



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

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. T.J. Duine
T +31 (0)20 797 85 53

0530.2014100307

Datum 18 augustus 2014
Betreft standpunt effectiviteit van directe en indirecte hersenstimulatie als
behandeling van ernstige tinnitus

Onze referentie
2014100307

Geachte mevrouw Schippers,

Graag bieden wij u het rapport aan met ons standpunt over directe en indirecte hersenstimulatie als behandeling van ernstige tinnitus.

Zorginstituut Nederland concludeert dat de vijf onderzochte vormen van hersenstimulatie als behandelmethoden voor ernstige tinnitus niet voldoen aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Deze behandelingen behoren daarmee niet tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Standpunt effectiviteit van directe en indirecte hersenstimulatie als behandeling van ernstige tinnitus

Datum 18 augustus 2014
Status Definitief

Colofon

Uitgave	Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl .
Volgnummer	2014101635
Contactpersoon	mw. drs. M.J.A. van Eijndhoven, arts M&G +31 (0)20 797 85 56
Afdeling	Pakket
Bijlage(n)	2
Auteurs	Mw. drs. M.J.A. van Eijndhoven, arts M&G Mw. drs. T.J. Duine Met medewerking van Mw. drs. H. H. C. de Vaan, arts Beleid en Advies KNMG en drs. N. G. L. Timmermans

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Om welke aandoening gaat het?—7
- 1.3 Om welke behandeling gaat het?—7
- 1.4 Centrale vraag—7
- 1.5 Leeswijzer—7

2 Achtergrond directe en indirecte hersenstimulatie bij ernstige tinnitus—9

- 2.1 (Patho)fysiologie—9
- 2.2 Begrippen—9
- 2.3 Spontaan beloop—9
- 2.4 De behandelingen—10
- 2.5 Prevalentie—10
- 2.6 Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling—10

3 Wanneer valt een behandeling onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?—13

- 3.1 Wat zijn de criteria?—13

4 Onderzoek stand van de wetenschap en praktijk—15

- 4.1 Pico—15
 - 4.1.1 Vraagstelling—15
 - 4.1.2 Patiëntenpopulatie—15
 - 4.1.3 Relevante uitkomstmaten en follow-up duur—15
 - 4.1.4 Relevante follow up duur—15
 - 4.1.5 Vereiste methodologische studiekekenmerken—15
- 4.2 Resultaten van de vijf onderzochte interventies—16
 - 4.2.1 Repetitive transcraniële magnetische stimulatie (rTMS)—16
 - 4.2.2 Transcraniële directe currente stimulatie (tDCS)—16
 - 4.2.3 Electriche (corticale) stimulatie—17
 - 4.2.4 Andere vormen van neuromodulatie—17
 - 4.2.5 Cochleaire implantatie—18
- 4.3 Richtlijnen directe en indirecte hersenstimulatie—18
- 4.4 Standpunten internationale verzekeraars—18

5 Bespreking—19

6 Consultatie—21

- 6.1 Inhoudelijke consultatie van partijen—21
- 6.2 Advies van de Wetenschappelijke Adviesraad WAR—23

7 Conclusie—25

- 7.1 Stand van wetenschap en praktijk—25

8 Consequenties—27

- 8.1 Vergoeding—27
- 8.2 Kostenconsequentieraming—27

- 8.2.1 Inleiding—27
- 8.2.2 Resultaten kosten—27
- 8.2.3 Wisselwerking—27
- 8.2.4 Resultaten KCR analyse—28

9 Literatuurlijst—29

Bijlage 1. Onderzoek ME-TA—31

Bijlage 2. Reacties partijen—33

Samenvatting

Dit standpunt beschrijft de stand van de wetenschap en praktijk met betrekking tot directe en indirecte vormen van hersenstimulatie bij tinnitus. Het is een update van standpunten die CVZ, de voorloper van Zorginstituut Nederland, in de periode 2007-2010 heeft uitgebracht over deze interventies. Tinnitus is de perceptie van geluid, in het oor of in het hoofd, in de afwezigheid van een externe aanwijsbare bron.

Tinnitus komt veel voor. Tussen 10 en 15% van de algemene bevolking heeft wel eens last van tinnitus. Bij 5% is het hinderlijk, en minder dan 1% heeft daardoor een slechte kwaliteit van leven.

Tinnitus komt ook veel voor bij slechthorenden (60%). Tinnitus kent daarnaast heel wat gerelateerde klachten, die kunnen variëren van slaapstoornissen tot stoornissen in het cognitief functioneren, of psychische stoornissen, zoals depressie of stemmingsstoornissen.

Het standpunt betreft herhaalde (repetitive) transcraniële magnetische stimulatie (rTMS), transcraniële direct current stimulatie (tDCS), elektrische (corticale) stimulatie, andere vormen van neuromodulatie als acoustic coördinated reset neuromodulation, en cochleaire implantatie.

Het onderzoek beperkt zich tot patiënten met ernstige tinnitus (graad 4-5 volgens de Tinnitus Handicap Inventory of Tinnitus Questionnaire ≥ 47).

Als kritische uitkomstmaten zijn gedefinieerd: herstel of afname van tinnitus, herstel van cognitieve functies, slaapstoornissen, angst en depressie en de tinnitus specifieke kwaliteit van leven. Aangezien tinnitus een chronische aandoening is, is een follow-up van minimaal een jaar aan de orde voor de kritische uitkomstmaten.

De kwaliteit van het bewijs over de effectiviteit van rTMS, tDCS, elektrische corticale stimulatie, neuromodulatie en cochleaire implantatie bij de behandeling van tinnitus is van lage tot zeer lage kwaliteit (GRADE). Er zijn geen lange termijn resultaten beschikbaar. Er kan geen uitspraak gedaan worden over het effect op de kritische uitkomstmaten. Alleen tDCS en "acoustic coordinated reset neuromodulation" hebben een effect op tinnitussterkte maar dit lijkt niet stabiel op de langere termijn. De meeste interventies lijken veilig. Bij tDCS is geen eenduidig bewijs gevonden op toename van tinnitusklachten na de behandeling.

Er bestaan geen nationale of internationale richtlijnen over rTMS, tDCS, elektrische (corticale) stimulatie, neuromodulatie en cochleaire implantatie als behandeling van (ernstige) tinnitus.

De conclusie is dat rTMS, tDCS, transcraniële magnetische stimulatie, elektrische corticale stimulatie en andere vormen van neuromodulatie (zoals acoustic coordinated reset modulation) en cochleaire implantatie als behandelmethoden voor ernstige tinnitus niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee niet onder de te verzekeren zorg in het kader van de Zvw vallen.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

In de periode 2007-2010 heeft het toenmalige CVZ standpunten uitgebracht over meerdere behandelingen bij tinnitus waarbij gebruik werd gemaakt van directe of indirecte stimulatie van de hersenen. Destijds voldeed geen van de behandelingen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Naar aanleiding van nieuwe geschillen heeft het Zorginstituut Nederland een update laten uitvoeren van de beschikbare internationale literatuur en de internationale richtlijnen en standpunten. Deze update is in opdracht van het Zorginstituut uitgevoerd door ME-TA en ligt ten grondslag aan dit standpunt. Het onderzoeksrapport is als bijlage toegevoegd.

1.2 Om welke aandoening gaat het?

Tinnitus of oorsuizen is het percipiëren van geluid of lawaai in het oor uni- of bilateraal of in het hoofd in de feitelijke afwezigheid van een akoestische stimulatie. Er is als het ware sprake van een fantoomgeluid.

De klachten van de mensen die last hebben van tinnitus duiden op grote verschillen in 'ernst'. Er is dus verschil tussen het 'hebben van tinnitus' en het 'hinder hebben van tinnitus'. Het zijn echter wel dezelfde soorten geluiden die een rol spelen¹.

1.3 Om welke behandeling gaat het?

Er is gekeken naar verschillende vormen van hersenstimulatie, zowel invasieve of directe hersenstimulatie (via het implanteren van elektroden in de hersenen) als niet-invasieve of indirecte hersenstimulatie door middel van het zenden van elektrische stimulatie door op het hoofd geplaatste elektrodes. In hoofdstuk 2 volgt een nadere beschrijving van de vijf onderzochte interventies. De volgende vijf interventies zijn onderzocht:

- a. Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS)
- b. Transcraniële directe currente stimulatie (tDCS)
- c. Elektrische (corticale) stimulatie
- d. Andere vormen van neuromodulatie (zoals acoustic coordinated reset modulation)
- e. Cochlaire implantatie (incl cochlaire elektrische stimulatie)

1.4 Centrale vraag

De centrale vraag bij dit standpunt is of de in 1.3 en 2.4 genoemde vormen van directe en indirecte hersenstimulatie voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1.5 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 beschrijven we wat achtergrondgegevens over de aandoening en de behandeling, en geven we een definitie van de begrippen. Hoofdstuk 3 beschrijft aan welke criteria we de geselecteerde interventies toetsen. In hoofdstuk 4 beschrijven we hoe het onderzoek is opgezet en wat de resultaten zijn. Hoofdstuk 5 biedt een reflectie op de gevonden resultaten. Hoofdstuk 6 geeft weer wat de uitkomsten zijn van de consultatie. Hoofdstuk 7 vat onze conclusie samen, in hoofdstuk 8 geven we aan wat de consequenties zijn van dit standpunt.

¹ Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. Lancet 2013;382:1600-7

2 Achtergrond directe en indirecte hersenstimulatie bij ernstige tinnitus

2.1 (Patho)fysiologie

Tinnitus ontstaat doordat het gehoororgaan of de zenuwbanen zonder dat er geluiden zijn signalen doorgeven die in de hersenen de betekenis "geluid" krijgen. De exacte oorzaak van tinnitus is niet bekend, wel zijn er enkele risicofactoren namelijk: ototoxische medicatie, hoofdtrauma's, gehoorverlies¹.

Er is een aantal aandoeningen waarbij ook tinnitus voorkomt, feitelijk kan men dan ook niet van 'oorzaken' van tinnitus spreken, maar van coïncidenties van tinnitus. De meest opvallende op dit gebied zijn de ziekte van Menière en tumoren. Tinnitus is overigens zelden een symptoom van een kwaadaardige tumor.

Er zijn ook diverse theorieën over de pathofysiologische mechanismen die zouden leiden tot tinnitus. Het blijkt dat de functionele veranderingen bij patiënten met tinnitus niet beperkt blijven tot de auditieve structuren maar dat ook de limbische, parietale en frontale hersenregio's zijn betrokken². De functionele verbondenheid van deze gebieden met de auditieve cortex blijkt veel intensiever in tinnitus patiënten in vergelijking met gezonde personen. Behalve bij tinnitus blijkt dit neurale netwerk een rol te spelen bij pijnsyndromen en ander somatoforme stoornissen².

In een januari 2014 verschenen proefschrift van Kris Boyen wordt bevestigd dat tinnitus is geworteld in een netwerk van hersengebieden; mensen met oorsuizen hebben een toename van grijze massa in de linker primair auditieve hersenschors en ook in verschillende limbische gebieden, ook wel het emotionele brein genoemd³. Chronische tinnitus kan bij sommige patiënten meer veroorzaken dan slechts een klein ongemak en heeft een destructieve invloed op het functioneren van de patiënt in het dagelijkse leven. Bijkomende symptomen of stoornissen van tinnitus kunnen talrijk zijn; ernstige vermoeidheid, slaapstoornissen, angst, irritatie, isolement tot zelfs (ernstige) depressie en suïcidale neigingen en pogingen.

2.2 Begrippen

Tinnitus is de perceptie van geluid, in het oor of in het hoofd, in de afwezigheid van een externe aanwijsbare bron. Tinnitus komt veel voor bij slechthorenden (60%), maar ook normaal horenden kunnen tinnitus ervaren. Tinnitus kent daarnaast heel wat gerelateerde klachten, die kunnen variëren van slaapstoornissen tot stoornissen in het cognitief functioneren, of psychische stoornissen, zoals depressie of stemmingsstoornissen.

Er is een grote variëteit in scorings- en graderingsystemen voor de ernst van tinnitus. De tinnitus handicap inventory (THI) en de tinnitus questionnaire (TQ, TRQ) worden het meest gebruikt en zijn gevalideerd.

2.3 Spontaan beloop

Tinnitus kan chronisch aanwezig zijn of intermitterend optreden. Chronische ernstige tinnitus gaat niet spontaan over maar kan soms uiteindelijk als minder hinderlijk worden ervaren, als er gehoorverlies bijkomt.

Onderzoek laat zien dat de mate waarin de tinnitus als hinderlijk wordt ervaren en

² Kreuzer PM, Vielsmeier V, Langguth B. Chronic tinnitus: an interdisciplinary challenge. Dtsch Arztebl Int 2013; 110:278-84.

³ Boyen K. Tinnitus. An MRI study on brain mechanisms. Groningen, 2013. [Dissertation]

de impact die het heeft op de kwaliteit van leven geen directe correlatie heeft met de luidheid, type of duur van de tinnitus⁴.

2.4 De behandelingen

Er zijn vijf vormen van directe en indirecte hersenstimulatie onderzocht, waarvan de vierde eigenlijk meerdere subinterventies omvat:

- a. Repetitive transcraniële magnetische stimulatie (rTMS)
- b. Transcraniële directe currente stimulatie (tDCS)
- c. Elektrische (corticale) stimulatie
- d. Andere vormen van neuromodulatie (zoals acoustic coordinated reset modulation)
- e. Cochleaire implantatie (incl cochleaire elektrische stimulatie)

Ad a. Transcraniële magnetisch stimulatie (rTMS). TMS is een niet invasieve techniek waarbij gebruik gemaakt wordt van electromagnetische inductie om elektrische stroom te induceren in het brein. Deze elektrische stroom kan neuronen depolariseren. Met rTMS wordt herhaaldelijk deze electromagnetische inductie aangebracht, hierdoor kan de prikkelbaarheid van de hersenen gestimuleerd of geremd worden, afhankelijk van de parameters van de stimulatie.

Ad b. Transcraniële directe currente stimulatie (tDCS) is een niet invasieve techniek voor corticale stimulatie waarbij gebruik gemaakt wordt van een zwakke constante stroom (tussen 0,5 en mA) door de cerebrale cortex via electrodes op het hoofd.

Ad c. Elektrische (corticale) stimulatie is invasief of niet-invasief, hierbij worden electrodes geplaatst, òf buiten het harde hersenvlies direct onder de hoofdhuid òf binnen het harde hersenvlies op de hersenen of op de hoofdhuid.

Ad d. Andere vormen van neuromodulatie, zoals Acoustic coordinated reset neuromodulation. Deze vorm van neuromodulatie betreft het aanbieden van kortdurende akoestische stimulaties.

Ad e. Cochleaire implantatie is een invasieve techniek. Een cochleair implantaat (CI) wordt direct onder de huid geïmplantatoerd en stimuleert de gehoorzenuw via in het slakkenhuis (cochlea) aangebrachte electrodes. Aangedane delen van het oor, zoals defecte haarcellen in het slakkenhuis, worden hierbij omzeild. Dit stelt doven en/of zeer ernstig slechthorenden weer in staat geluiden op te vangen. Tinnitus komt veel voor bij mensen met gehoorstoornissen.

2.5 Prevalentie

Tinnitus komt veel voor. Tussen 10 en 15% van de algemene bevolking heeft wel eens last van tinnitus. Bij 5% is het hinderlijk, en minder dan 1% heeft daardoor een slechte kwaliteit van leven².

In Nederland heeft ongeveer één miljoen mensen tinnitus, 10% heeft daar last van en bij enkel tienduizenden is dit dusdanig erg dat zij psychosociale problemen hebben⁵. De prevalentie is het hoogst tussen de 50 en 70 jaar; 12 % van de mannen ouder dan 65 en 7% van de vrouwen ouder dan 65 jaar⁴.

2.6 Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling

Voor chronische tinnitus bestaat geen standaard medische behandeling. De huidige

⁴ Dinces EA. Etiology and diagnosis of tinnitus. UptoDate 2014. Geraadpleegd in mei 2014 via <http://www.uptodate.com>.

⁵ KNO. Oorsuizen. Tinnitus. 2014. Geraadpleegd in mei 2014 via <http://www.kno.nl/index.php/patienten-informatie/oor/oorsuizen/>.

standaard of usual-care behandelingen bestaan dan ook veelal uit gefragmenteerde behandelingen⁶. Het feit dat er geen echte goede standaardbehandeling is maakt ook dat er diverse uiteenlopende behandelingen worden geprobeerd.

⁶ Cima RF, Maes IH, Joore MA, et al. Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1951-9.

3 Wanneer valt een behandeling onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?

3.1 Wat zijn de criteria?

Een interventie valt alleen onder de te verzekeren prestaties (basisverzekering) wanneer deze voldoet aan de volgende criteria:

Artikel 2.4, eerste lid van het Besluit Zorgverzekering bepaalt dat geneeskundige zorg onder meer zorg omvat zoals huisartsen, medisch specialisten, klinisch psychologen en verloskundigen plegen te bieden.

Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit Zorgverzekering beschrijft dat de inhoud en omvang van zorgvormen mede bepaald wordt door de stand der wetenschap en praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten. Zorginstituut Nederland volgt voor de beoordeling of een prestatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk de principes van Evidence Based Medicine. In het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk hebben we uiteengezet op welke wijze wordt getoetst of een prestatie voldoet aan dit criterium. De EBM-methode richt zich op het 'zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal'. In het rapport is ook uiteengezet dat de prestatie gelijkwaardig moet zijn, danwel een meerwaarde moet hebben ten opzichte van de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling. Onze vraagstelling luidt in dit kader:

Is directe of indirecte hersenstimulatie voor de behandeling van ernstige tinnitus zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk?

De stand van de wetenschap en praktijk vormt een van de belangrijkste criteria om voor vergoeding vanuit de basisverzekering (Zorgverzekeringswet) in aanmerking te komen. Dit rapport beperkt zich tot de beantwoording van deze vraag.

4 Onderzoek stand van de wetenschap en praktijk

4.1 Pico

4.1.1 *Vraagstelling*

Zorginstituut Nederland heeft een onafhankelijke onderzoeksgroep (ME-TA) gevraagd om de volgende probleemstellingen te beantwoorden:

1. Wat is de effectiviteit van directe of indirecte stimulatie van de hersenen als behandeling van patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking tot placebo, sham of gebruikelijke behandeling? De volgende interventies vormen het onderwerp van deze onderzoeksvraag:
 - a. Repetitive transcraniële magnetische stimulatie (rTMS)
 - b. Transcraniële directe currente stimulatie (tDCS)
 - c. Elektrische (corticale) stimulatie
 - d. Andere vormen van neuromodulatie (zoals acoustic coordinated reset modulation)
 - e. Cochleaire implantatie (incl. cochleaire elektrische stimulatie)
2. Wat is de plaats van directe en indirecte stimulatie van de hersenen gericht op de behandeling van (ernstige) tinnitus in nationale en internationale richtlijnen?

4.1.2 *Patiëntenpopulatie*

Het onderzoek beperkt zich tot patiënten met ernstige tinnitus (graad 4-5 volgens de Tinnitus Handicap Inventory of Tinnitus Questionnaire ≥ 47).

4.1.3 *Relevante uitkomstmaten en follow-up duur*

Kritische uitkomstmaten zijn:

- herstel of afname van tinnitus na minstens 1 jaar follow-up
- herstel van cognitieve functies, slaapstoornissen, angst en depressie na minstens 1 jaar follow-up
- tinnitus specifieke kwaliteit van leven na minstens 1 jaar follow-up

Belangrijke uitkomstmaten zijn:

- herstel of afname van tinnitus na < 1 jaar
- herstel van cognitieve functies, slaapstoornissen, angst en depressie na < 1 jaar
- de tinnitus-specifieke kwaliteit van leven na < 1 jaar
- bijwerkingen

4.1.4 *Relevante follow up duur*

Aangezien tinnitus een chronische aandoening is, is een follow-up van minimaal een jaar aan de orde voor de kritische uitkomstmaten.

4.1.5 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek is gewenst en haalbaar, blinding van patiënt en behandelaar is niet mogelijk maar van een effectbeoordelaar wel.

