het vaststellen van de overall kwaliteit van bewijs en bij het opstellen van aanbevelingen:

De selectie en rangordening van uitkomstmaten gebeurde door de reviewers en het Zorginstituut Nederland. Hierbij werd gewaakt over een goede mix van uitkomsten voor effectiviteit en veiligheid. Het klopt dat hierbij geen zorgverleners en/of patiënten werden geraadpleegd. In tegenstelling tot wat GRADE aanbeveelt hebben we echter een zeer ruime selectie van uitkomstmaten gemaakt, en veel van deze uitkomstmaten laten meespelen in de conclusies.

- *Het laagste niveau van de kwaliteit van bewijs van een kritieke uitkomstmaat bepaalt in de regel de overall kwaliteit van bewijs;*
- *in ieder geval kritieke en belangrijke uitkomstmaten dienen te worden betrokken bij het opstellen van aanbevelingen.*

Dit klopt allemaal, maar het rapport is geen richtlijn maar een systematische review. Met andere woorden, ME-TA formuleert geen aanbevelingen. In een systematische review wordt elke uitkomst op zich beoordeeld.

GRADE beveelt aan om voor het bepalen van het relatief belang van een uitkomstmaat de wetenschappelijk literatuur te raadplegen, en na te gaan of surveys, vignettenstudies e.d. zijn gepubliceerd waarin preferenties en waarden van patiënten/cliënten zijn nagegaan. Bij ontbreken van wetenschappelijke evidentie kunnen zorgverleners en/of vertegenwoordigers van patiënten/cliënten als 'surrogaat' functioneren. Uit de systematische review blijkt niet op welke manier het relatief belang van uitkomstmaten is bepaald: meestal is sprake van een kritieke uitkomstmaat en incidenteel van een belangrijke uitkomstmaat. Van belang nu is dat afhankelijk van het relatief belang van een bepaalde uitkomstmaat het beeld van de kwaliteit van bewijs kan verschillen: kritieke uitkomstmaten wegen zwaarder dan belangrijke uitkomstmaten.

Uiteindelijk zal het aan het Zorginstituut Nederland zijn om aanbevelingen op te stellen. Op dat moment gaan de kritieke uitkomstmaten inderdaad zwaarder wegen.

DE TOEPASSING VAN DE GRADE-FACTOR IMPRECISION

De wijze waarop de GRADE-factor imprecision is beoordeeld door de opstellers van het ME-TA rapport heeft voor een aantal op pijnintensiteit betrekking hebbende uitkomstmaten geleid tot een zeer discutabele afwaardering van de kwaliteit van bewijs. We laten zien dat voor diverse uitkomstmaten 'moderate' of 'high' aannemelijker niveaus van bewijs zijn.

*Over de wijze waarop het beste kan worden vastgesteld of er al dan niet sprake is van onnauwkeurigheid van een effect(-grootte) heeft de GRADE Working Group gepubliceerd in de *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (2011) 1283-1293. Er zijn twee criteria om te beoordelen of er van onnauwkeurigheid sprake is:*

- *de breedte van het betrouwbaarheidsinterval rond het verschil in effect tussen interventie- en controlegroep;*
- *of is voldaan aan de optimal information size.*

De beoordeling van de breedte van het betrouwbaarheidsinterval veronderstelt dat men een drempelwaarde voor klinische relevantie heeft bepaald.

De rationale van het optimal information size criterium (OIS-criterium) is dat er sprake kan zijn van een 'nauwkeurig' betrouwbaarheidsinterval, maar het aantal 'events' en/of studieomvang dusdanig gering is dat men onnauwkeurigheid kan vermoeden. Onderstreept moet worden dat het OIS-criterium zorgvuldig toegepast moet worden, d.w.z. vereist dat men eerst nadenkt over de grootte van het verschil in effect tussen interventie- en controlegroep

dat men wil vaststellen. We citeren uit hiervoor genoemde publicatie: 'note that whether one will rate down for imprecision is dependent on the choice of the difference one wishes to detect' (pagina 1291). Deze constatering is van direct belang voor de GRADE-beoordeling van een aantal op pijnintensiteit betrekking hebbende uitkomstmaten.