Voor vraag 1 zijn Health technology assessment reports, systematic reviews, randomised controlled trials, controlled clinical trials en vergelijkende cohortstudies geselecteerd die voldoen aan de PICO. Exclusie criteria: beschrijvende reviews, case series.

Voor vraag 2 is gezocht naar richtlijnen.

Voor de literatuursearch, de kwaliteit van de gevonden studies (EBRO en GRADE), en het gevonden bewijs, verwijzen we naar bijlage 1.

4.2 Resultaten van de vijf onderzochte interventies

4.2.1 *Repetitive transcraniële magnetische stimulatie (rTMS)*

De conclusies van rTMS zijn gebaseerd op 9 RCT's waarvan er 7 een onduidelijk risico op bias en twee een hoog risico op bias hadden. Opvallend was dat de toepassing van rTMS niet gestandaardiseerd is in de internationale literatuur. Het betrof veel kleine studies mediaan 48 (range 8 tot 192) en korte interventieduur. Er is geen informatie over follow up na een jaar. Bijwerkingen zijn niet systematisch gerapporteerd. Toename van tinnitus kon in een meta-analyse (4 studies) worden onderzocht, hierbij was er geen verschil tussen sham en rTMS. Van 3 studies is het mogelijk geweest een meta-analyse uit te voeren voor de Tinnitus Handicaps Inventory (THI). Er werd geen significant verschil gevonden na 4/6 weken en 6 maanden tussen rTMS en sham. Kwaliteit van leven is slechts in een studie gerapporteerd, er werd geen significant verschil gevonden tussen rTMS en sham.

Conclusies:

1. Er is bewijs van laag tot zeer laag niveau dat rTMS geen effect heeft op de tinnitusernst en het welzijn van patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking met sham behandeling (GRADE niveau laag tot zeer laag).
2. Er is bewijs van zeer laag niveau dat rTMS geen effect heeft op het welzijn van patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking tot shambehandeling (GRADE niveau laag tot zeer laag).
3. Er is bewijs van zeer laag niveau dat rTMS niet gepaard gaat met een toename van bijwerkingen bij patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking met shambehandeling (GRADE niveau laag tot zeer laag niveau).
4. Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden die rapporteren over het effect van rTMS op tinnitusernst, nevenwerkingen of levenskwaliteit na 1 jaar noch op cognitieve functies, slaapstoornissen of angst en depressie.

4.2.2 *Transcraniële directe currente stimulatie (tDCS)*

De conclusies van tDCS zijn gebaseerd op een systematische review waarin 3 gerandomiseerde cross over studies en 3 open-label studies zijn opgenomen en daarnaast één RCT (N=50). Deze laatste studie had een onduidelijk risico op bias door het ontbreken van informatie over de randomisering, blinding en intention to treat analyse. In deze studie werd wel gerapporteerd over de uitkomsten op de VAS schaal t.a.v. tinnitusluidheid en de tinnitushinder, zij rapporteerden een significante verbetering na behandeling met tDCS ten opzichte van sham, hoewel de resultaten per behandelgroep niet werden weergegeven. Er is geen follow up gerapporteerd. Er werd niet gerapporteerd over kwaliteit van leven, slaapstoornissen, cognitieve functie, psychiatrische comorbiditeit of bijwerkingen in de SR of de geïncludeerde RCT. De 3 gerandomiseerde studies in de SR rapporteerden waren aanvankelijk uitgesloten omdat ze niet rapporteerden over vergelijkingen tussen de behandelgroepen in de eerste fase. Twee van deze RCT's rapporteerden wel over het ontbreken van bijwerkingen. De derde RCT vond een beperkte toename van de tinnitus bij 4 van 20 patiënten.

Conclusies:

1. Er is bewijs van zeer laag niveau dat tDCS direct na de behandeling een significant effect heeft op de tinnitusernst bij patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking met sham behandeling. Het is niet duidelijk of dit een klinisch relevant effect is (GRADE niveau zeer laag).
2. Er is conflicterend bewijs van zeer laag niveau (cross over trial van slechte

kwaliteit) over het effect van tDCS op angst, depressie en toename van tinnitus onmiddellijk na de behandeling van patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking met sham behandeling (GRADE niveau zeer laag).

3. Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden die rapporteren over het effect van tDCS op tinnitusernst, angst of depressie of bijwerkingen na 1 jaar, noch op slaapstoornissen of cognitieve functie.

4.2.3 *Electrische (corticale) stimulatie*

De gevonden studies over elektrische corticale stimulatie bevatten zowel intracranieële als niet-intracranieële interventies. De invasieve studies (bijvoorbeeld die van De Ridder et al uit 2011) zijn echter niet geïnccludeerd, onder andere omdat er geen controlegroep was. De conclusies over elektrische (corticale) stimulatie zijn gebaseerd op 2 RCT's; één RCT had een onduidelijk risico op bias en één RCT had een hoog risico op bias vanwege pseudorandomisatie. De interventies in deze studies zijn transcranieel (Vanneste), of transcutaan (door/boven de huid, Kapkin), met behulp van uitwendige elektroden. Beide studies waren klein (totaal 125 patiënten) en heterogeen, een meta-analyse was niet mogelijk. Geen van de twee studies rapporteerde over kwaliteit van leven, slaapstoornissen, cognitieve functie, angst en depressie.

Conclusies:

1. Er is bewijs van zeer laag niveau dat elektrische (corticale) stimulatie geen effect heeft op de tinnitusernst in vergelijking met sham behandeling bij patiënten met ernstige tinnitus (GRADE niveau zeer laag).
2. Er is bewijs van zeer laag niveau dat elektrische (corticale) stimulatie gepaard gaat met minder toename van tinnitusklachten geeft in vergelijking met sham behandeling bij patiënten met ernstige tinnitus (GRADE niveau zeer laag).
3. Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden die rapporteren over het effect van elektrische corticale stimulatie op tinnitusernst of bijwerkingen na 1 jaar, of op kwaliteit van leven, slaapstoornissen, cognitieve functies of angst en depressie.
4. De onderzoeken die betrekking hadden op directe, intracranieële hersenstimulatie moesten worden geëxcludeerd uit de studie wegens onvoldoende bewijskracht.

4.2.4 *Andere vormen van neuromodulatie*

Geen enkele systematische review evalueerde andere vormen van neuromodulatie als behandeling van tinnitus. Er is een kleine RCT gevonden met een hoog risico op bias waar `acoustic coordinated reset neuromodulatie` in vergelijking met sham behandeling is onderzocht bij patiënten met chronische tonale subjectieve tinnitus (N is 63). Slechts een van de 5 groepen patiënten hadden ernstige tinnitus. Effecten op kwaliteit van leven, slaapstoornissen, cognitieve functie, angst en depressie werden niet gerapporteerd.

In de meest intensieve behandelgroep (dagelijkse stimulatie van 4 tot 6 uur) was er een significante verbetering op de VAS t.a.v. luidheid en hinder tijdens de behandeling van 12 weken. 4 weken na de behandeling was er nog wel een verschil tussen de interventie en controlegroep, maar geen significant verschil meer.

Conclusies:

1. Er is bewijs van zeer laag niveau dat Acoustic coordinated reset neuromodulatie na 12 weken een significant effect heeft op de tinnitusernst in vergelijking met shambehandeling bij patiënten met ernstige tinnitus, dit effect lijkt tijdelijk (GRADE niveau zeer laag).
2. Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden die rapporteren over het effect van acoustic coordinated reset neuromodulatie op tinnitusernst na 1

jaar, of op levenskwaliteit, slaapstoornissen, cognitieve functie, angst en depressie.

4.2.5 Cochleaire implantatie

Een oudere SR van lage kwaliteit onderzocht het effect van cochleaire implantatie op tinnitus. Daarna zijn er geen RCT's of observationele studies meer gevonden waarbij cochleaire implantatie vergeleken werd met een controlegroep waar geen CI werd geplaatst. Er is één studie gevonden waarbij CI werd vergeleken met auditieve elektrische stimulatie maar de patiënten met het CI hadden invaliderende tinnitus en waren bilateraal ernstig slechthorend i.t.t. de controle groep, deze patiënten hadden matige tinnitus met matig tot ernstig gehoorverlies. In de analyses is met deze verschillen geen rekening gehouden.

Conclusies:

1. Er is bewijs van zeer laag niveau dat cochleaire implantatie na 50 dagen geen effect heeft op de tinnitussterke, cognitieve distress, slaapstoornissen en emotionele distress in vergelijking met extra/tympanale elektrische stimulatie bij patiënten met ernstige tinnitus (GRADE niveau zeer laag).
2. Er is bewijs van zeer laag niveau dat cochleaire implantatie na 50 dagen niet gepaard gaat met een toename van bijwerkingen bij patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking met elektrische stimulatie (GRADE niveau laag tot zeer laag)
3. Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden die rapporteren over het effect van cochleaire implantatie op tinnitusernst, kwaliteit van leven, slaapstoornissen, cognitieve functies, angst, depressie en bijwerkingen bij patiënten met ernstige tinnitus.

4.3 Richtlijnen directe en indirecte hersenstimulatie

In totaal werden 90 referenties beoordeeld, 79 werden uitgesloten op titel en abstract. De 11 relevante referenties werden onderzocht maar moesten allemaal worden uitgesloten. Geen enkele nationale of internationale richtlijn bevat aanbevelingen over directe of indirecte hersenstimulatie als behandeling van tinnitus.

4.4 Standpunten internationale verzekeraars

Op 19-02-2014 is gezocht naar standpunten van verzekeraars ten aanzien van directe en indirecte hersenstimulatie bij Tinnitus. AETNA beschouwt transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) medisch noodzakelijk instrumentarium voor ernstige tinnitus. De overige verzekeraars beschouwen de diverse vormen van directe of indirecte hersenstimulatie als experimentele behandelingen en vergoeden deze niet (ANTEM (rTMS), Blue Cross (TMS, TENS) CIGNA (TMS), Premiera (directe corticale stimulatie, TMS, TENS), Regence Group, (craniale electrostimulatie, TMS)).

5 Bespreking

In 2007/2009 heeft het CVZ standpunten ingenomen over de stand van wetenschap en praktijk voor rTMS, elektrische (corticale) stimulatie en cochleaire implantatie als behandeling van tinnitus. Destijds waren al deze standpunten negatief, de interventies waren niet effectief voor de behandeling van tinnitus.

Ook nu bij deze update vinden we slechts kleine trials (RCT's) met onduidelijk risico op bias (onvoldoende rapportage methodologische kenmerken) of een hoog risico op bias. Het niveau van bewijskracht (GRADE) is laag tot zeer laag.

In een aanzienlijk deel van de studies is er geen duidelijke definitie van ernstige tinnitus gehanteerd of werden ook patiënten met matig ernstige tinnitus geïnccludeerd. Dit heeft aanleiding gegeven bij de GRADE beoordelingen tot 'downgraden' van de bewijskracht.

De meeste studies werden gevonden voor rTMS maar de onderzochte interventie is internationaal niet gestandaardiseerd wat betreft de positie van de spoel op het hoofd, rTMS parameters en de frequentie per week en duur van de interventie. Er is in studies met directe vergelijkingen geen eenduidig effect gevonden op tinnitussterkte of kwaliteit van leven maar zijn er ook geen aanwijzingen voor bijwerkingen gerapporteerd.

Alleen tDCS (de zeer intensieve behandelgroep) en acoustic coordinated reset neuromodulation hebben een effect op tinnitussterkte onmiddellijk na de behandeling (GRADE zeer laag niveau) maar het effect lijkt niet stabiel. Er zijn geen gegevens over de lange termijn follow up (1 jaar) en langer.

Er is wel in een redelijk aantal studies gekeken naar bijwerkingen als verergering van de tinnitus, verslechtering van het gehoor of epileptische insulten. De meeste interventies lijken wel veilig, maar voor tDCS zijn er aanwijzingen gevonden dat er bij een aantal patiënten sprake was van een toename van tinnitusklachten na behandeling.

Ernstige tinnitus is een chronische aandoening, een follow up duur van een jaar moet minimaal vereist worden. Er is geen enkele studie gevonden met een follow-up duur van een jaar of langer dan een jaar. De conclusie is dat er over de door het Zorginstituut vereiste kritische uitkomstmaten geen uitspraak gedaan kan worden.

Voor de behandeling van tinnitus met directe en indirecte vormen van hersenstimulatie is geen aanbeveling in een internationale richtlijn gevonden. Internationale verzekeraars vergoeden met één uitzondering (AETNA voor TENS behandeling) geen vormen van directe of indirecte hersenstimulatie. De argumentatie is dat deze interventies niet effectief zijn voor de behandeling van tinnitus. Dit sluit aan bij de bevindingen van deze update.

6 Consultatie

6.1 Inhoudelijke consultatie van partijen

Het conceptstandpunt en het achterliggende onderzoek zijn ter consultatie voorgelegd aan:

- Vereniging voor Keel-, Neus- en Oorkunde
- Nederlandse Vereniging voor Audiologie
- Federatie van Nederlandse Audiologische Centra FENAC
- Nederlands Tinnitusplatform
- Nederlandse Vereniging Voor Slechthorenden NVVS
- Nederlandse Patiënten Consumentenfederatie
- Vakvereniging Klinisch Fysisch Audiologen, ressorterend onder de NVKF

Wij hebben reacties ontvangen van de volgende partijen:

- De NVVS in samenwerking met de NVVS-Commissie Tinnitus en Hyperacusis.
- De FENAC heeft ons verzoek doorgestuurd naar de NVKF, van de NVKF is een reactie ontvangen.
- Nederlandse vereniging voor KNO

Alle partijen ondersteunen het belang van een gedegen inzicht in de effectiviteit van hersenstimulatie, bij de behandeling van tinnitus. Zowel de KNO artsen als de Klinisch Fysisch Audiologen geven aan dat zij de conclusie van het standpunt ten aanzien van TMS, tDCS en elektrische corticale stimulatie onderschrijven. De KNO artsen vereniging meldt dat er een multidisciplinaire werkgroep bezig is de 'Richtlijn Tinnitus' te formuleren en zal in deze richtlijn aandacht schenken aan interne en externe neurostimulatie als therapie. De KNO-vereniging stelt voor om het standpunt over neurostimulatie als therapie voor tinnitus te heroverwegen zodra er evidence based goede effectiviteit wordt gemeld. In dat geval zullen zij er bij monde van de Werkgroep tinnitus op terugkomen.

Zowel vanuit de NVVS als de KNO artsen en de klinisch fysisch audiologen wordt gereageerd op het standpunt cochleaire implantatie als behandeling van tinnitus. De NVVS verwijst naar abstracts en mondelinge presentaties tijdens het Tinnitus congres in Berlijn (21-24 mei 2014) en een uitnodiging voor een bijeenkomst georganiseerd door de Universiteit van Antwerpen: Nieuwe indicaties voor Cochleaire Implantatie (november 2013). Ook de KNO artsen geven aan dat zij een aantal belangrijke referenties missen over de effectiviteit van CI waar wel positieve resultaten te melden zijn en verwijzen daarbij naar de uitstekende resultaten (recent is 8 jaars follow up gepubliceerd) van CI bij tinnitus in de vorm van case series. Door te strikt vast te houden aan RCT's en principes van evidence based medicine gaat men voorbij aan de klinische ervaring dat CI in de overgrote meerderheid van de gevallen tinnitus onderdrukt, zoals dat onder andere door Van de Heyning et al en door Arts et al is beschreven.

Door de NVFK wordt ook verwezen naar de studie van Van Heyning et al uit 2008 die een positief effect laat zien van het effect van CI bij unilaterale doofheid waarbij tinnitus de indicatie is. Daarnaast geven zij aan dat er ook studies bekend zijn waarbij het effect niet positief was. Tevens geven zij aan dat er op dit moment in Maastricht een vergelijkbaar onderzoek loopt. Desondanks komen beide beroepsgroepen tot de conclusie dat op dit moment de eindconclusie t.a.v. CI bij tinnitus wel gerechtvaardigd is. Bij een vervolfbeoordeling zou voor CI breder naar de beschikbare literatuur gekeken moeten worden omdat RCT's met blinding voor

CI's niet mogelijk is. Tevens moet er duidelijk onderscheid gemaakt worden bij de beoordeling van de literatuur naar het doel van de CI: een CI voor verbetering van de spraakverstaanbaarheid bij ernstige slechthorendheid of een CI als TI (Tinnitus Instruments).

Het Zorginstituut Nederland onderschrijft de opmerking van de NVKF. Het heeft in het standpunt van 2009 onderscheid gemaakt naar drie groepen patiënten, dit onderscheid blijft bij de beoordeling van de literatuur relevant.

- Een groep waarbij alleen sprake is van tinnitus zonder dat er tevens sprake is van zeer ernstige tweezijdige perceptieve gehoorstoornissen of doofheid (1)
- Een groep waarbij sprake is van zeer ernstige tweezijdige perceptieve gehoorstoornissen of doofheid en waarbij tevens sprake is van tinnitus. Dit is de klassieke groep patiënten die in aanmerking komen voor een CI op basis van ernstige slechthorendheid of doofheid (2)
- Een groep met eenzijdige zeer ernstige perceptieve gehoorstoornissen of doofheid in combinatie met eenzijdige (ipsilaterale) tinnitus. (3)

In deze beoordeling is gekeken naar de literatuur waar CI is ingezet met de indicatie tinnitus. Er is niet gespecificeerd naar de mate van slechthorendheid. Een CI bij groep 2 is al verzekerde zorg. De primaire indicatie is bij deze groep patiënten ernstige slechthorendheid of doofheid. Het is bekend dat daarbij veel tinnitus voorkomt. Herstel van het gehoor vermindert in veel gevallen tevens de tinnitusklachten. Of behandeling van tinnitus met één cochleair implantaat bij eenzijdige doofheid of ernstige slechthorendheid effectief is kunnen we aan de hand van de gevonden literatuur niet zeggen. Een cochleair implantaat bij eenzijdige doofheid is nu geen verzekerde zorg.

Het Zorginstituut is nagegaan in hoeverre de door de NVVS toegezonden literatuur is meegewogen. De conclusie is dat er in een groot deel van de aangedragen literatuur alleen sprake is van abstracts of mondelinge presentaties (Smit, Arts, Viera en Olze). Deze zijn niet terug te vinden in Medline en daardoor niet meegenomen in het onderzoek. Op grond van abstracts of mondelinge presentaties is een beoordeling niet mogelijk. Bij de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk gaat het Zorginstituut uit van gepubliceerde literatuur in peer reviewed tijdschriften.

Het artikel van Punte is wel opgenomen in Medline en meegenomen in het onderzoek maar uitgesloten. Het betreft een meer fundamenteel onderzoek waarbij is gekeken of een volledige cochleaire stimulatie nodig is om effect te geven op een CI. Dit onderzoek past niet bij onze onderzoeksvraag.

Het artikel van Silchenko betreft een meer fundamenteel onderzoek waarbij onderzocht is of er veranderingen in het EEG aantoonbaar zijn na acoustic coordinated reset. Dit onderzoek past niet bij onze onderzoeksvraag.

De overige publicaties zijn opgenomen in een uitnodiging van de Universiteit van Antwerpen. Het betreft allemaal studies naar groep 3 indicaties, eenzijdige doofheid in combinatie met tinnitus. In ons onderzoek is vooraf geen selectie gemaakt naar patiëntengroep.

Als tweede punt stelt de NVVS de vraag of het voorgenomen standpunt betekent dat experimentele behandeling niet meer vergoed wordt. Ten aanzien van het tweede punt van de NVVS het volgende. Een experimentele behandeling kan inderdaad niet vergoed worden vanuit de Zvw. Indien een behandeling in het kader van onderzoek wordt toegepast dan dient de behandeling betaald te worden vanuit de Academische Component van Academische Ziekenhuizen of uit andere middelen maar niet vanuit de Zvw.

Door KNO vereniging is aangegeven dat het generiek kenmerken van het onderzoek als van lage tot zeer lage kwaliteit aanmatigend is, het is geen kwalitatief oordeel maar ten hoogste een oordeel over de gevoerde bewijskracht. Dat wordt in de eerste alinea door elkaar gehaald. Het Zorginstituut heeft deze zin in de samenvatting aangepast.

6.2 Advies van de Wetenschappelijke Adviesraad WAR

De volgende twee vragen zijn door het Zorginstituut voorgelegd voor advisering aan de WAR:

1. Bent u het eens met de beoordeling door het Zorginstituut dat geen van de onderzochte vormen van directe en indirecte hersenstimulatie effectief is bij tinnitus?

De WAR is het eens met de geformuleerde conclusie, geen van de onderzochte behandelvormen is effectief.

2. Door partijen wordt geclaimd dat een vergelijking met placebo of sham bij behandeling van tinnitus met een cochleair implantaat (CI) niet mogelijk is. We komen dan uit op een lager niveau van bewijs, zoals voor-na interventies of case series. Wat vindt u van deze claim? Welk niveau van bewijs moet minimaal haalbaar zijn?

Over de tweede vraag is uitgebreid gediscussieerd. De conclusie van de WAR is dat blinding van patiënt en onderzoeker bij CI's niet mogelijk is. Het aan- en uitzetten van de CI is een optie. Voor de patiënt is het effect van aan- uitzetten niet te blinderen. Het (rest)gehoor wordt namelijk door het implanteren van een CI vernietigd. Een lager niveau van bewijs door cross-over trials (binnen dezelfde patiënt), voor- na studies of case series is wel mogelijk. De WAR onderschrijft de reactie van de NVKF dat bij de beoordeling van de nieuwe studies goed gekeken moet worden bij welke van de bovengenoemde drie patiëntenpopulaties het onderzoek is uitgevoerd.

Het Zorginstituut neemt beide adviezen van de WAR over. In toekomstige beoordelingen zal het Zorginstituut onderscheid maken naar mogelijke effecten bij verschillende patiëntenpopulaties.

7 Conclusie

7.1 **Stand van wetenschap en praktijk**

Transcraniële magnetische stimulatie (rTMS), Transcraniële directe currente stimulatie (tDCS), elektrische (corticale) stimulatie en andere vormen van neuromodulatie (zoals acoustic coordinated reset modulation) en cochleaire implantatie als behandelmethoden voor ernstige tinnitus voldoen niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en vallen daarmee niet onder de te verzekeren zorg in het kader van de Zvw.

8 Consequenties

8.1 Vergoeding

Geen der onderzochte vormen van directe of indirecte hersenstimulatie kan worden vergoed uit de Zorgverzekeringswet. Indien een behandeling in het kader van onderzoek wordt toegepast dan dient de behandeling betaald te worden vanuit de Academische Component van Academische Ziekenhuizen of uit andere middelen. Ook vergoeding van dergelijke behandelingen in het buitenland kan niet plaatsvinden op grond van de Zvw

8.2 Kostenconsequentieraming

8.2.1 *Inleiding*

Nu vergoeding vanuit de Zvw niet mogelijk is, zullen er geen consequenties zijn voor het budgettaire kader. Onderstaand volgt een raming van de omvang van de kosten indien een of meer van de onderzochte interventies wel effectief zou zijn bevonden. Het volledige rapport van de kostenconsequentieraming (KCR) is op te vragen bij het Zorginstituut.

Aan de raming ligt een aantal aannames en schattingen ten grondslag:

- a. raming populatie huidige interventie en potentiële gebruikers nieuwe interventies;
- b. raming kosten huidige en nieuwe interventies;
- c. schatting mogelijke wisselwerking tussen nieuwe en huidige behandelmethodes.

8.2.2 *Resultaten kosten*

De gemiddelde kosten per cliënt verschillen sterk per type interventie. Bij de twee invasieve behandelingen (ECS en CI) zijn de kosten vanzelfsprekend het hoogst, respectievelijk €25.000 en €28.086. De gemiddelde kosten voor de non-invasieve behandelingen met tDCS en rTMS zijn echter relatief laag (€425 en €1.750 per cliënt per jaar). Voor de non-invasieve behandeling ACRM liggen de kosten per cliënt hoger in vergelijking met de twee andere non-invasieve behandelmethoden (€5.924).

8.2.3 *Wisselwerking*

Zorginstituut Nederland houdt, zover dat mogelijk is, rekening met de wisselwerking tussen verschillende interventies: gaat een nieuwe behandeling een andere behandeling vervangen (substitutie) of wordt een behandeling naast een bestaande behandeling ingezet (complementair). Ook een tussenvorm is denkbaar (combinatie). We laten daarom drie scenario's zien: 0% substitutie, 50% substitutie en 100% substitutie.

Voor de case van de tinnitus interventies zijn op dit moment weinig bestaande behandelingen beschikbaar waarmee een mogelijke wisselwerking zou kunnen optreden. De bestaande zorg bestaat voor een groot deel uit diagnostiek en gehooronderzoek (medisch specialistische diagnose en diagnose door het audiologisch centrum). Deze zorg gaat altijd vooraf aan eventuele behandelingen en komt er niet voor in de plaats. Behandelbare oorzaken van oorsuizen zoals een brughoektumor worden elders behandeld en gedeclareerd. Wisselwerking van de nieuwe behandelingen zou vooral kunnen optreden met tinnitusmaskeerders.

8.2.4 Resultaten KCR analyse

Met behulp van de populatie aantallen uit stap a, de kosten per interventie uit stap b en de wisselwerkingseffecten uit stap c zijn de gemiddelde jaarlijkse netto directe kosten berekend per interventie voor de drie opgestelde scenario's.

Netto directe kosten vijf interventies gezamenlijk

Tabel 9.1. Samenvattende tabel resultaten KCR interventies tinnitus

Interventie	Doelgroep	Scenario 1:	Scenario 2:	Scenario 3:
		0% substitutie	50% substitutie	100% substitutie
	Aantal cliënten	Directe kosten (netto)	Directe kosten (netto)	Directe kosten (netto)
rTMS	1.200	€ 2.100.000	€ 1.670.400	€ 1.240.800
tDCS	1.200	€ 510.000	€ 155.400	- €199.200 netto besparing
ECS	80	€ 2.000.000	€ 1.976.360	€ 1.952.720
ACRM	70	€ 414.680	€ 393.995	€ 373.310
CI	80	€ 2.246.880	€ 2.223.240	€ 2.199.600
Totaal	2.630	€ 7.271.560	€ 6.419.395	€ 5.567.230

Bron: Zorginstituut Nederland 2014

Indien een of meer van de onderzochte interventies wel als effectief was gekwalificeerd, zou dit een budgetimpact hebben variërend van € 155.400 (voor tDCS⁷, de interventie met de laagste budgetimpact) tot € 7,27 mln voor alle vijf de interventies gezamenlijk en indien er geen substitutie zou plaatsvinden met andere interventies. Zoals gezegd is 100% substitutie geen reële optie.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

⁷ Bij 100% substitutie met bestaande zorg zou met deze interventie zelfs een besparing gerealiseerd worden van €199.200, maar dit beschouwen we als een zeer onrealistisch scenario.

9 Literatuurlijst

1. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. Lancet 2013;382:1600-7.
2. Kreuzer PM, Vielsmeier V, Langguth B. Chronic tinnitus: an interdisciplinary challenge. Dtsch Arztebl Int 2013;110:278-84.
3. Boyen K. Tinnitus. An MRI study on brain mechanisms. Groningen, 2013. [Dissertation]
4. Dinces EA. Etiology and diagnosis of tinnitus. UptoDate 2014. Geraadpleegd in mei 2014 via <http://www.uptodate.com>.
5. KNO. Oorsuizen. Tinnitus. 2014. Geraadpleegd in mei 2014 via <http://www.kno.nl/index.php/patienten-informatie/oor/oorsuizen/>.
6. Cima RF, Maes IH, Joore MA, et al. Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial. Lancet 2012;379:1951-9.

Bijlage 1. Onderzoek ME-TA

Bijlage 1



EFFECTIVITEIT VAN DIRECTE OF INDIRECTE HERSENSTIMULATIE ALS BEHANDELING VAN (ERNSTIGE) TINNITUS

RAPPORT VOOR COLLEGE VOOR ZORGVERZEKERINGEN

Auteurs: Joan Vlayen, Llenalia Garcia-Fernandez, Johan H.M. Frijns, Erwin L.J. George,
Ann Van den Bruel

Datum: 29 november 2013

NARCIS onderzoeksnummer: OND1354748

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

Inhoudstafel

1	SAMENVATTING	6
1.1	INLEIDING	6
1.2	METHODOLOGIE	6
1.3	RESULTATEN	7
1.4	CONCLUSIES	8
2	SUMMARY	9
2.1	INTRODUCTION.....	9
2.2	METHODOLOGY	9
2.3	RESULTS.....	10
2.4	CONCLUSIONS	11
3	INLEIDING	12
4	METHODOLOGIE.....	13
4.1	UITWERKING PICO	13
4.2	ZOEKSTRATEGIE	14
4.3	SELECTIE	14
4.4	BEOORDELING VAN DE METHODOLOGISCHE KWALITEIT	14
4.5	DATA-EXTRACTIE	15
4.6	META-ANALYSE.....	15
4.7	TOEKENNEN VAN NIVEAU VAN BEWIJS.....	15
4.8	RICHTLIJNEN	18
5	LITERATUUROVERZICHT	20
5.1	RESULTATEN LITERATUUR ZOEKTOCHT	20
	5.1.1 Systematische reviews en RCT's.....	20
	5.1.2 Vergelijkende (niet-gerandomiseerde) studies	21
5.2	LITERATUURBESPREKING	22
	5.2.1 Transcraniële magnetische stimulatie	22
	A) Herstel / afname van tinnitus.....	24

B) Nevenwerkingen.....	25
C) Levenskwaliteit	26
5.2.2 Transcraniële directe currente stimulatie.....	27
A) Herstel / afname van tinnitus.....	28
B) Angst en depressie.....	29
C) Nevenwerkingen.....	29
5.2.3 Elektrische (corticale) stimulatie	29
A) Herstel / afname van tinnitus.....	30
B) Nevenwerkingen.....	31
5.2.4 Andere vormen van neuromodulatie	31
A) Herstel / afname van tinnitus.....	32
B) Nevenwerkingen.....	32
5.2.5 Cochleaire implantatie.....	33
C) Herstel / afname van tinnitus.....	34
D) Cognitieve functie.....	34
E) Slaapstoornissen.....	34
F) Psychiatrische comorbiditeit	34
G) Nevenwerkingen.....	35
6 BESTAANDE RICHTLIJNEN	35
7 DISCUSSIE	36
8 ALGEMENE CONCLUSIES	38
9 APPENDICES	39
APPENDIX 1. ZOEKSTRATEGIEËN	39
APPENDIX 2. LIJST MET GEËXCLUDEERDE STUDIES	48
APPENDIX 3. LIJST MET GEËXCLUDEERDE RICHTLIJNEN	63
APPENDIX 4. KWALITEITSBEOORDELINGEN	64
APPENDIX 5. GRADE PROFIELEN.....	70
APPENDIX 6. EVIDENCE TABLES.....	86
10 REFERENTIES	105

Afkortingen

95%BI	95% betrouwbaarheidsinterval
95%CI	95% confidence interval
AES	Auditory electrical stimulation
BDI	Beck Depression Inventory
CoI	Conflict of interest
CR	Coordinated reset
EEG	Electro-encephalogram
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
Hz	Herz
ITT	Intention to treat
MD	Mean difference
MID	Minimally important difference
MT	Motor threshold
NRS	Numeric rating scale
NVVS	Nederlandse Vereniging voor Slechthorenden
OR	Odds ratio
RCT	Randomized controlled trial
RMT	Resting motor threshold
RR	Relative risk
rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation
SAC	Secondary auditory cortex
SD	Standard deviation
SR	Systematic review
TAC	Temporoparietal association cortex
tACS	Transcranial alternating current stimulation

tDCS	Transcranial direct current stimulation
TENS	Transcutaneous electrical nerve stimulation
THI	Tinnitus Handicap Inventory
TMR	Tinnitus Magnitude Rating
TQ	Tinnitus Questionnaire
VAS	Visual Analogue Scale
WM	Weighted mean

1 SAMENVATTING

1.1 INLEIDING

Tinnitus is de perceptie van geluid, in het oor of in het hoofd, in de afwezigheid van een externe aanwijsbare bron. Tinnitus komt veel voor bij slechthorenden (ca. 60%), maar ook normaalhorenden kunnen tinnitus ervaren. Tinnitus kent daarnaast heel wat gerelateerde klachten, die kunnen variëren van slaapstoornissen tot stoornissen in het cognitief functioneren, of psychiatrische stoornissen, zoals depressie of stemmingsstoornissen.

In de periode 2007-2010 heeft CVZ standpunten uitgebracht over meerdere behandelingen bij tinnitus waarbij gebruik gemaakt werd van directe of indirecte stimulatie van de hersenen. Destijds voldeed geen van de behandelingen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Het CVZ heeft nu aan een onafhankelijke onderzoeksgroep (ME-TA) de opdracht gegeven om de volgende probleemstellingen te beantwoorden:

1. Wat is de effectiviteit van directe of indirecte stimulatie van de hersenen als behandeling van patiënten met ernstige tinnitus? De volgende interventies vormen het onderwerp van deze onderzoeksvraag:
 - a. Transcraniële magnetische stimulatie
 - b. Transcraniële directe currente stimulatie
 - c. Elektrische (corticale) stimulatie
 - d. Andere vormen van neuromodulatie (zoals acoustic coordinated reset modulation, TENS, etc.)
 - e. Cochleaire implantatie (incl. cochleaire elektrische stimulatie)
2. Wat is de plaats van directe en indirecte stimulatie van de hersenen gericht op de behandeling van (ernstige) tinnitus in nationale en internationale richtlijnen?

1.2 METHODOLOGIE

Een systematisch literatuuronderzoek werd gedaan naar studies over het effect van directe en indirecte hersenstimulatie op de volgende kritische uitkomstmaten: herstel of afname van tinnitus na minstens 1 jaar follow-up; herstel van cognitieve functies, slaapstoornissen, angst en depressie na minstens 1 jaar follow-up; en de tinnitus-specifieke kwaliteit van leven na minstens 1 jaar follow-up. Belangrijke uitkomstmaten waren: herstel of afname van tinnitus na < 1 jaar follow-up; herstel van cognitieve functies, slaapstoornissen, angst en depressie na < 1 jaar follow-up; de tinnitus-specifieke kwaliteit van leven na < 1 jaar follow-up; en nevenwerkingen. Het onderzoek werd beperkt tot patiënten met ernstige tinnitus (graad 4-5 volgens de Tinnitus Handicap Inventory of Tinnitus Questionnaire ≥ 47).

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 en andere vergelijkende studies. 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 directe en indirecte hersenstimulatie voor ernstige tinnitus 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 het volgende bewijsmateriaal:

- 1) Transcraniële magnetische stimulatie: 6 systematische reviews waarin 5 relevante RCT's, en 4 aanvullende RCT's;
- 2) Transcraniële directe currente stimulatie: 1 systematische review (waarin 3 cross-over trials), en 1 aanvullende RCT;
- 3) Elektrische (corticale) stimulatie: 2 RCT's;
- 4) Acoustic coordinated reset neuromodulation: 1 RCT;
- 5) Cochleaire implantatie: 1 systematische review en 1 vergelijkende observationele studie.

De RCT's waren hoofdzakelijk klein van omvang (range 8 – 93) en hadden hetzij een onduidelijk risico op bias (door onvoldoende rapportering van methodologische kenmerken), hetzij een hoog risico op bias. Het niveau van bewijskracht is dan ook laag tot zeer laag.

Er werd bewijs van laag tot zeer laag niveau gevonden dat transcraniële magnetische stimulatie geen effect heeft op de tinnitusernst en het welzijn van patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking met sham behandeling, en niet gepaard gaat met een toename van nevenwerkingen. Er bestaan echter geen gerandomiseerde studies die rapporteren over het effect van transcraniële magnetische stimulatie op tinnitusernst, nevenwerkingen of levenskwaliteit na 1 jaar, noch op cognitieve functie, slaapstoornissen, of angst en depressie.

Er werd bewijs van zeer laag niveau gevonden dat transcraniële directe currente stimulatie een significant effect heeft op de tinnitusernst onmiddellijk na de behandeling van patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking met sham behandeling, maar het is onduidelijk of dit effect klinisch relevant is. Er werd ook conflicterend bewijs van zeer laag niveau (cross-over trials van slechte kwaliteit) gevonden over het effect van transcraniële directe currente stimulatie op angst, depressie en toename van tinnitus onmiddellijk na de behandeling van

patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking met sham behandeling. Er bestaan echter geen gerandomiseerde studies die rapporteren over het effect van transcraaniële directe currente stimulatie op tinnitusernst, angst, depressie of nevenwerkingen na 1 jaar, noch op levenskwaliteit, slaapstoornissen of cognitieve functie.

Er werd bewijs van zeer laag niveau gevonden dat elektrische (corticale) stimulatie geen effect heeft op de tinnitusernst en gepaard gaat met minder toename van tinnitusklachten in vergelijking met sham behandeling bij patiënten met ernstige tinnitus. Er bestaan echter geen gerandomiseerde studies die rapporteren over het effect van elektrische corticale stimulatie op tinnitusernst of nevenwerkingen na 1 jaar, of op levenskwaliteit, slaapstoornissen, cognitieve functie, angst en depressie.

Er werd bewijs van zeer laag niveau gevonden dat *acoustic coordinated reset neuromodulation* na 12 weken een significant effect heeft op de tinnitusernst in vergelijking met sham behandeling bij patiënten met ernstige tinnitus, maar het effect lijkt tijdelijk. Er bestaan echter geen gerandomiseerde studies die rapporteren over het effect van *acoustic coordinated reset neuromodulation* op tinnitusernst na 1 jaar, of op levenskwaliteit, slaapstoornissen, cognitieve functie, angst en depressie.

Er werd bewijs van zeer laag niveau gevonden dat cochleaire implantatie na 50 dagen geen effect heeft op de tinnitussterkte, cognitieve distress, slaapstoornissen en emotionele distress, en niet gepaard gaat met een toename van nevenwerkingen in vergelijking met extra-tympanale elektrische stimulatie bij patiënten met ernstige tinnitus. Er bestaan echter geen gerandomiseerde studies die rapporteren over het effect van cochleaire implantatie op tinnitusernst, levenskwaliteit, slaapstoornissen, cognitieve functie, angst, depressie en nevenwerkingen in patiënten met ernstige tinnitus.

Geen enkele nationale of internationale richtlijn bevat aanbevelingen over directe of indirecte hersenstimulatie als behandeling van ernstige tinnitus.

1.4 CONCLUSIES

- De beschikbare literatuur over de effectiviteit van rTMS, tDCS, elektrische (corticale) stimulatie, neuromodulatie en cochleaire implantatie bij de behandeling van tinnitusklachten is van lage tot zeer lage kwaliteit.
- Lange termijn resultaten (tot 1 jaar na behandeling) zijn niet beschikbaar. Over het effect op de kritische uitkomstmaten kan dan ook geen uitspraak gedaan worden.
- Enkel tDCS en *acoustic coordinated reset neuromodulation* hebben een effect op tinnitussterkte, dat echter niet stabiel lijkt op de lange termijn. De meeste bestudeerde interventies lijken veilig te zijn, hoewel er voor tDCS geen eenduidig effect gevonden werd op toename van tinnitusklachten na behandeling.
- Er bestaan geen nationale of internationale richtlijnen over rTMS, tDCS, elektrische (corticale) stimulatie, neuromodulatie en cochleaire implantatie als behandeling van (ernstige) tinnitus.

2 SUMMARY

2.1 INTRODUCTION

Tinnitus is the perception of sound in the ear or the head, in the absence of an external identifiable source. Tinnitus is common in people with hearing loss (approximately 60%), but also in people with normal hearing levels. Tinnitus is associated with several other symptoms, varying from sleeping disorders to cognitive dysfunction or psychiatric disorders such as depression or mood disorders.