Bij het beoordelen van imprecision dient onderscheid te worden gemaakt tussen dichotome en continue variabelen. Bij de laatste categorie dient weer onderscheid gemaakt te worden tussen absolute verschillen in effect en gestandaardiseerde verschillen in effect. In geval van dichotome variabelen gaat het veelal om effectmaten als relatieve risico's.

In het GRADE-artikel wordt geadviseerd om voor het bepalen van de OIS relatieve risicoreducties (RRR) te kiezen tussen 20 en 30 procent. De schrijvers voegen er echter aan toe: 'The choice of RRR is a matter of judgment, and there may be instances in which compelling prior information would suggest choosing a larger value for the RRR'.

De opstellers van het ME-TA rapport kiezen voor een RRR van 25%. Dit gebeurt zonder enige argumentatie. Wij menen dat er voldoende argumenten zijn om te kiezen voor een RRR van 30%:

- *Ten eerste wijzen de relatieve risico's van ruim boven de 2.0 in die richting;*
- *En belangrijker nog: ook de gemiddelde verschillen van de continue pijnuitkomstmaten wijzen in die richting. In alle gevallen liggen deze ruim boven het interval 12-30 mm dat volgens de opstellers van het ME-TA rapport op een VAS-schaal van 100 mm als drempelwaarde voor een klinisch relevante pijnreductie wordt beschouwd. Uit een van de artikelen die wij tot onze beschikking hebben (Saxena 2009) en dat betrekking heeft op de continue pijn uitkomstmaten blijkt dat de effectgrootte omgerekend naar eenheden standaardafwijking meer dan 1 bedraagt. Volgens het Cochrane handbook (Chapter 12) is de vuistregel: a SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect, and 0.8 a large effect (Cohen 1988). Kortom: er is hier sprake van een sterk effect.*

Gelet op het voorgaande is een keuze voor een RRR van 30% om de OIS te bepalen voor de uitkomstmaat pijn 'Proportion of women with at least 40 mm improvement on VAS at 10/40/90 min' goed te verdedigen.

De keuze voor de RRR van 25% wordt verantwoord op pagina 16 van het rapport: '... en werd de vuistregel van GRADE gebruikt'. Deze RRR wordt in het door de KNOV geciteerde artikel gesuggereerd op p.1290. Dit is inderdaad een arbitraire keuze, maar zo is ook de keuze voor een RRR van 30%. De twee argumenten hierboven zijn zeker niet 'compelling' en verdedigen evengoed een RRR van 25%. Bovendien zou het OIS criterium ook niet bereikt worden met een RRR van 30%.

In het eerder genoemde GRADE-artikel wordt voorts aangegeven dat ook de zogeheten control event rate de OIS beïnvloedt. Voor de drie dichotome pijnuitkomstmaten bijeengenomen is het percentage "succes" ca 22% in de controlegroep, ofwel: in 78% van de gevallen is er sprake van "falen". Met behulp van een RRR van 30% en een control event rate van 78% kan de OIS worden bepaald. Het bepalen van de OIS komt neer op het berekenen van de vereiste studieomvang om een bepaald verschil (voor zover aanwezig) statistisch te kunnen aantonen. Hierbij kunnen de gebruikelijke type I fout (5%) en type II fout

(20%) worden aangehouden. De nulhypothese luidt $H_0: RR=30\%$ en de alternatieve hypothese $H_A: RR.30\%$ (er wordt dus tweezijdig getoetst). Berekening van de studieomvang resulteert in een N van 80 (2×40 ; zie bijlage). Omdat een OIS van 80 minder is dan de werkelijke studieomvang ($N=97$) is aan het OIS-criterium voldaan. Merken we verder nog op dat het betrouwbaarheidsinterval in alle drie de gevallen geen effect uitsluit. Er is dan ook geen enkele reden om af te waarden, zoals de opstellers van het ME-TA rapport hebben gedaan, voor onnauwkeurigheid van de uitkomst 'Proportion of women with at least 40 mm improvement on VAS at 10 min'. De kwaliteit van bewijs voor deze uitkomstmaat is dus eerder 'high' dan 'moderate'.