In the period from 2007 to 2010, CVZ has published several statements about various treatments for tinnitus that use direct or indirect stimulation of the brain. At that time, none of the treatments was up to standard scientifically and clinically.

CVZ has now commissioned an independent research group (ME-TA) to answer the following research questions:

1. What is the efficacy of direct or indirect stimulation of the brain for treating patients with severe tinnitus? The following interventions were included:
 - a. Transcranial magnetic stimulation
 - b. Transcranial direct current stimulation
 - c. Electric (cortical) stimulation
 - d. Other forms of neuromodulation (such as acoustic coordinated reset modulation, TENS, etc.)
 - e. Cochlear implants (including cochlear electric stimulation)
2. What is the role of direct and indirect stimulation of the brain for treating (severe) tinnitus in national and international guidelines?

2.2 METHODOLOGY

A systematic review of all studies on the effect of direct and indirect stimulation of the brain was conducted for the following critical outcomes: recovery or decrease of tinnitus after at least 1 year of follow-up; recovery of cognitive function, sleeping disorder, anxiety and depression after at least 1 year of follow-up; and tinnitus-specific quality of life after at least 1 year of clinical follow-up. Important outcomes included: recovery or decrease of tinnitus after less than 1 year of follow-up; recovery of cognitive function, sleeping disorder, anxiety or depression after less than 1 year of follow-up; tinnitus-specific quality of life after less than 1 year of follow-up; and adverse effects. The study was restricted to patients suffering from severe tinnitus (grade 4-5 on the Tinnitus Handicap Inventory or a score of 47 or more on the Tinnitus Questionnaire).

Literature was searched in the main medical databases (Medline, Embase, Cochrane Library). Studies were subsequently selected by two independent researchers based on a priori criteria. Validity of the selected studies was assessed by two independent researchers using the AMSTAR checklist for systematic reviews and the Cochrane Risk of Bias tool for RCTs and other controlled studies. All relevant data were extracted and summarised in evidence tables. Where possible, meta-analyses were conducted using ReviewManager v5.2. A level of evidence was assigned based on the EBRO handbook and GRADE.

Finally, we searched for existing guidelines on the use of direct and indirect stimulation of the brain for severe tinnitus in the following databases: Medline, National Guideline Clearinghouse and Guidelines International Network. In addition, we searched the websites of guideline developers and scientific and professional organisations.

2.3 RESULTS

The literature search yielded the following evidence:

- 1) Transcranial magnetic stimulation: 6 systematic reviews including 5 relevant RCTs, and 4 additional RCTs;
- 2) Transcranial direct current stimulation: 1 systematic review (including 3 cross-over trials), and 1 additional RCT;
- 3) Elektric (cortical) stimulation: 2 RCTs;
- 4) Acoustic coordinated reset neuromodulation: 1 RCT;
- 5) Cochlear implants: 1 systematic review and 1 additional observational study.

The RCTs were generally small (range 8 – 93) and had an unclear risk of bias (caused by insufficient reporting of methodological characteristics), or a high risk of bias. The level of evidence is therefore low to very low.

There is low to very low level of evidence that transcranial magnetic stimulation has no effect on tinnitus severity or patient wellbeing, in patients with severe tinnitus and compared to sham stimulation. No adverse effects were found. There is no evidence from randomised controlled trials on the effect on tinnitus severity or adverse effects after 1 year of follow-up, nor on quality of life, cognitive function, sleeping disorders, anxiety or depression.

Very low level of evidence was found that indicates that transcranial direct current stimulation has a significant effect on tinnitus severity in patients with severe tinnitus immediately after treatment, compared with sham stimulation, although it is unclear whether this effect is clinically relevant. Conflicting evidence of very low level of evidence was found for the effect of transcranial direct current stimulation on anxiety, depression and tinnitus worsening immediately after treatment of patients with severe tinnitus, compared with sham stimulation. No randomised controlled trials were identified on the effect of transcranial direct current stimulation on tinnitus severity, anxiety, depression or adverse effects after 1 year, nor on quality of life, sleeping disorders or cognitive function.

Very low level of evidence was found that electric (cortical) stimulation has no effect on tinnitus severity and is associated with a smaller decrease of tinnitus complaints compared to sham treatment in patients with severe tinnitus. No randomised controlled trials were identified that report on the effect of electric cortical stimulation on tinnitus severity or adverse effects after 1 year, nor on quality of life, sleeping disorders, cognitive function, anxiety or depression.

Very low level of evidence was found that acoustic coordinated reset neuromodulation has a significant effect at 12 weeks on tinnitus severity compared to sham treatment in patients with severe tinnitus, although the effect appears temporary. No randomised controlled trials were identified on the effect of acoustic coordinated reset neuromodulation on tinnitus severity at 1-year follow-up, nor on quality of life, sleeping disorders, cognitive function, anxiety or depression.

Very low level of evidence was found that after 50 days, cochlear implants have no effect on tinnitus severity, cognitive distress, sleeping disorders or emotional distress, and do not cause more adverse effects than extra-tympanic electric stimulation in patients with severe tinnitus. No randomised controlled trials were found on the effect of cochlear implants on tinnitus severity, quality of life, sleeping disorders, cognitive function, anxiety, depression or adverse effects in patients with severe tinnitus.

No national or international guidelines include guidance on direct or indirect stimulation of the brain for the treatment of tinnitus.

2.4 CONCLUSIONS

- The available literature on the efficacy of rTMS, tDCS, electric (cortical) stimulation, neuromodulation and cochlear implants for the treatment of tinnitus is of low to very low quality.
- Long-term results (1 year after treatment) are not available. As such, it is not possible to draw any conclusions on the critical outcomes.
- Only tDCS and acoustic coordinated reset neuromodulation have an effect on tinnitus severity, although this does not appear to be stable in the long term. Most interventions appear to be safe, although for tDCS no clear effect was found on worsening of tinnitus after treatment.
- There are no national or international guidelines on rTMS, tDCS, electric (cortical) stimulation, neuromodulation and cochlear implants for the treatment of (severe) tinnitus.

3 INLEIDING

Tinnitus is de perceptie van geluid, in het oor of in het hoofd, in de afwezigheid van een externe aanwijsbare bron. Tinnitus komt veel voor bij slechthorenden (ca. 60%), maar ook normaalhorenden kunnen tinnitus ervaren. Tinnitus kent daarnaast heel wat gerelateerde klachten, die kunnen variëren van slaapstoornissen tot stoornissen in het cognitief functioneren, of psychiatrische stoornissen, zoals depressie of stemmingsstoornissen.

De aanleiding voor dit onderzoek is een geschil over de vergoeding in het buitenland van de behandeling van tinnitus met transcraniële magnetische stimulatie (rTMS). In de periode 2007-2010 heeft CVZ standpunten uitgebracht over meerdere behandelingen bij tinnitus waarbij gebruik gemaakt werd van directe of indirecte stimulatie van de hersenen¹⁻⁴. Destijds voldeed geen van de behandelingen aan de stand van de wetenschap en praktijk. De standpunten uit 2007 en 2009 kunnen echter niet meer gebruikt worden voor advisering, en dienen geactualiseerd te worden aan de huidige stand van de wetenschap en praktijk.

Op basis van het onderzoeksrapport wil CVZ haar eerdere standpunten updaten en zo nodig uitbreiden met standpunten op basis van nieuw verschenen internationale literatuur. Het onderzoek moet zich richten op vormen van directe en indirecte stimulatie van de hersenen gericht op de behandeling van (ernstige) tinnitus. Voorbeelden hiervan zijn neuromodulatie, rTMS, elektrische corticale stimulatie en Transcraniale Direct Current Stimulation (tDCS). Ook het standpunt t.a.v. cochleaire implantatie als behandeling van tinnitus uit 2010 wordt in dit onderzoek meegenomen¹.

De volgende onderzoeksvragen zullen beantwoord worden:

1. Wat is de effectiviteit van directe of indirecte stimulatie van de hersenen als behandeling van patiënten met ernstige tinnitus? De volgende interventies vormen het onderwerp van deze onderzoeksvraag:
 - a. Transcraniële magnetische stimulatie
 - b. Transcraniële directe currente stimulatie
 - c. Elektrische (corticale) stimulatie
 - d. Andere vormen van neuromodulatie (zoals acoustic coordinated reset modulation, TENS, etc.)
 - e. Cochleaire implantatie (incl. cochleaire elektrische stimulatie)
2. Wat is de plaats van directe en indirecte stimulatie van de hersenen gericht op de behandeling van (ernstige) tinnitus in nationale en internationale richtlijnen?

4 METHODOLOGIE

4.1 UITWERKING PICO

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

Tabel 1. PICOS schema directe en indirecte stimulatie van de hersenen als behandeling van patiënten met ernstige tinnitus.

P = population	Patiënten met ernstige tinnitus (graad 4-5 volgens de Tinnitus Handicap Inventory of Tinnitus Questionnaire ≥ 47) ⁵
I = intervention	Transcraniële magnetische stimulatie; Elektrische corticale stimulatie; Transcranial direct current stimulation; Andere vormen van neuromodulatie; Cochleaire implantatie
C = comparator	Placebo, sham of gebruikelijk zorg
O = outcomes*	<p>Kritische uitkomstmaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herstel of afname van tinnitus na minstens 1 jaar follow-up • Herstel van cognitieve functies, slaapstoornissen, angst, depressie na minstens 1 jaar follow-up • Tinnitus-specifieke kwaliteit van leven na minstens 1 jaar follow-up <p>Belangrijke uitkomstmaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herstel of afname van tinnitus na < 1 jaar follow-up • Herstel van cognitieve functies, slaapstoornissen, angst, depressie na < 1 jaar follow-up • Tinnitus-specifieke kwaliteit van leven na < 1 jaar follow-up • Nevenwerkingen: sedatie, chirurgische complicaties, toename van tinnitus
S = study designs	<p><u>Vraag 1</u>: Health technology assessment reports, systematic reviews, randomised controlled trials, controlled clinical trials en vergelijkende cohort studies</p> <p><u>Vraag 2</u>: Richtlijnen</p>

* Gezien tinnitus een chronische en subjectieve aandoening is, zijn uitkomsten op middellange en lange termijn belangrijk. Een follow-up van minstens 1 jaar wordt daarom als kritisch beschouwd.

4.2 ZOEKSTRATEGIE

De volgende elektronische databanken werden doorzocht:

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

De zoekstrategie werd systematisch opgebouwd, gebruikmakend van de termen uit het PICOS schema. Voor de zoektocht in Medline en Embase werden specifieke zoekfilters voor systematische reviews en RCT's gebruikt. Indien voor een bepaalde interventie geen RCT's beschikbaar waren, werd gezocht naar gecontroleerde studies of vergelijkende cohort studies, en werd er geen zoekfilter gebruikt om de zoektocht zo sensitief mogelijk te maken. Er werd geen tijdslijmiet gehanteerd.

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

De zoektocht werd uitgevoerd op 16 oktober 2013 voor systematische reviews en RCT's en op 17 oktober 2013 voor gecontroleerde studies en vergelijkende cohort studies.

4.3 SELECTIE

De selectie werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers, volgens inclusiecriteria die in het PICOS schema zijn genoemd. Enkel studies in het Engels, Nederlands of Frans werden geselecteerd. Cross-over trials werden uitgesloten, tenzij er een directe vergelijking tussen de behandelgroepen werd gerapporteerd voor de eerste fase van de trial.

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 of een expert 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 en andere vergelijkende studies: Risk of Bias Tool van de Cochrane Collaboration
- Cohort studies: EBRO-formulier (<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/G-Literatuurbeoordelings-formulieren/>)

Discordante scores werden opgelost door discussie. Indien de twee onderzoekers geen consensus konden bereiken, gaf de mening van een derde onderzoeker of een expert 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. Resultaten van andere uitkomstmaten werden ter informatie toegevoegd.

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 rTMS versus sham voor het effect op de THI na 4-6 weken en na 6 maanden, en het effect op nevenwerkingen. De meta-analyses werden uitgevoerd met ReviewManager v5.2 (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 interventies was een meta-analyse niet mogelijk (slechts 1 geïnccludeerde studie per interventie).

Indien niet gerapporteerd, en indien voldoende gegevens beschikbaar waren, werden relatieve risico's, gemiddelde verschillen en 95% betrouwbaarheidsintervallen berekend in ReviewManager v5.2.

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. 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).

Tabel 2. Niveau van bewijs 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 opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
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 (-1) bij ernstige (-2) bij zeer ernstige beperking	<ul style="list-style-type: none"> • Onvoldoende zekerheid over blindering bij toewijzing van interventie, blindering van patiënten, behandelaars en effectbeoordelaars • Grote mate van uitval (bijv. >20%) • Afwijken van 'intention to treat' - principe • 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 inconsistente	<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 <p>Voorbeeld: beperkt aantal onderzoeken ten gunste van interventie die allemaal gesponsord zijn door de industrie</p>
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

	<p>consistent bewijs van ≥ 2 observationele onderzoeken zonder plausibele confounders (+1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Z��er 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 gradi�ent	<ul style="list-style-type: none"> • Aanwezig (+1)
Plausibele confounding	<ul style="list-style-type: none"> • Confounder: factor gerelateerd aan te onderzoeken risicofactor �en 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 verminderd hebben (+1)

Voor de gekozen uitkomstmaten werd het klinisch relevante verschil bepaald op basis van gegevens uit de literatuur en advies van experts:

- THI: 6-7 punten ⁶
- TQ: 5 punten ⁷
- Tinnitus Functional Index: 13 punten ⁸
- Voor de overige uitkomstmaten was geen 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 of een expert 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 directe en indirecte stimulatie van de hersenen voor (ernstige) tinnitus 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 (<http://www.kno.nl/>, <http://www.Ned-ver-audiologie.nl/>, <http://www.asha.org/>, <http://www.audiology.org/>, <http://www.ata.org/>). Ook de websites van Artsennet (<http://www.artsennet.nl/>) en de NVVS (<http://www.nvvs.nl/>) werden doorzocht.

De zoekstrategieën werden systematisch opgebouwd, afgeleid van de eerder genoemde zoekstrategieën (zie appendix 1). De zoektocht werd uitgevoerd op 16 oktober 2013.

Twee reviewers selecteerden de richtlijnen en beoordeelden ze met het AGREE II instrument (www.agreecollaboration.org). Als de twee onderzoekers niet tot een consensus konden komen gaf de mening van een derde onderzoeker of een expert de doorslag.

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

5.1.1 SYSTEMATISCHE REVIEWS EN RCT'S

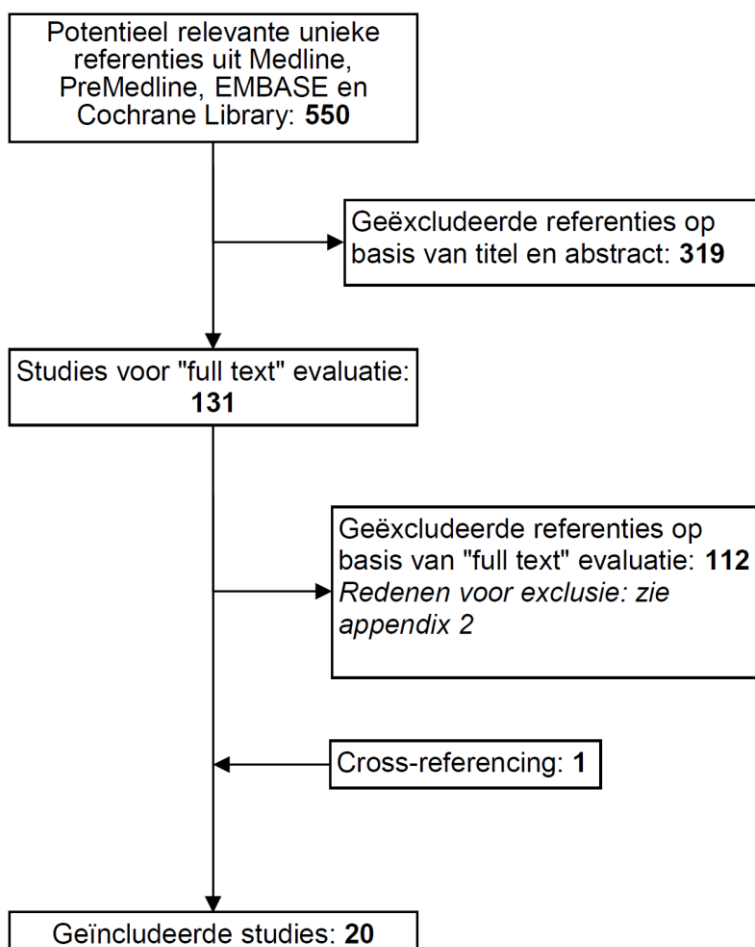
De zoektocht naar systematische reviews en RCT's leverde een totaal van 916 referenties op. Na exclusie van 317 dubbels en 49 referenties in een uitgesloten taal bleven er 550 unieke referenties over die in aanmerking kwamen voor selectie (Figuur 1). Op basis van titel en abstract werden 319 referenties uitgesloten.

De overige 131 referenties werden in een tweede ronde op basis van de volledige tekst beoordeeld. Hiervan werden 112 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.

Er werd nog 1 extra artikel geïncorporeerd na doorzoeken van de referentielijsten van geselecteerde artikelen.

De 20 geïncorporeerde referenties omvatten 7 systematische reviews⁹⁻¹⁵ en 12 gerandomiseerde studies gerapporteerd in 13 artikelen¹⁶⁻²⁸.

Figuur 1. Selectieresultaten systematische reviews en RCT's.



5.1.2 VERGELIJKENDE (NIET-GERANDOMISEERDE) STUDIES

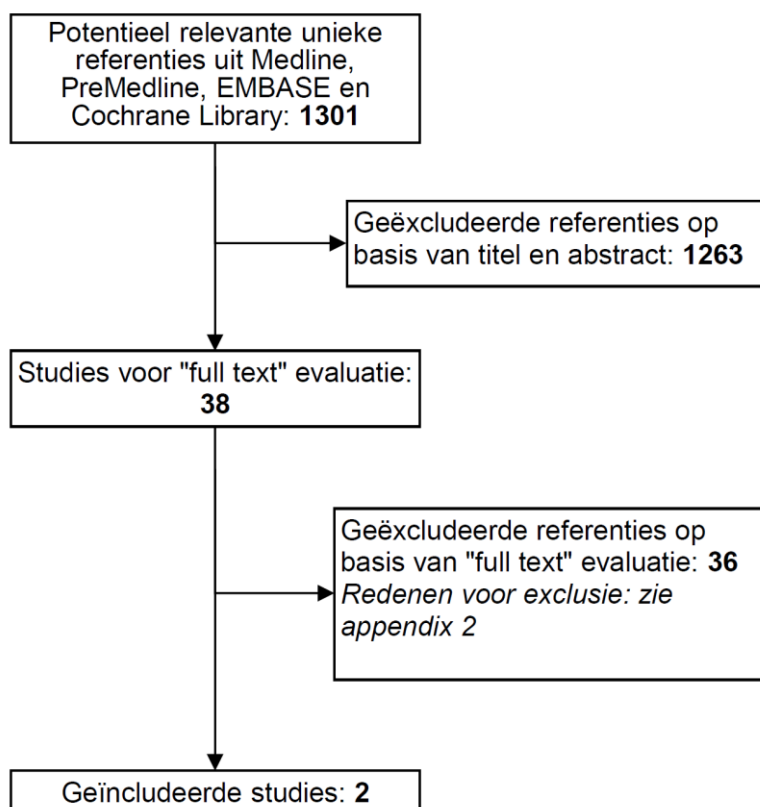
In de afwezigheid van gerandomiseerde studies werd voor cochleaire implantatie een bijkomende zoektocht gedaan naar gecontroleerde studies en vergelijkende cohort studies. Deze leverde een totaal van 1779 referenties op. Na exclusie van 344 dubbels en 134 referenties in een uitgesloten taal bleven er 1301 unieke referenties over die in aanmerking kwamen voor selectie (De 2 geïnccludeerde referenties omvatten 1 systematische review²⁹ en 1 gecontroleerde studie³⁰).

Figuur 2). Op basis van titel en abstract werden 1263 referenties uitgesloten.

De overige 38 referenties werden in een tweede ronde op basis van de volledige tekst beoordeeld. Hiervan werden 36 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.

De 2 geïnccludeerde referenties omvatten 1 systematische review²⁹ en 1 gecontroleerde studie³⁰.

Figuur 2. Selectieresultaten gecontroleerde studies en vergelijkende cohort studies.



5.2 LITERATUURBESPREKING

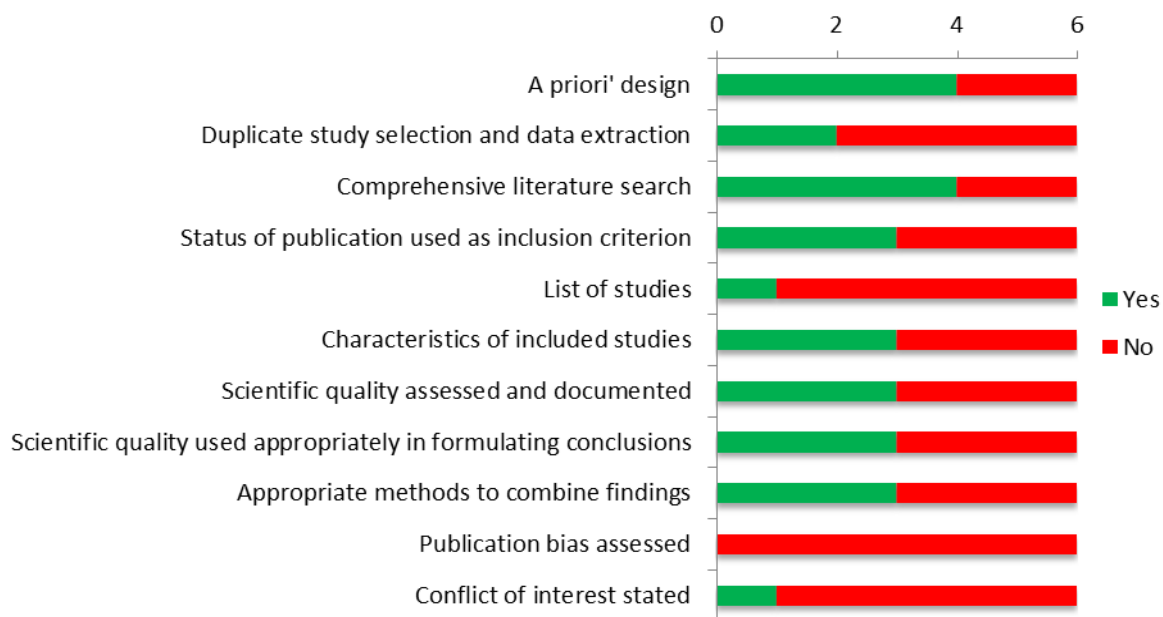
5.2.1 TRANSCRANIËLE MAGNETISCHE STIMULATIE

Zes systematische reviews evalueerden transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) als behandeling van tinnitus, waarvan er drie van goede kwaliteit ^{10, 11, 13}, één van matige kwaliteit ¹² en twee van lage kwaliteit waren ^{9, 15} (Figuur 3).

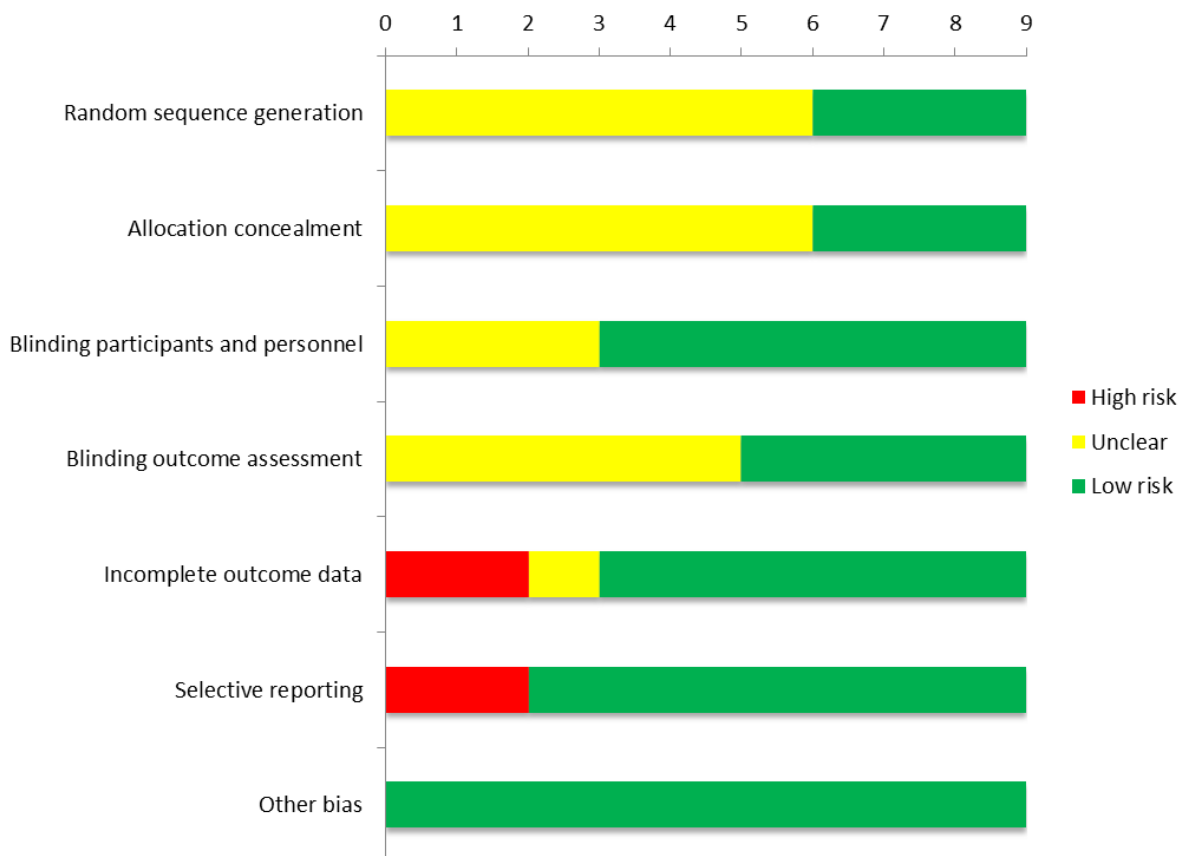
Uit deze reviews werden 5 relevante gerandomiseerde studies geselecteerd ^{16, 19, 21, 23, 25}. Aanvullend werden nog 4 recente RCT's geïdentificeerd gerapporteerd in 5 artikelen ^{17, 18, 22, 24, 26}. Van de 9 geselecteerde RCT's hadden er zeven een onduidelijk risico op bias ^{17, 18, 21-25} en twee een hoog risico op bias ^{16, 19} (Figuur 4). De meeste studies waren klein, de mediane populatiegrootte was 48 (range 8-192). De duur van de meeste studies was kort, van 2 tot 16 weken, behalve de studies van Marcondes et al. ²³ en Anders et al. ¹⁶ welke 6 maanden duurden. Er was variabiliteit in de toepassing van rTMS (1-50 Hz, 5-20 sessies, 80-110% MT) (Tabel 5).

Geen enkele studie rapporteerde de volgende uitkomsten: cognitieve functie, slaapstoornissen, of angst en depressie.

Figuur 3. Risk of bias van de geïnccludeerde reviews van rTMS.



Figuur 4. Risk of bias van de geïnccludeerde RCT's van rTMS.



Tabel 5. Parameters voor rTMS in de geïnccludeerde studies.

Studie	Positie	rTMS parameters	Schema
Anders 2010	Linker temporopariëtale cortex	1500 stimuli, 110% MT, 1 Hz	5 dagen/week ged. 2 weken
Barwood 2013	Auditieve cortex	2000 stimuli, 110% MT, 1 Hz	5 dagen/week ged. 2 weken
Chung 2012	Auditieve cortex	900 stimuli, 80% MT, 5 Hz	5 dagen/week ged. 2 weken
Ghossaini 2004	?	600 stimuli, 27.12 MHz	3 dagen/week ged. 1 maand
Khedr 2008	Linker temporopariëtale cortex	1 Hz, 10 Hz, 25 Hz	5 dagen/week ged. 2 weken
Langguth 2012	Auditieve cortex	2000 stimuli, 100% MT, 1 Hz	5 dagen/week ged. 2 weken
Marcondes 2010	Linker temporopariëtale cortex	1020 stimuli, 110% MT, 1 Hz	5 dagen/week ged. 1 week
Plewnia 2012	Secundaire auditieve cortex Temporopariëtale cortex	600 stimuli, 80% MT, 50 Hz	5 dagen/week ged. 4 weken
Roland 1993	Mastoid	0.5-17 Hz	15 minuten/dag ged. 1 week

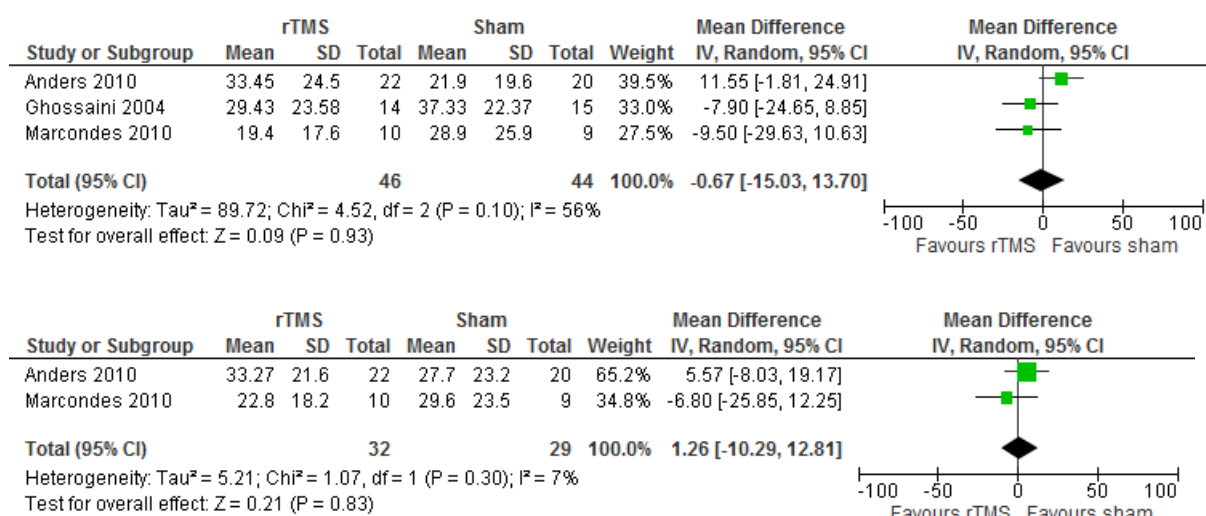
A) HERSTEL / AFNAME VAN TINNITUS

Verschillende studies rapporteerden de resultaten descriptief, zonder statistische toetsing. Hieronder worden hoofdzakelijk de resultaten met statistische toetsing besproken, of waarvoor voldoende gegevens beschikbaar waren om ze in een meta-analyse op te nemen. De volledige resultaten werden opgenomen in de GRADE tabellen (appendix 5) en evidence tabellen (appendix 6).

THI score

Drie studies rapporteerden het effect op THI op een manier dat ze in een meta-analyse konden worden opgenomen^{16, 19, 23}. Na 4-6 weken en na 6 maanden werd er geen statistisch significant verschil gevonden tussen rTMS en sham (Figuur 5). Chung et al. (niet opgenomen in de meta-analyse) rapporteerden wel een statistisch significant verschil tussen rTMS en sham in de verandering in THI score ten opzichte van baseline na 1 week (-8.33 vs. 0.0) en 1 maand (-5.33 vs. 0.0)¹⁸. Barwood et al. vonden een verbetering van minstens 7 punten op de THI in 3 op 4 patiënten behandeld met rTMS vs. geen enkele patiënt in de sham groep¹⁷.

Figuur 5. Forest plots rTMS vs. Sham: effect op THI.



TQ score

Chung et al. vonden een statistisch significant verschil tussen rTMS en sham in het voordeel van rTMS wat betreft de verandering in TQ score na 1 week (-8.58 vs 0.1) en na 1 maand (-4.0 vs 0.2)¹⁸. Ook Langguth et al. vonden een statistisch verschil in het aantal patiënten met minstens een daling van 5 punten op de TQ (p=0.002 voor alle rTMS modaliteiten vs. sham)²². Daarentegen vond deze studie geen statistisch verschil in totale TQ score. Plewnia et al. vonden een statistisch significante verandering van de TQ na 2 en 4 weken (-2.2; 95%BI -0.1 tot 4.3; p=0.037), maar geen statistisch significant verschil na 12 weken (p=0.0147)²⁴.

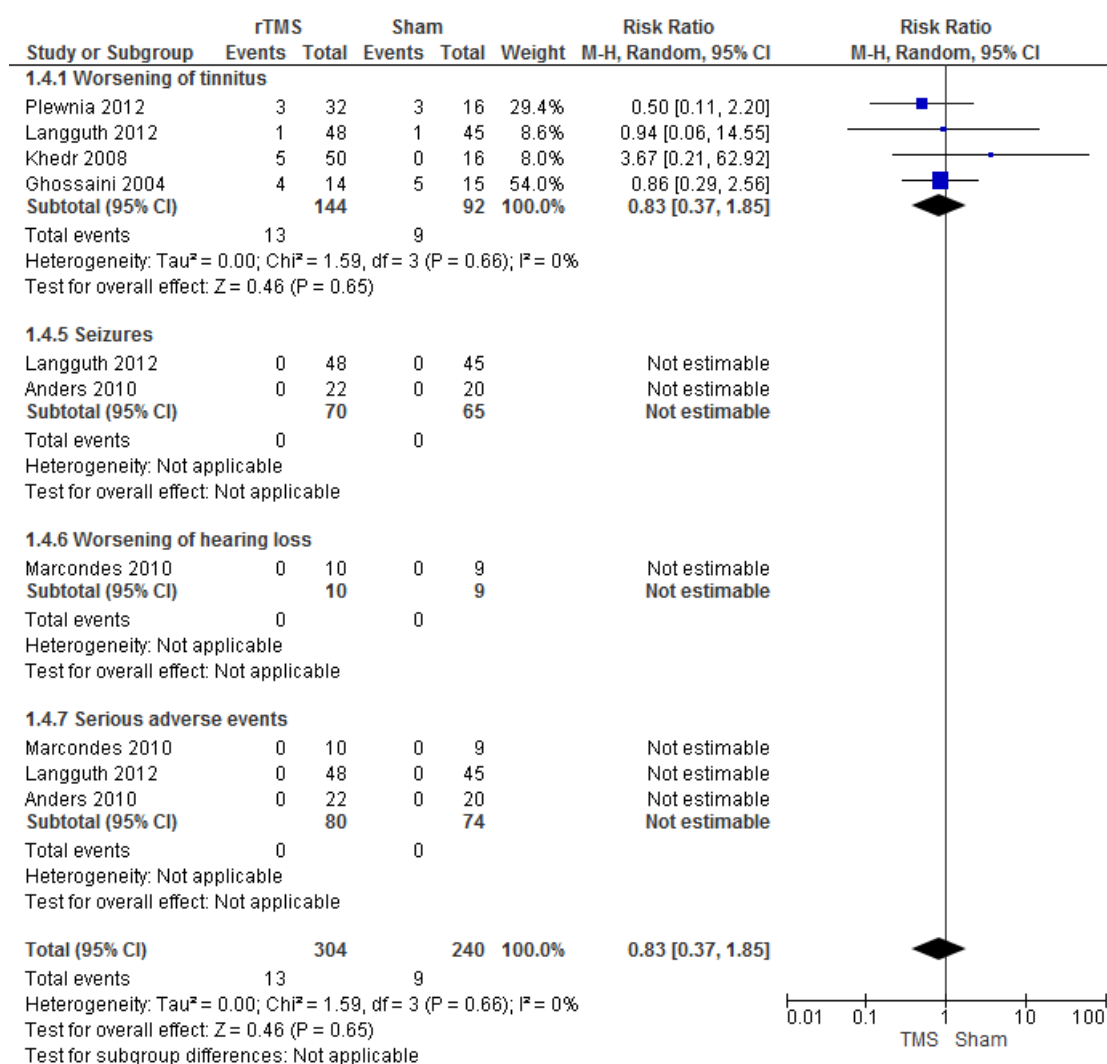
Roland et al. rapporteerden een statistisch significante subjectieve verbetering van de tinnitus (p=0.0013) en van het sensatie niveau²⁵.

B) NEVENWERKINGEN

Nevenwerkingen werden niet systematisch gerapporteerd. Verslechtering van tinnitus kon worden samengebracht in een meta-analyse (4 studies) en toonde geen statistisch significant verschil tussen sham en rTMS (Figuur 6). Daarbij rapporteerden 2 studies dat geen enkele patiënt een epileptische aanval had gehad^{16, 22} en 3 studies dat er geen ernstige nevenwerkingen waren^{16, 22, 23}.

Bijkomend werden nog gerapporteerd: tijdelijke pijn aan de kaak (42%), orbitale spiertrekkingen (25%) en faciale myalgie (8%)¹⁸, verslechtering van de tinnitussterkte (sham 31% vs. rTMS 15%)¹⁹. Tot 15% van de patiënten behandeld met rTMS ondervond hoofdpijn, plaatselijk ongemak en faciale spiertrekkingen²². Schraven et al. rapporteerden dat de gehoordrempels niet werden beïnvloed door rTMS, hoewel post-hoc analyses suggereerden dat er een niet verklaarbare gehoordaling optrad aan de linker zijde (-3.1 dB, p<0.01), vooral bij frequenties hoger dan 2 kHz²⁶.

Figuur 6. Forest plot rTMS vs. Sham: nevenwerkingen.



C) LEVENSKWALITEIT

Eén studie rapporteerde een effect op kwaliteit van leven ²². Langguth et al. vonden geen significant verschil tussen rTMS en sham voor 'well-being' scores.

Conclusies

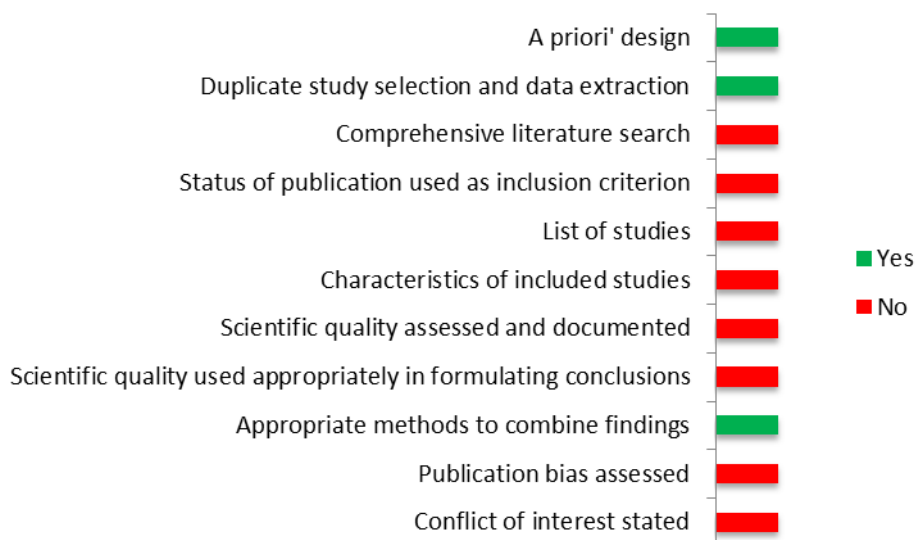
- Er is bewijs van laag tot zeer laag niveau dat transcraniële magnetische stimulatie geen effect heeft op de tinnitusernst bij patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking met sham behandeling (EBRO niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: laag tot zeer laag).
- Er is bewijs van zeer laag niveau dat transcraniële magnetische stimulatie geen effect heeft op het welzijn van patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking met sham behandeling (EBRO niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag).