Hier wordt een redeneringsfout gemaakt. SWI wordt toegediend met de bedoeling succes (lees: pijnvermindering) te hebben. Dit mag niet vertaald worden in een faal-percentage, want SWI wordt niet toegediend om falen (lees: geen pijnvermindering) te vermijden. In de controlegroep is het succes-percentage eerder laag (25%, 25% en 14.3% respectievelijk), wat meteen verklaart waarom je een grote sample size nodig hebt om een RRR van 25% of 30% hard te maken. Als de volgende parameters worden ingevoerd in de online calculator voor de uitkomst 'Proportion of women with at least 40mm improvement on VAS, at 10 minutes': control event rate 25%, RRR 30%, type I fout 5%, type II fout 80%, tweezijdige toetsing, dan bekomen we een totale sample size van 1142.

Los daarvan mogen de percentages 'succes' niet bijeengenomen worden.

Voor de uitkomstmaten 'mean pain score – at 10 min, at 45 min, at 90 min (alle gebaseerd op onderzoek van Saxena 2009) wordt de kwaliteit van bewijs door de opstellers van het ME-TA rapport als 'low' gekwalificeerd. Dit wordt verantwoord met de opmerking 'less than 400 participants (continuous outcome)'. Raadpleging van het eerder genoemde GRADE-artikel leert dat de opstellers van het ME-TA rapport hier een interpretatiefout hebben begaan. Zij baseren zich hoogstwaarschijnlijk op de passage op pagina 1291 waarin wordt gesproken over 'standardized mean difference'(SMD). Er is echter geen sprake van SMDs voor de drie genoemde uitkomstmaten. Het betreft hier namelijk zogeheten 'mean differences' (MD), absolute verschillen dus. In het GRADE-artikel wordt een voorbeeld gegeven hoe voor absolute verschillen tussen gemiddelden de OIS kan worden bepaald. Eerst dient de drempelwaarde voor klinische relevantie te worden bepaald. Vervolgens wordt een power berekening uitgevoerd met deze drempelwaarde en de standaarddeviaties die in de betreffende artikelen worden vermeld. In Saxena 2009 variëren de standaarddeviaties van 18.81 tot 33.96. Kiezen we de laatste waarde voor het bepalen van de OIS en de waarde 30 (de bovengrens voor klinische relevantie) voor het absolute verschil dat men wil kunnen aantonen, dan berekenen we een OIS van 42 (2×21 ; zie bijlage). In alle drie gevallen is de werkelijk studieomvang groter dan 42. Er is dus geen reden om af te waarden voor imprecision (onnauwkeurigheid). Met andere woorden, de kwaliteit voor deze drie uitkomstmaten is eerder 'moderate' dan 'low'.

Voor de andere continue uitkomstmaten voor mean pain bepalen we de kwaliteit van bewijs niet verder, omdat het voorgaande voldoende heeft laten zien dat de opstellers onjuist hebben geoordeeld over de aanwezigheid van onnauwkeurigheid (imprecision).

Hier werd geen interpretatiefout gemaakt, maar werd de *rule of thumb* van GRADE gevolgd, zie het hogerop geciteerde GRADE-artikel op pagina 1291 rechts. Achteraf bekeken was dit wellicht te streng en te kort door de bocht, gezien het behoorlijk grote effect van SWI op pijn.

De sample sizes berekend door KNOV kloppen inderdaad, **en de GRADE-beoordelingen zullen hierop aangepast worden**. Echter, de algemene conclusies van het rapport zullen hierdoor niet wijzigen, want hierin is het klinische relevante effect op pijn reeds in overweging gebracht.