- Er is bewijs van laag tot zeer laag niveau dat transcraniële magnetische stimulatie niet gepaard gaat met een toename van nevenwerkingen bij patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking met sham behandeling (EBRO niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: laag tot zeer laag).
- Er bestaan geen gerandomiseerde studies die rapporteren over het effect van transcraniële magnetische stimulatie op tinnitusernst, nevenwerkingen of levenskwaliteit na 1 jaar, noch op cognitieve functie, slaapstoornissen, of angst en depressie.

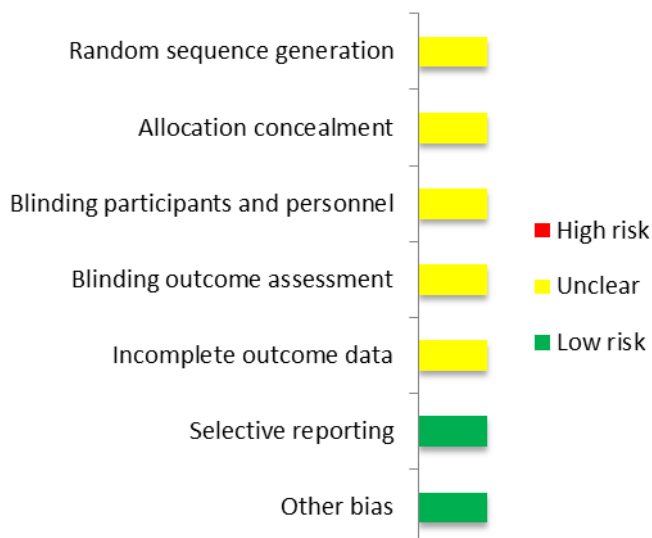
5.2.2 TRANSCRANIËLE DIRECTE CURRENTE STIMULATIE

Eén systematische review evalueerde transcraniële directe currente stimulatie (tDCS) als behandeling van tinnitus¹⁴. Deze was van lage kwaliteit (Figuur 7). Aanvullend werd nog een recente RCT geïdentificeerd die tDCS vergeleek met transcraniële alternierende currente stimulatie (tACS) en sham stimulatie²⁸. Deze studie had een onduidelijk risico op bias door het ontbreken van informatie over de randomisering, blinding en intention-to-treat analyse (Figuur 8). Gezien er slechts 1 RCT werd geïnccludeerd, kon er geen meta-analyse uitgevoerd worden.

Figuur 7. Risk of bias van het geïnccludeerde review van tDCS.



Figuur 8. Risk of bias van de geïncludeerde RCT van tDCS.



Het systematische review van Song et al. includeerde 3 gerandomiseerde cross-over trials en 3 open-label studies¹⁴. De auteurs zochten enkel in PubMed, en includeerden ook enkel Engelstalige artikelen. De 3 RCT's³¹⁻³³ werden ook in de search voor dit rapport gevonden, maar werden uitgesloten gezien er geen vergelijking gebeurde tussen de behandelgroepen in de eerste periode van de studie (zie appendix 2). In totaal includeerden de 3 RCT's 42 patiënten met tinnitus, maar de ernst van de tinnitus werd niet gerapporteerd in het review. De behandeling omvatte transcraniële directe currente stimulatie (tDCS) van 1-1,5 mA gedurende 3-20 minuten in 1-3 sessies, en werd telkens vergeleken met een sham behandeling. In de 3 open-label studies (met 555 patiënten) werd de actieve behandeling niet vergeleken met een controle behandeling.

Vanneste et al. randomiseerden 50 patiënten met continu aanwezige tinnitus naar tDCS (N=12), sham tDCS (N=12), tACS (N=13) of sham tACS (N=13)²⁸.

Gezien noch het review van Song et al.¹⁴, noch de studie van Vanneste et al.²⁸ rapporteerden over levenskwaliteit, slaapstoornissen, cognitieve functie, psychiatrische comorbiditeit en nevenwerkingen, werden de 3 RCT's uit het review van Song et al. alsnog in meer detail bekeken (en ook toegevoegd aan de GRADE tabellen). Echter, geen enkele van deze 3 cross-over trials rapporteerde de volgende uitkomsten: cognitieve functie, slaapstoornissen, of levenskwaliteit.

A) HERSTEL / AFNAME VAN TINNITUS

Een vergelijking tussen tDCS en sham werd in het review van Song et al. enkel gerapporteerd voor de afname van de tinnitus intensiteit¹⁴. Een significant effect ten voordele van tDCS werd gevonden (Hedges $g' = 0.77$, 95%BI 0.23-1.31, $p=0.005$). Duur van follow-up werd niet vermeld.

Zowel voor de tinnitus *loudness* als de tinnitus *annoyance* gemeten op een VAS schaal rapporteerden Vanneste et al. een significante verbetering na behandeling met tDCS ten

opzichte van sham, hoewel de resultaten per behandelgroep niet gerapporteerd werden ²⁸. Ook ten opzichte van tACS had tDCS significant betere resultaten. Duur van follow-up werd opnieuw niet vermeld.

B) ANGST EN DEPRESSIE

In een cross-over trial (geïnccludeerd in het review van Song et al. ¹⁴) evalueerden Faber et al. het effect van tDCS op angst en depressie met de HADS schaal ³⁴. Enkel met een anode links werd een significant effect vastgesteld op depressie in vergelijking met sham (vóór behandeling: 10.46 [SD 9.29]; na behandeling: 8.00 [SD 8.52]; $p < 0.05$). Een effect op angst werd niet gevonden. In een andere cross-over trial vonden Garin et al. geen effect van tDCS op angst en depressie gemeten met de BDI schaal ³³. De derde cross-over trial uit het review van Song et al. ¹⁴ rapporteerde geen effect op angst en depressie.

C) NEVENWERKINGEN

Van de 3 cross-over trials uit het review van Song et al. ¹⁴ rapporteerden Faber et al. en Fregni et al. geen nevenwerkingen na tDCS ^{31, 32}. Garin et al. daarentegen vonden een beperkte toename van de tinnitus in 4/20 patiënten na anodale tDCS en in 5/20 patiënten na cathodale tDCS ³³.

Conclusies

- **Er is bewijs van zeer laag niveau dat transcraniële directe currente stimulatie een significant effect heeft op de tinnitusernst onmiddellijk na de behandeling van patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking met sham behandeling, maar het is onduidelijk of dit effect klinisch relevant is (EBRO niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag).**
- **Er is conflicterend bewijs van zeer laag niveau (cross-over trials van slechte kwaliteit) over het effect van transcraniële directe currente stimulatie op angst, depressie en toename van tinnitus onmiddellijk na de behandeling van patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking met sham behandeling (EBRO niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag).**
- **Er bestaan geen gerandomiseerde studies die rapporteren over het effect van transcraniële directe currente stimulatie op tinnitusernst, angst, depressie of nevenwerkingen na 1 jaar, noch op levenskwaliteit, slaapstoornissen of cognitieve functie.**

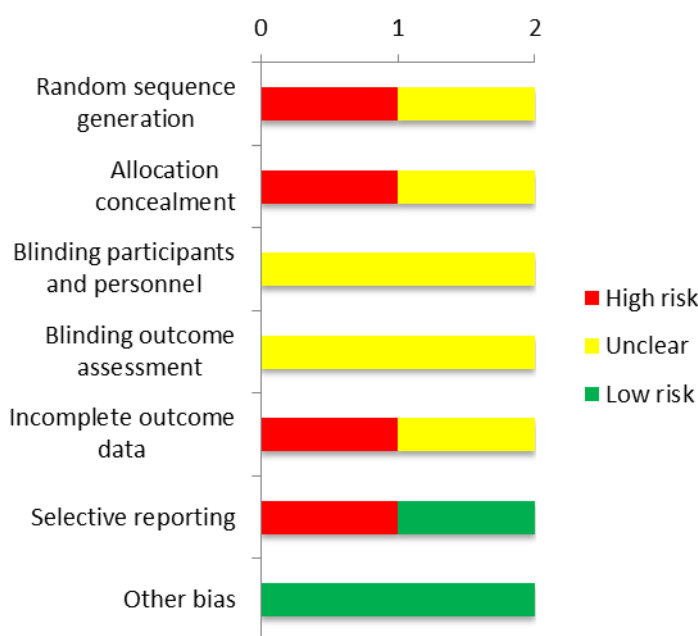
5.2.3 ELEKTRISCHE (CORTICALE) STIMULATIE

Geen enkele geselecteerde systematische review evalueerde elektrische (corticale) stimulatie als behandeling van tinnitus. Twee relevante RCT's werden geïdentificeerd. Hiervan had er één een onduidelijk risico op bias ²⁸ en één een hoog risico op bias (pseudo-

randomisatie)²⁰ (Figuur 9). Beide studies waren klein met een totale populatie van 125 patiënten. Gezien de heterogene manier van rapporteren kon geen meta-analyse worden uitgevoerd.

Geen van beide studies rapporteerde de volgende uitkomsten: levenskwaliteit, slaapstoornissen, cognitieve functie, angst en depressie.

Figuur 9. Risk of bias van de geïnccludeerde RCT's van elektrische (corticale) stimulatie.



A) HERSTEL / AFNAME VAN TINNITUS

In de hogerop vermelde gerandomiseerde studie van Vanneste et al. werden 50 patiënten met continu aanwezige tinnitus gerandomiseerd naar tDCS (N=12), sham tDCS (N=12), tACS (N=13) of sham tACS (N=13)²⁸. Zowel voor de tinnitusluidheid als de tinnitushinder gemeten op een VAS schaal werd er geen significante verbetering gezien na behandeling met tACS ten opzichte van sham, hoewel de exacte resultaten per behandelgroep niet gerapporteerd werden (enkel op grafiek getoond). tDCS vertoonde significant betere resultaten ten opzichte van tACS.

In een pseudo-gerandomiseerde studie wezen Kapkin et al. 75 patiënten met subjectieve tinnitus toe aan transcutane elektrische stimulatie of sham behandeling²⁰. Er werden in de studie om onduidelijke redenen enkel uitkomsten voor 42 patiënten (of 56 oren) gerapporteerd. De verbetering van de tinnitus op een 10-punten schaal na een maand behandeling verschilde niet significant (42.8% vs. 28.5%).

B) NEVENWERKINGEN

In de studie van Kapkin et al. vertoonde geen enkele patiënt een verslechtering van het gehoor²⁰. Toename van tinnitusklachten na de behandeling was meer uitgesproken in de sham groep (16.6% vs. 42.8%).

Conclusies

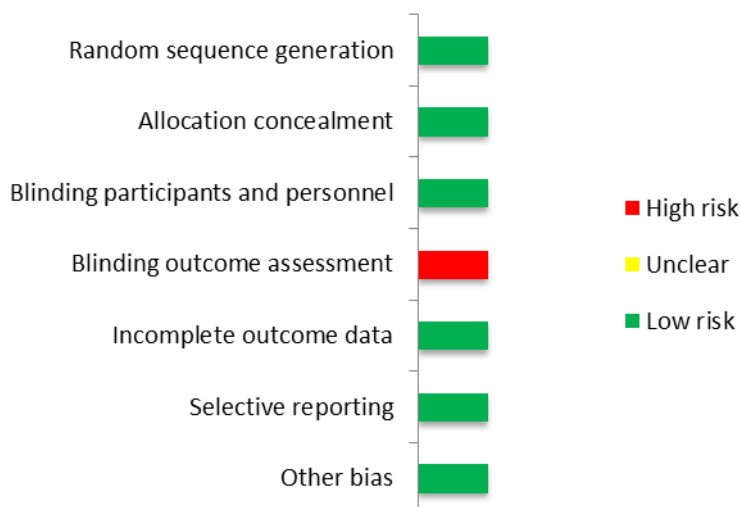
- **Er is bewijs van zeer laag niveau dat elektrische (corticale) stimulatie geen effect heeft op de tinnitusernst in vergelijking met sham behandeling bij patiënten met ernstige tinnitus (EBRO niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag).**
- **Er is bewijs van zeer laag niveau dat elektrische (corticale) stimulatie gepaard gaat met minder toename van tinnitusklachten in vergelijking met sham behandeling bij patiënten met ernstige tinnitus (EBRO niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag).**
- **Er bestaan geen gerandomiseerde studies die rapporteren over het effect van elektrische corticale stimulatie op tinnitusernst of nevenwerkingen na 1 jaar, of op levenskwaliteit, slaapstoornissen, cognitieve functie, angst en depressie.**

5.2.4 ANDERE VORMEN VAN NEUROMODULATIE

Geen enkele geselecteerde systematische review evalueerde andere vormen van neuromodulatie als behandeling van tinnitus. Eén kleine relevante RCT met een hoog risico op bias werd geïdentificeerd (Figuur 10). Tass et al. evalueerden het effect van *acoustic coordinated reset neuromodulation* in 63 patiënten met een chronische tonale subjectieve tinnitus²⁷. Vier behandelgroepen werden behandeld met neuromodulatie gedurende 12 weken, terwijl één groep sham behandeling onderging. Slechts in 1 van de 5 behandelgroepen was sprake van ernstige tinnitus bij aanvang van de studie (gemiddelde TQ score > 47).

Effecten op levenskwaliteit, slaapstoornissen, cognitieve functie, angst en depressie werden niet gerapporteerd.

Figuur 10. Risk of bias van de geïncludeerde RCT van *acoustic coordinated reset neuromodulation*.



A) HERSTEL / AFNAME VAN TINNITUS

In de studie van Tass et al.²⁷ vertoonde enkel de groep met dagelijkse stimulatie gedurende 4-6 uur met een cyclusherhaling van 1.5 Hz na 12 weken een significante verbetering op de VAS luidheid (MD -28.3, 95%BI -47.74 tot -8.86) en VAS hinder (MD -24.7, 95%BI -39.66 tot -9.74) in vergelijking met sham behandeling, en dit enkel tijdens stimulatie. Vier weken na het einde van de behandeling was er nog steeds een duidelijk verschil tussen deze groep en de sham groep, zij het niet meer statistisch significant (VAS luidheid: MD -16.00, 95%BI -42.98 tot 10.98; VAS hinder: MD -13.4, 95%BI -44.46 tot 17.66). De TQ score na 12 weken behandeling (MD -4.00, 95%BI -11.25 tot 3.25) en 4 weken later (MD -3.10, 95%BI -13.37 tot 7.17) was eveneens niet significant verschillend.

B) NEVENWERKINGEN

Tass et al.²⁷ rapporteerden voor 8 patiënten behandlings-gerelateerde neveneffecten, waarvan 3 een transiënte toename van de tinnitussterkte vertoonden.

Conclusies

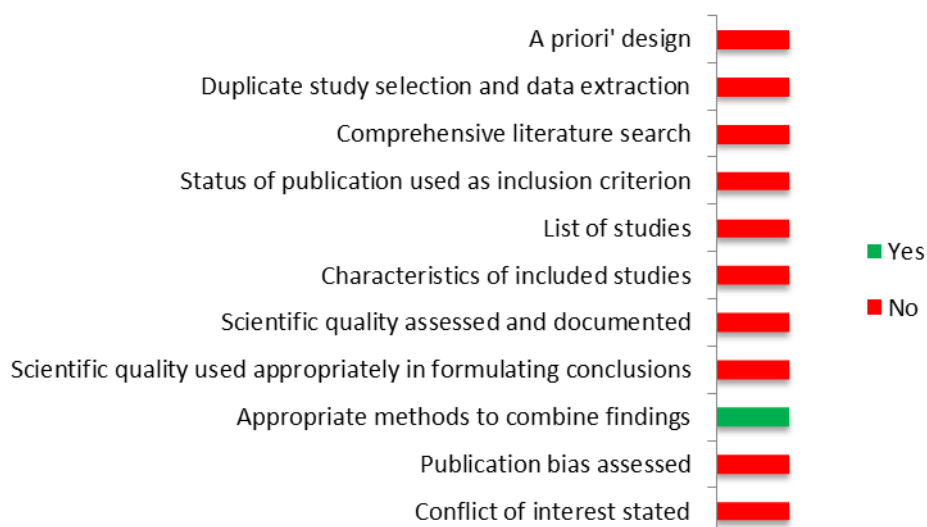
- Er is bewijs van zeer laag niveau dat *acoustic coordinated reset neuromodulation* na 12 weken een significant effect heeft op de tinnitusernst in vergelijking met sham behandeling bij patiënten met ernstige tinnitus, maar het effect lijkt tijdelijk (EBRO niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag).
- Er bestaan geen gerandomiseerde studies die rapporteren over het effect van *acoustic coordinated reset neuromodulation* op tinnitusernst na 1 jaar, of op levenskwaliteit, slaapstoornissen, cognitieve functie, angst en depressie.

5.2.5 COCHLEAIRE IMPLANTATIE

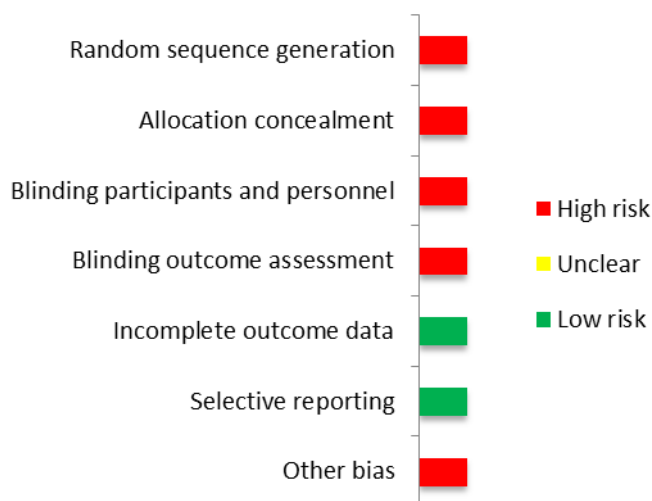
Eén oudere systematische review van lage kwaliteit evalueerde het effect van cochleaire implantatie op tinnitus²⁹ (Figuur 11). Een aanvullende zoektocht identificeerde geen enkele gerandomiseerde studie, maar ook geen enkele observationele studie die cochleaire implantatie vergeleek met geen cochleaire implantatie in een aparte controlegroep. Eén vergelijkende observationele studie vergeleek daarentegen cochleaire implantatie met auditieve elektrische stimulatie bij 52 patiënten met matige tot ernstige of invaliderende tinnitus (gemiddelde baseline VAS luidheid 7,2/10)³⁰. Deze studie had een hoog risico op bias gezien het ontbreken van een randomisatie en blinding (Figuur 12). Bovendien verschilden de beide behandelgroepen in belangrijke mate wat betreft patiëntkarakteristieken. De patiënten met cochleaire implantatie hadden invaliderende tinnitus met bilateraal gehoorverlies, terwijl de patiënten behandeld met auditieve elektrische stimulatie tinnitus met matig tot ernstig gehoorverlies hadden. Met deze verschillen werd in de analyses geen rekening gehouden.

Het effect op levenskwaliteit werd niet gerapporteerd.

Figuur 11. Risk of bias van het geïncludeerde review van cochleaire implantatie.



Figuur 12. Risk of bias van de geïnccludeerde studie van cochleaire implantatie.



C) HERSTEL / AFNAME VAN TINNITUS

In het review van Miyamoto et al. werden acht observationele (niet-vergelijkende) studies geïnccludeerd²⁹. De review auteurs rapporteerden een onderdrukking van de tinnitus in 34-93% van de patiënten, een verbetering van de tinnitushinder in 43-66% van de patiënten en een verbetering van de tinnitusluidheid in 42-93% van de patiënten.

In de studie van Daneshi et al.³⁰ werd onderdrukking van tinnitus gerapporteerd in 80% van de patiënten met cochleaire implantatie versus 62,5% van de patiënten met extra-tympanale elektrische stimulatie. Het verschil in TQ score ten opzichte van baseline na 50 dagen verschilde niet significant (-14.39 vs. -11.57, $p=0.49$).

D) COGNITIEVE FUNCTIE

Voor de cognitieve distress subschaal van de TQ werden door Daneshi et al. geen significante verschillen gevonden na 50 dagen (-12.26 vs. -10.87, $p=0.78$)³⁰.

E) SLAAPSTOORNISSEN

Voor de slaapstoornissen subschaal van de TQ werden door Daneshi et al. geen significante verschillen gevonden na 50 dagen (-10.69 vs. 12.45, $p=0.80$)³⁰.

F) PSYCHIATRISCHE COMORBIDITEIT

Voor de volgende subschalen van de TQ werden door Daneshi et al. geen significante verschillen gevonden na 50 dagen³⁰: emotionele distress (-20.69 vs. 13.06, $p=0.23$) en emotioneel-cognitieve distress (14.45 vs. -10.86, $p=0.47$).

G) NEVENWERKINGEN

In de studie van Daneshi et al.³⁰ werd geen toename van tinnitus gerapporteerd in beide groepen.

Conclusies

- **Er is bewijs van zeer laag niveau dat cochleaire implantatie na 50 dagen geen effect heeft op de tinnitussterkte, cognitieve distress, slaapstoornissen en emotionele distress in vergelijking met extra-tympanale elektrische stimulatie bij patiënten met ernstige tinnitus (EBRO niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag).**
- **Er is bewijs van zeer laag niveau dat cochleaire implantatie na 50 dagen niet gepaard gaat met een toename van nevenwerkingen bij patiënten met ernstige tinnitus in vergelijking met elektrische stimulatie (EBRO niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: laag tot zeer laag).**
- **Er bestaan geen gerandomiseerde studies die rapporteren over het effect van cochleaire implantatie op tinnitusernst, levenskwaliteit, slaapstoornissen, cognitieve functie, angst, depressie en nevenwerkingen in patiënten met ernstige tinnitus.**

6 BESTAANDE RICHTLIJNEN

De hoger vermelde zoektocht naar richtlijnen leverde een totaal van 99 referenties. Na verwijdering van 6 dubbele referenties en 3 referenties in een verkeerde taal, werden 90 referenties op titel en abstract beoordeeld. Hiervan werden 79 referenties uitgesloten. Elf potentieel relevante referenties werden geëvalueerd op de volledige tekst, maar werden allen uitgesloten. De redenen voor exclusie worden weergegeven in appendix 3.

7 DISCUSSIE

Het College voor Zorgverzekeringen sprak zich in het verleden al uit over het nut van rTMS², elektrische corticale stimulatie³ en cochleaire implantatie¹ als behandeling van tinnitus. Geen van deze behandelingen voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk op het moment van de evaluatie. Ook nu werden hoofdzakelijk kleine trials (RCT's) gevonden met hetzij een onduidelijk risico op bias (door onvoldoende rapportering van methodologische kenmerken), hetzij een hoog risico op bias. Het niveau van bewijskracht is dan ook laag tot zeer laag.

In de meeste geselecteerde studies werd het effect op tinnitusklachten gerapporteerd, en in een behoorlijk aantal studies ook de nevenwerkingen. Het effect op cognitieve functie, levenskwaliteit, slaapstoornissen, angst of depressie werd daarentegen zelden gerapporteerd. Bovendien werd er geen enkele trial gevonden die een follow-up had van minstens 1 jaar. Over het effect op de kritische uitkomstmaten kan dan ook geen uitspraak gedaan worden.

Voor rTMS waren de meeste studies beschikbaar. Op basis van deze studies kan er gesteld worden dat er geen eenduidig effect is op tinnitussterkte, geen effect op het welzijn, maar ook geen toename van nevenwerkingen. Directe vergelijkingen vonden geen verschil in THI, maar de studies die wel een statistisch significant effect vonden, gingen uit van veranderingen ten opzichte van baseline, wat minder valide is dan een directe vergelijking.

Voor de andere interventies was het beschikbare wetenschappelijke bewijsmateriaal beperkter. Voor tDCS is er een effect op tinnitussterkte, maar geen eenduidig effect op angst, depressie of toename van tinnitus. Ook *acoustic coordinated reset neuromodulation* heeft een (tijdelijk) effect op tinnitussterkte. Elektrische (corticale) stimulatie heeft geen effect op tinnitussterkte, maar gaat wel gepaard met minder verslechtering van tinnitus. Tenslotte, cochleaire implantatie heeft (in vergelijking met extra-tympanale elektrische stimulatie) geen effect op tinnitussterkte, cognitieve distress, slaapstoornissen en emotionele distress, en gaat niet gepaard met een toename van nevenwerkingen. Voor cochleaire implantatie werd er geen RCT gevonden, en gezien het invasieve karakter van de behandeling en het intensieve en langdurige revalidatietraject kan men zich de vraag stellen of er ooit een RCT zal komen, hoewel die potentieel wel mogelijk is.

Globaal was er een belangrijke heterogeniteit in de rapportering van uitkomsten. Tinnitussterkte werd bvb. gemeten met de THI in 6 studies die rTMS bestudeerden, maar slechts 3 van deze studies konden gecombineerd worden in een meta-analyse, omdat op verschillende tijdstippen gemeten werd, omdat enkel een mediaanscore of proportie patiënten gerapporteerd werd en/of omdat er enkel een verandering ten opzichte van de basiswaarden gerapporteerd werd. Een ander voorbeeld zijn de nevenwerkingen, waarvan enkel de resultaten van verslechtering van tinnitus konden gecombineerd worden voor rTMS.

Initieel werd voor dit overzicht herstel van cognitieve functies (na minstens 1 jaar follow-up) als kritische uitkomstmaat beschouwd. Slechts 1 geïncludeerde studie rapporteerde het effect (van cochleaire implantatie) op de volgende subschalen van de TQ: cognitieve en

emotioneel-cognitieve distress. Geen enkele studie rapporteerde echter het effect op kennende functies, zoals het waarnemen, de oriëntatie, het denken en inprenten, de herinnering, het plannen, etc. Men kan zich dan ook de vraag stellen of herstel van cognitieve functies werkelijk een kritische uitkomstmaat is voor de evaluatie van behandelingen van tinnitus.

Verschillende cross-over trials werden uitgesloten uit dit overzicht. In een gerandomiseerde cross-over trial krijgt elke patiënt beide behandelingen in een gerandomiseerde volgorde, en fungeert hij dus als zijn eigen controlepatiënt. Het theoretische voordeel is dat er minder variatie is in de behandelgroepen en dat er minder patiënten nodig zijn om dezelfde power te behalen. Cross-over trials zijn geschikt voor interventies met een tijdelijk effect in de behandeling van stabiele, chronische aandoeningen (zoals tinnitus). Het belangrijkste nadeel van cross-over trials is het zogenaamde *carry-over* effect, waarbij het effect van een interventie blijft voortduren na de cross-over en dus interfereert met de andere interventie (wat leidt tot een onderschatting van het werkelijke effect). Daarom includeren vele cross-over trials een zogenaamde *washout* periode. Voor dit overzicht werden cross-over trials uitgesloten, tenzij er een duidelijke vergelijking tussen de behandelgroepen was voor de eerste fase van de trial, dit om een systematisch verschil tussen de twee behandelperiodes te kunnen uitsluiten.

Een aanzienlijk deel van de studies gaf geen duidelijke definitie van ernstige tinnitus of includeerde ook patiënten met matig ernstige tinnitus. Hierdoor was het niet steeds duidelijk of de studie wel relevant was voor de onderzoeksvragen van dit overzicht. In die gevallen werd een downgrading gedaan van de bewijskracht.

Geen enkele richtlijn werd teruggevonden die de behandelingen in dit overzicht besprak in het kader van tinnitus. Dit is op zich al een belangrijk signaal en is wellicht te verklaren door het gebrek aan goed onderbouwd wetenschappelijk bewijsmateriaal.

8 ALGEMENE CONCLUSIES

- De beschikbare literatuur over de effectiviteit van rTMS, tDCS, elektrische (corticale) stimulatie, neuromodulatie en cochleaire implantatie bij de behandeling van tinnitusklachten is van lage tot zeer lage kwaliteit.
- Lange termijn resultaten (tot 1 jaar na behandeling) zijn niet beschikbaar. Over het effect op de kritische uitkomstmaten kan dan ook geen uitspraak gedaan worden.
- Enkel tDCS en *acoustic coordinated reset neuromodulation* hebben een effect op tinnitussterkte, dat echter niet stabiel lijkt op de lange termijn. De meeste bestudeerde interventies lijken veilig te zijn, hoewel er voor tDCS geen eenduidig effect gevonden werd op toename van tinnitusklachten na behandeling.
- Er bestaan geen nationale of internationale richtlijnen over rTMS, tDCS, elektrische (corticale) stimulatie, neuromodulatie en cochleaire implantatie als behandeling van (ernstige) tinnitus.

9 APPENDICES

APPENDIX 1. ZOEKSTRATEGIEËN

MEDLINE (OVID): SYSTEMATISCHE REVIEWS

- 1 Tinnitus/ (5856)
- 2 tinnit*.tw. (6818)
- 3 (ear* and (buzz* or ring* or roar* or click* or puls*)),ti,ab. (27337)
- 4 or/1-3 (35360)
- 5 Transcranial Magnetic Stimulation/ (6627)
- 6 ((electric* or magnetic* or electromagnetic* or current* or auditory or (deep adj brain)) and stimulat*).tw. (134967)
- 7 (TMS or RTMS or coil or DBS).tw. (40809)
- 8 neuromodulat\$.tw. (9407)
- 9 electric stimulation therapy/ or deep brain stimulation/ (21256)
- 10 Electric Stimulation/ (109810)
- 11 TDCS.tw. (835)
- 12 Cochlear Implants/ (6889)
- 13 implant*.tw. (255827)
- 14 or/5-13 (497995)
- 15 4 and 14 (3546)
- 16 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (2082933)
- 17 15 and 16 (362)

MEDLINE (OVID): RCT'S

- 1 Tinnitus/ (5856)
- 2 tinnit*.tw. (6818)

- 3 (ear* and (buzz* or ring* or roar* or click* or puls*)).ti,ab. (27337)
- 4 or/1-3 (35360)
- 5 Transcranial Magnetic Stimulation/ (6627)
- 6 ((electric* or magnetic* or electromagnetic* or current* or auditory or (deep adj brain)) and stimulat*).tw. (134967)
- 7 (TMS or RTMS or coil or DBS).tw. (40809)
- 8 neuromodulat\$.tw. (9407)
- 9 electric stimulation therapy/ or deep brain stimulation/ (21256)
- 10 Electric Stimulation/ (109810)
- 11 TDCS.tw. (835)
- 12 Cochlear Implants/ (6889)
- 13 implant*.tw. (255827)
- 14 or/5-13 (497995)
- 15 4 and 14 (3546)
- 16 randomized controlled trial.pt. (387734)
- 17 controlled clinical trial.pt. (89736)
- 18 randomized.ab. (285393)
- 19 placebo.ab. (156181)
- 20 clinical trials as topic.sh. (175008)
- 21 randomly.ab. (198338)
- 22 trial.ti. (123541)
- 23 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 (889991)
- 24 exp animals/ not humans.sh. (4050082)
- 25 23 not 24 (819780)
- 26 15 and 25 (215)

MEDLINE (OVID): COCHLEAR IMPLANTS

- 1 Tinnitus/ (5856)
- 2 tinnit*.tw. (6818)
- 3 (ear* and (buzz* or ring* or roar* or click* or puls*)).ti,ab. (27337)
- 4 or/1-3 (35360)
- 5 Cochlear Implants/ (6889)
- 6 implant*.tw. (255827)
- 7 Cochlear Implantation/ (3645)
- 8 (cochlea\$ adj10 (implant\$ or device\$ or prosthesis\$)).ti,ab. (8949)
- 9 or/5-8 (256736)
- 10 4 and 9 (1314)

MEDLINE (OVID): RICHTLIJNEN

- 1 Tinnitus/ (5856)
- 2 tinnit*.tw. (6818)
- 3 (ear* and (buzz* or ring* or roar* or click* or puls*)).ti,ab. (27337)
- 4 or/1-3 (35360)
- 5 Transcranial Magnetic Stimulation/ (6627)
- 6 ((electric* or magnetic* or electromagnetic* or current* or auditory or (deep adj brain)) and stimulat*).tw. (134967)
- 7 (TMS or RTMS or coil or DBS).tw. (40809)
- 8 neuromodulat\$.tw. (9407)
- 9 electric stimulation therapy/ or deep brain stimulation/ (21256)
- 10 Electric Stimulation/ (109810)
- 11 TDCS.tw. (835)
- 12 Cochlear Implants/ (6889)
- 13 implant*.tw. (255827)

- 14 or/5-13 (497995)
- 15 4 and 14 (3546)
- 16 exp guideline/ (25175)
- 17 recommendation*.ti,ab. (136557)
- 18 guideline*.ti,ab. (175698)
- 19 guideline.pt. (15619)
- 20 practice guideline.pt. (19061)
- 21 or/16-20 (297649)
- 22 15 and 21 (23)

PREMEDLINE (OVID): SYSTEMATISCHE REVIEWS

- 1 tinnit*.tw. (508)
- 2 (ear* and (buzz* or ring* or roar* or click* or puls*)).ti,ab. (2174)
- 3 1 or 2 (2663)
- 4 ((electric* or magnetic* or electromagnetic* or current* or auditory or (deep adj brain)) and stimulat*).tw. (6434)
- 5 (TMS or RTMS or coil or DBS).tw. (3679)
- 6 neuromodulat\$.tw. (762)
- 7 TDCS.tw. (192)
- 8 implant*.tw. (15767)
- 9 or/4-8 (25080)
- 10 3 and 9 (184)
- 11 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (26094)
- 12 10 and 11 (10)

PREMEDLINE (OVID): RCT'S

- 1 tinnit*.tw. (508)
- 2 (ear* and (buzz* or ring* or roar* or click* or puls*)).ti,ab. (2174)

- 3 1 or 2 (2663)
- 4 ((electric* or magnetic* or electromagnetic* or current* or auditory or (deep adj brain)) and stimulat*).tw. (6434)
- 5 (TMS or RTMS or coil or DBS).tw. (3679)
- 6 neuromodulat\$.tw. (762)
- 7 TDCS.tw. (192)
- 8 implant*.tw. (15767)
- 9 or/4-8 (25080)
- 10 3 and 9 (184)
- 11 randomized controlled trial.pt. (424)
- 12 controlled clinical trial.pt. (24)
- 13 randomized.ab. (17779)
- 14 placebo.ab. (6834)
- 15 clinical trials as topic.sh. (1)
- 16 randomly.ab. (16239)
- 17 trial.ti. (7191)
- 18 or/11-17 (38855)
- 19 exp animals/ not humans.sh. (5)
- 20 18 not 19 (38855)
- 21 10 and 20 (15)

PREMEDLINE (OVID): COCHLEAR IMPLANTS

- 1 tinnit*.tw. (508)
- 2 (ear* and (buzz* or ring* or roar* or click* or puls*)).ti,ab. (2174)
- 3 1 or 2 (2663)
- 4 implant*.tw. (15767)
- 5 (cochlea\$ adj10 (implant\$ or device\$ or prosth\$)).ti,ab. (635)

6 4 or 5 (15770)

7 3 and 6 (76)

PREMEDLINE (OVID): RICHTLIJNEN

1 tinnit*.tw. (508)

2 (ear* and (buzz* or ring* or roar* or click* or puls*)).ti,ab. (2174)

3 1 or 2 (2663)

4 ((electric* or magnetic* or electromagnetic* or current* or auditory or (deep adj brain)) and stimulat*).tw. (6434)

5 (TMS or RTMS or coil or DBS).tw. (3679)

6 neuromodulat\$.tw. (762)

7 TDCS.tw. (192)

8 implant*.tw. (15767)

9 or/4-8 (25080)

10 3 and 9 (184)

11 recommendation*.ti,ab. (10386)

12 guideline*.ti,ab. (14615)

13 guideline.pt. (5)

14 practice guideline.pt. (33)

15 or/11-14 (22841)

16 10 and 15 (5)

EMBASE (EMBASE.COM): SYSTEMATISCHE REVIEWS

	Query	Resultaat
#10	#9 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	31
#9	#1 AND #8	4429
#8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	593404

#7	'cochlea prosthesis'/exp OR implant*:ab,ti	328656
#6	tdcs:ab,ti	1299
#5	neuromodulat*:ab,ti	11855
#4	tms:ab,ti OR rtms:ab,ti OR coil:ab,ti OR dbs:ab,ti	51891
#3	electric*:ab,ti OR magnetic*:ab,ti OR electromagnetic*:ab,ti OR current*:ab,ti OR auditory:ab,ti OR (deep:ab,ti AND adj:ab,ti AND brain:ab,ti) AND stimulat*:ab,ti	156108
#2	'transcranial magnetic stimulation'/exp OR 'transcranial direct current stimulation'/exp OR 'electrostimulation'/exp OR 'electrostimulation therapy'/de OR 'brain depth stimulation'/exp OR 'neuromodulation'/exp	133129
#1	'tinnitus'/exp OR tinnit*:ab,ti OR (ear*:ab,ti AND (buzz*:ab,ti OR ring*:ab,ti OR roar*:ab,ti OR click*:ab,ti OR puls*:ab,ti))	49443

EMBASE (EMBASE.COM): RCT'S

	Query	Resultaat
#10	#9 AND [randomized controlled trial]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	91
#9	#1 AND #8	4429
#8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	593404
#7	'cochlea prosthesis'/exp OR implant*:ab,ti	328656
#6	tdcs:ab,ti	1299
#5	neuromodulat*:ab,ti	11855
#4	tms:ab,ti OR rtms:ab,ti OR coil:ab,ti OR dbs:ab,ti	51891
#3	electric*:ab,ti OR magnetic*:ab,ti OR electromagnetic*:ab,ti OR current*:ab,ti OR auditory:ab,ti OR (deep:ab,ti AND adj:ab,ti AND brain:ab,ti) AND stimulat*:ab,ti	156108
#2	'transcranial magnetic stimulation'/exp OR 'transcranial direct current stimulation'/exp OR 'electrostimulation'/exp OR 'electrostimulation therapy'/de OR 'brain depth stimulation'/exp OR 'neuromodulation'/exp	133129
#1	'tinnitus'/exp OR tinnit*:ab,ti OR (ear*:ab,ti AND (buzz*:ab,ti OR ring*:ab,ti OR roar*:ab,ti OR click*:ab,ti OR puls*:ab,ti))	49443

EMBASE (EMBASE.COM): COCHLEAR IMPLANTS

	Query	Resultaat
#4	#3 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	380
#3	#1 AND #2	458
#2	'cochlea prosthesis'/exp OR (cochlea* NEAR/10 (implant* OR device* OR prosth*))):ab,ti	12111
#1	'tinnitus'/exp OR tinnit*:ab,ti OR (ear*:ab,ti AND (buzz*:ab,ti OR ring*:ab,ti OR roar*:ab,ti OR click*:ab,ti OR puls*:ab,ti))	49421

COCHRANE LIBRARY: SYSTEMATISCHE REVIEWS EN RCT'S

- #1 MeSH descriptor: [Tinnitus] 1 tree(s) exploded
- #2 tinnit*:ti,ab
- #3 (ear* and (buzz* or ring* or roar* or click* or puls*)):ti,ab
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 MeSH descriptor: [Transcranial Magnetic Stimulation] this term only
- #6 ((electric* or magnetic* or electromagnetic* or current* or auditory or (deep adj brain)) and stimulat*):ti,ab
- #7 (TMS or RTMS or coil or DBS):ti,ab
- #8 neuromodulat*:ti,ab
- #9 MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] this term only
- #10 MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] this term only
- #11 MeSH descriptor: [Electric Stimulation] this term only
- #12 TDCS:ti,ab
- #13 MeSH descriptor: [Cochlear Implants] this term only
- #14 implant*:ti,ab
- #15 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
- #16 #4 and #15
- #17 #13 or #14