AD 4 EEN DISCUSSIE VAN DE BEVINDINGEN ONTBREEKT

- *Het afzetten van de eigen bevindingen tegen die van andere systematische reviews zoals gebruikelijk en vereist in wetenschappelijk onderzoek, ontbreekt.*

Het rapport van ME-TA is de 5e systematische review over sterielwater injecties. Alle eerdere systematische en niet-systematische reviews concluderen dat SWI de pijn vermindert (Derry, Fogarty, Hutton, Huntley). ME-TA komt met vrijwel dezelfde studies tot een andere conclusie, namelijk dat er onvoldoende bewijs is dat SWI in vergelijking met een placebo of zoutoplossing effectief is. Deze conclusies wordt niet afgezet deze niet af tegen de conclusies van de andere reviews.

Op pagina 30 bovenaan in het rapport worden de bevindingen kort vergeleken met de andere beschikbare reviews. Zoals hogerop gesteld zijn de conclusies van het rapport zeer gelijklopend met die van Derry. **De overeenkomsten en verschillen zullen nog even in de verf gezet worden.**

- *Bij de bespreking van de bevindingen (volgens GRADE methodiek) horen ook andere overwegingen te worden meegenomen, zoals kosten, patient values en preferences, andere gunstige en ongunstige effecten voor dat de balans wordt opgemaakt. Uitsluitend naar de effectiviteit kijken is een te beperkte evaluatie. Door de eenzijdige focus op effectiviteit van SWI ten opzichte van injecties met een zoutoplossing wordt voorbijgegaan aan gunstige aspecten zoals: gebrek aan bijwerkingen, directe toepasbaarheid, snel effect, kosteneffectiviteit, doelmatigheid en ook aan de ervaring en wens van de cliënt, de barende vrouw. SWI kost ongeveer 1 á 2 euro per interventie en heeft geen bijwerkingen. Het is aan de zwangere/barende met pijn in de onderrug om de afweging te maken tussen het kiezen voor sterielwater injecties zonder bijwerkingen of gevolgen en epiduraal analgesie met kans op bijwerkingen en gevolgen.*

Dit zijn inderdaad allemaal belangrijke overwegingen. Echter, ME-TA maakte een systematische review en geen richtlijn. Deze overwegingen zijn dus niet op hun plaats in het rapport.

Wat betreft de patient values en preferences blijkt uit een Australisch onderzoek (dat uitgesloten is van deze review omdat het SWI niet wordt vergeleken met injecties met een zoutoplossing), dat de vrouwen die SWI kregen de effectiviteit, snelle werking en het niet-farmacologische van SWI als het meest positief beoordeelden en de injectiepijn als negatief. Ongeveer 70% van de vrouwen zou bij een volgende bevalling weer voor de waterinjecties kiezen (Lee et al. 2013). In deze studie zijn ook vrouwen opgenomen die meerdere malen SWI gebruikt hebben, informatie die de auteurs van ME-TA niet konden achterhalen.

Er werd aan ME-TA niet gevraagd om informatie over patient values en preferences te zoeken.

- Een kritische evaluatie van de eigen werkwijze ontbreekt eveneens.

Zal toegevoegd worden aan de discussie.

TOT SLOT

Het evalueren van SWI alsof het een medicamenteuze behandeling betreft, roept de vraag op of een niet-medicamenteuze pijnbehandeling als SWI wel een dergelijke 'strengere' evaluatie moet ondergaan. Geldt voor andere niet-medicamenteuze (pijn)behandelingen ook een dergelijke evaluatie? En zijn andere niet-medicamenteuze (pijn) behandelingen ook opgenomen in de basisverzekering?

Daaraan gerelateerd is de vraag of medicamenteuze pijnbehandelingen ook aan een dergelijke evaluatie onderworpen worden. Wij denken aan Remifentanil dat off-label gebruikt wordt als pijnbehandeling bij de baring. Volgens een recente Cochrane review (Ullmann 2012) en uit de eerste resultaten van de Nederlandse RAVEL-studie is Remifentanil geen effectieve pijnbehandeling, maar wel (ernstige) bijwerkingen kan hebben voor moeder en kind, en veel kosten met zich meebrengt.

Dit valt buiten de verantwoordelijkheid van ME-TA.