#18 #4 and #17

COCHRANE LIBRARY: COCHLEAR IMPLANTS

- #1 MeSH descriptor: [Tinnitus] 1 tree(s) exploded
- #2 tinnit*:ti,ab
- #3 (ear* and (buzz* or ring* or roar* or click* or puls*)):ti,ab
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 MeSH descriptor: [Cochlear Implants] this term only
- #6 (cochlea* and (implant* or device* or prosth*)):ti,ab
- #7 #5 or #6
- #8 #4 and #7

NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE

Basic search: tinnitus: N=16

Guidelines by topic: Disease/Condition => Diseases => ORL Diseases => Ear Diseases => Hearing Disorders => Tinnitus: N=2

GUIDELINES INTERNATIONAL NETWORK

Search term 'tinnitus': N=2

MeSH-term: C09.218, limits "guideline, published": N=51

APPENDIX 2. LIJST MET GEËXCLUDEERDE STUDIES

SYSTEMATISCHE REVIEWS EN RCT'S

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
ANZCTR	ANZCTR [accessed 19 August 2013] 2012	Use of transcranial direct current stimulation and extended high frequency amplification to reduce tinnitus symptoms, measured with the Tinnitus Functional Index	Protocol only
Adamchic I	Am J Audiol 2012 21(2):215-25	Psychometric evaluation of visual analog scale for the assessment of chronic tinnitus	Data selected from another RCT (Tass 2012), only a subset chosen according to a stability criterium, wrong objectives
Adamchic I	Front. Syst. Neurosci. 2012 MARCH):	Changes of oscillatory activity in pitch processing network and related tinnitus relief induced by acoustic CR neuromodulation	Wrong outcomes, severity of tinnitus not an entry criterion
Arfeller C	Trials 2009 10(74	Efficacy and safety of bilateral continuous theta burst stimulation (cTBS) for the treatment of chronic tinnitus: design of a three-armed randomized controlled trial	Protocol only
Arts RAGJ	CURR 2012 20(5):398-403	Review: cochlear implants as a treatment of tinnitus in single-sided deafness	Narrative review
Baguley DM	Progress in Brain Research 2007 166(347-55	Cochlear implants and tinnitus	Narrative review
Battmer RD	Hno 1989 37(4):148-52	Suppression of tinnitus by electric stimulation in cochlear implant patients	German
Bond M	Health Technol. Assess. 2009 13(44):ix-196	The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: A systematic review and economic model	Not on tinnitus

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
Bordeaux	Clinicaltrials.gov [accessed 31 Oct 2009] 2009 Clinicaltrials.gov ID NCT00486577	Chronic electrical stimulation of the auditory cortex for intractable tinnitus completed	Protocol only
Crathorne L	Clin. Otolaryngol. 2012 37(5):342-354	A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of bilateral multichannel cochlear implants in adults with severe-to-profound hearing loss	Not on tinnitus
Dauman R	5th International TRI Tinnitus Conference 2011, Buffalo, NY, USA, August 19-21, 2011 2011 3	Double-blind assessment of tinnitus relief induced by chronic electrical stimulation of auditory cortex (Acousco)	Abstract only
De Ridder D	J Neurosurg Sci 2012 56(4):323-40	Surgical brain modulation for tinnitus: the past, present and future	Narrative review
De Ridder D	Eur J Neurol 2010 17(7):891-2	Should rTMS for tinnitus be performed left-sided, ipsilaterally or contralaterally, and is it a treatment or merely investigational?	Editorial
De Ridder D	International Journal of Medical Sciences 2007 4(5):237-41	Theta, alpha and beta burst transcranial magnetic stimulation: brain modulation in tinnitus	No real comparison between treatment and control; no randomization, severity of tinnitus not an entry criterion
De Ridder D	International Journal of Medical Sciences 2007 4(5):242-6	Do tonic and burst TMS modulate the lemniscal and extralemniscal system differentially?	No real comparison between treatment and control; no randomization, severity of tinnitus not an entry criterion
De Ridder D	J Neurosurg 2011 114(4):903-11	Transcranial magnetic stimulation and extradural electrodes implanted on secondary auditory cortex for tinnitus suppression	No control group with sham or placebo
Dobie RA	Otolaryngol Head Neck Surg 1986 95(3 Pt 1):319-23	Electrical tinnitus suppression: a double-blind crossover study	Cross-over trial without clear between groups analysis of first period
Eichhammer P	Biological psychiatry 2003 54(8):862-5	Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus: a short case series	Cross-over trial without clear between groups analysis of first period

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
Engelberg M	Laryngoscope 1985 95(10):1167-73	Transcutaneous electrical stimulation for tinnitus	Group allocation not randomized, no severity of tinnitus given
Faber M	Brain Stimul. 2012 5(4):492-498	Top down prefrontal affective modulation of tinnitus with multiple sessions of tDCS of dorsolateral prefrontal cortex	Cross-over trial without clear between groups analysis of first period
Fiedler SC	Otorhinolaryngological Research Society (ORS) - abstracts of the meeting held in London, April 1996. Clinical Otolaryngology and Allied Sciences 1998 23(270)	Electromagnetic stimulation as a treatment of tinnitus: a further study	Abstract only
Folmer RL	Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 2006 556):96-101	Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on chronic tinnitus	No clear description of treatment design, unclear if randomized; no severity of tinnitus given
Forogh B	Neurological sciences 2013	Comparison of two protocols of transcranial magnetic stimulation for treatment of chronic tinnitus: a randomized controlled clinical trial of burst repetitive versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation	No independent control group (each patient is own control)
Frank W	GMS Health Technology Assessment 2006 2	Therapy of unspecific tinnitus without organic cause	Review; severity of tinnitus not an entry criterion
Fregni F	Eur J Neurol 2006 13(9):996-1001	Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation	No independent control group (each patient is own control)
Friedland DR	Otology & neurotology 2007 28(8):1005-12	Feasibility of auditory cortical stimulation for the treatment of tinnitus	Cross-over trial without clear between groups analysis of first period
Garin P	J Neurol 2011 258(11):1940-8	Short- and long-lasting tinnitus relief induced by transcranial direct current stimulation	Cross-over trial without clear between groups analysis of first period
Garin P	6th International TRI Conference on Tinnitus, Bruges, Belgium, June 13-16,	Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) Induces Short- and Long- Lasting of Improvement of Tinnitus Intensity and	Abstract only

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
	2012 2012 P38	Discomfort: Evidences from Additional Recruitment	
Hajak G	ICTRP [accessed 14 Oct 2010] 2010 ID ISRCTN89848288	Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of chronic tinnitus	Protocol only
Hazell JW	Br J Hosp Med 1979 22(5):468-71	Tinnitus	Narrative review
Hoare DJ	Noise Health 2013 15(63):107-16	Recent technological advances in sound-based approaches to tinnitus treatment: a review of efficacy considered against putative physiological mechanisms	Narrative review
Hoare DJ	Trials [Electronic Resource] 2013 14(207):	Evaluation of the acoustic coordinated reset (CR) neuromodulation therapy for tinnitus: study protocol for a double-blind randomized placebo-controlled trial	Protocol only
Hobson J	Cochrane Database Syst Rev 2012 11(CD006371	Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults	Wrong intervention
Hobson J	Cochrane Database Syst Rev 2010 12(CD006371	Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults	Updated by Hobson 2012
Hoekstra CEA	6th International TRI Conference on Tinnitus, Bruges, Belgium, June 13-16, 2012 2012 P33	Effectiveness of Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Chronic Tinnitus	Abstract only
House D	Int. Tinnitus J. 1999 5(1):27-9	Tinnitus suppression via cochlear implants: review and remarks	Narrative review
Hsiung-Kwang C	Proceedings of the 7th International TRI Conference on Tinnitus; 2013 May 15-18; Valencia, Spain 2013	In the assessment of chronic tinnitus patients following repetitive transcranial magnetic stimulation	Abstract only
Kaltenbach JA	Hearing Research 2006 217(224-34	The dorsal cochlear nucleus as a participant in the auditory, attentional and emotional components of tinnitus	Narrative review

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
Khedr E	3rd International TRI Tinnitus Conference 2009, Stresa, Italy, June 24-26 2009 2009 63	A comparative study: contralateral versus ipsilateral rTMS of temporoparietal cortex for the treatment of chronic tinnitus	Abstract only
Khedr EM	Eur J Neurol 2010 17(7):976-83	Contralateral versus ipsilateral rTMS of temporoparietal cortex for the treatment of chronic unilateral tinnitus: comparative study	No control group with sham or placebo
Kim BG	Electromagnetic biology and medicine 2013	Comparison of the outcomes of repetitive transcranial magnetic stimulation to the ipsilateral and contralateral auditory cortex in unilateral tinnitus	Article not available
Kleinjung T	Otolaryngol Head Neck Surg 2005 132(4):566-9	Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus	Cross-over trial without clear between groups analysis of first period
Kleinjung T	Int. Tinnitus J. 2009 15(2):154-60	Strategies for enhancement of transcranial magnetic stimulation effects in tinnitus patients	Narrative review
Kleinjung T	Int. Tinnitus J. 2008 14(2):112-8	Transcranial magnetic stimulation: a new diagnostic and therapeutic tool for tinnitus patients	Narrative review
Kleinjung T	Progress in Brain Research 2007 166(359-67	Transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment of chronic tinnitus: clinical effects	Narrative review
Kleinjung T	Abstracts of the 30th Annual Midwinter Research Meeting of the Association for Research in Otolaryngology . The Hyatt Regency Denver, Denver, Colorado, USA, 10-15 February, 2007, Session D12 2007 56, Abstract No.	Transcranial magnetic stimulation for the treatment of auditory phantom perceptions (tinnitus) in a randomized placebo controlled study	Abstract only

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
	166		
Kleinjung T	5th International TRI Tinnitus Conference 2011, Buffalo, NY, USA, August 19-21, 2011 2011 11	Efficacy of different protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of tinnitus: a randomized controlled study	Abstract only
Kleinjung T	Hno 2006 54(6):439-44	Treatment of chronic tinnitus with neuronavigated repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)	German
Kleinjung T	Otolaryngology - Head and Neck Surgery 2007 137(2 (Suppl 1)):P119-20	Combined temporal and prefrontal TMS for tinnitus treatment	Abstract only
Konopka W	Otolaryngol Pol 2008 62(5):601-5	Electrical stimulation as an alternative method of tinnitus treatment	Polish
Kreuzer PM	5th International TRI Tinnitus Conference 2011, Buffalo, NY, USA, August 19-21, 2011 2011 38	Can temporal rTMS be enhanced by targeting affective components of tinnitus with frontal rTMS? - A randomized controlled trial	Abstract only
Kreuzer PM	Front. Syst. Neurosci. 2011 NOVEMBER 2011):	Can temporal repetitive transcranial magnetic stimulation Be enhanced by targeting affective components of tinnitus with frontal rTMS? A randomized controlled pilot trial	Wrong comparison
Landgrebe M	BMC Psychiatry 2008 8(23TN ISRCTN89848288/ISRCTN	Design of a placebo-controlled, randomized study of the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic tinnitus	Protocol only
Landgrebe M	4th International TRI Tinnitus Conference 2010, Dallas, Texas, USA, June 8-11, 2010 2010 29	rTMS for the treatment of tinnitus: Results of a large randomized sham controlled trial	Abstract only
Landgrebe M	Proceedings of the 7th International TRI Conference	RTMS for the treatment of tinnitus: a randomized controlled trial Multicentric	Abstract only

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
	on Tinnitus; 2013 May 15-18; Valencia, Spain 2013	Study	
Langguth B	BMC neuroscience 2007 8(45)	Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: effects on cortical excitability	No clear first period comparison treatment/placebo presented
Langguth B	Psychiatrische Praxis 2004 31 Suppl 1(S52-4	Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of chronic tinnitus--are there long-term effects?	German
Langguth B	Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 2006 556):102-5	Repetitive transcranial magnetic stimulation and chronic tinnitus	Narrative review
Langguth B	Exp Brain Res 2008 184(4):587-91	High-frequency priming stimulation does not enhance the effect of low-frequency rTMS in the treatment of tinnitus	No control group with sham or placebo
Langguth B	mRCT [accessed 31 Oct 2009] 2009 ID ISRCTN03638520	Priming stimulation as an enhancement of low-frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the treatment of tinnitus completed	Protocol only
Lehner A	Trials [Electronic Resource] 2013 14(1):269	Comparing single-site with multisite rTMS for the treatment of chronic tinnitus - clinical effects and neuroscientific insights: study protocol for a randomized controlled trial	Protocol only
Londero A	Neurophysiol Clin 2006 36(3):145-55	Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a new therapeutic approach in subjective tinnitus?	Narrative review
Lopez-Ibor JJ	Curr Opin Psychiatry 2008 21(6):640-4	Transcranial magnetic stimulation	Narrative review
Lorenz I	J Neurophysiol 2010 104(3):1497-505	Short-term effects of single repetitive TMS sessions on auditory evoked activity in patients with chronic tinnitus	Cross-over trial without clear between groups analysis of first period
Lorenz I	3rd International TRI Tinnitus	The short-term impact of different rtms	Abstract only

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
	Conference 2009, Stresa, Italy, June 24-26 2009 2009 64	parameters on tinnitus	
Marcondes R	2009	Transcranial magnetic stimulation efficiency in patients with tinnitus and normal pure-tone audiometry: clinical and neuroimaging evaluation	Not retrievable
Marcondes RA	3rd International TRI Tinnitus Conference 2009, Stresa, Italy, June 24-26 2009 2009 29	Clinical and neuroimaging outcomes of the efficacy of transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus and normal hearing	Abstract only
Meeus OM	B Ent 2009 5(2):89-100	Transcranial magnetic stimulation (TMS) in tinnitus patients	Narrative review
Meng Z	Cochrane Database Syst. Rev. 2009 3):	Transcranial magnetic stimulation for tinnitus	Updated by Meng 2011
Mennemeier M	Hearing Research 2013 295(30-7	Laterality, frequency and replication of rTMS treatment for chronic tinnitus: pilot studies and a review of maintenance treatment	No control group
Mennemeier M	The Laryngoscope 2011 121(4):815-22	Variable changes in PET activity before and after rTMS treatment for tinnitus	Cross-over trial without clear between groups analysis of first period
Mielczarek M	Auris, nasus, larynx 2012	The application of direct current electrical stimulation of the ear and cervical spine kinesitherapy in tinnitus treatment	No RCT
Mielczarek M	Otolaryngol Pol 2007 61(5):902-4	Tinnitus treatment by using electrical stimulation	Polish
Muller PA	Brain Stimul. 2012 5(3):320-329	Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with pathologic positive sensory phenomena: A review of literature	No formal comparison between rTMS and control
Nct	ClinicalTrials.gov [accessed 12 July 2013] 2012	Systematic Evaluation of the Acoustic CR Â® Neuromodulation Treatment for	Protocol only

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
		Tinnitus	
Nct	ClinicalTrials.gov [accessed 12 July 2013] 2012	Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for the Treatment of Chronic Subjective Tinnitus	Protocol only
Perrot X	6th International TRI Conference on Tinnitus, Bruges, Belgium, June 13-16, 2012 2012 48-9	Safety and Efficacy Assessment of Conventional Low- and High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Chronic Tinnitus: Dosimetric Approach	Abstract only
Piccirillo JF	Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2011 137(3):221-228	Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus	Cross-over trial without clear between groups analysis of first period
Piccirillo JF	JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2013 139(4):388-95	Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus: four-week stimulation trial	Cross-over trial without clear between groups analysis of first period
Plewnia C	Annals of neurology 2003 53(2):263-6	Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation	No control group with sham or placebo
Plewnia C	Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2007 78(2):152-6	Moderate therapeutic efficacy of positron emission tomography-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a randomised, controlled pilot study	Cross-over trial without clear between groups analysis of first period
Plewnia C	CNS Neurosci. Ther. 2011 17(5):449-461	Brain Stimulation: New Vistas for the Exploration and Treatment of Tinnitus	Narrative review
Poreisz C	BMC neuroscience 2009 10(54)	Does a single session of theta-burst transcranial magnetic stimulation of inferior temporal cortex affect tinnitus perception?	No inclusion/exclusion criteria described
Pridmore S	Psychiatry Clin Neurosci 2006 60(2):133-8	Transcranial magnetic stimulation: potential treatment for tinnitus?	Narrative review
Punte AK	Hearing Research 2013	On the necessity of full length electrical	No control group with sham or placebo

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
	295(24-9	cochlear stimulation to suppress severe tinnitus in single-sided deafness	
Quaranta N	Int J Audiol 2004 43(5):245-51	Tinnitus and cochlear implantation	Narrative review
Rossi S	J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2007 78(8):857-863	Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic tinnitus: A randomised, crossover, double blind, placebo controlled study	No independent control group (each patient is own control)
Savage J	Clinical Evidence 2007	Tinnitus	Updated by Savage 2012
Savage J	Clinical Evidence 2009	Tinnitus	Updated by Savage 2012
Schmidt A	XXVIIIth International Congress of Audiology . Innsbruck, Austria, September 3-7, 2007 2006 64-5, Abstract No. L106	Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of tinnitus	Abstract only
School oM	ICTRP [accessed 14 Oct 2010] 2010	Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus	Protocol only
Seidman MD	CURR 2010 18(5):363-8	Tinnitus: current understanding and contemporary management	Narrative review
Shekhawat GS	Proceedings of the 7th International TRI Conference on Tinnitus; 2013 May 15-18; Valencia, Spain 2013 19	Double blind, sham-controlled, randomized clinical trial of transcranial direct current stimulation (RDCCS and hearing aids for tinnitus	Abstract only
Shulman A	Am J Otol 1987 8(6):479-84	External electrical tinnitus suppression: a review	Case series
Silchenko A	5th International TRI Tinnitus Conference 2011, Buffalo, NY, USA, August 19-21, 2011 2011 45	Acoustic CR neuromodulation counteracts both pathological synchrony and imbalance of interactions of brain areas in patient with subjective chronic tonal tinnitus	Abstract only
Simon E	Acta Neurochirurgica.	Epidural electrical auditory cortex	Abstract only

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
	Conference: 19th Congress of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, ESSFN Athens Greece. Conference Start: 20100922 Conference End: 20100925 2011 153(3):709	stimulation in the management of chronic unilateral disabling tinnitus. First results of the pilot study >>electin<<	
Simon E	4th International TRI Tinnitus Conference 2010, Dallas, Texas, USA, June 8-11, 2010 2010 39	Epidural electrical auditory cortex stimulation in the management of chronic unilateral disabling tinnitus. First results of the pilot study 'ELECTIN'	Abstract only
Smith JA	The Laryngoscope 2007 117(3):529-34	Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus: a pilot study	No independent control group (each patient is own control)
Summerfield AQ	Int. J. Audiol. 2006 45(SUPPL. 1):S99-S107	Self-reported benefits from successive bilateral cochlear implantation in post-lingually deafened adults: Randomised controlled trial	Not on tinnitus
Tass PA	5th International TRI Tinnitus Conference 2011, Buffalo, NY, USA, August 19-21, 2011 2011 24	Counteracting tinnitus symptoms and related pathological cerebral synchrony by acoustic coordinated reset neuromodulation	Abstract only
Tass PA	6th International TRI Conference on Tinnitus, Bruges, Belgium, June 13-16, 2012 2012 54	Counteracting Tinnitus Symptoms and Related Cerebral Synchrony by Acoustic Cr Neuromodulation	Abstract only
Thedinger BS	The Laryngoscope 1987 97(1):33-7	Treatment of tinnitus with electrical stimulation: an evaluation of the Audimax Theraband	No independent control group (each patient is own control)
Tringali S	Neurophysiol Clin 2013 43(1):19-33	Related noise exposure and auditory consequence during transcranial magnetic stimulation: new insights and review of the literature	Narrative review

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
Umc U	http://www.clinicaltrials.gov 2009 Clinicaltrials.gov ID NCT00668720	Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment in patients with chronic tinnitus completed	Protocol only
Vanneste S	Exp Brain Res 2012 221(3):337-43	Parietal double-cone coil stimulation in tinnitus	No control group with placebo or sham
Vanneste S	Exp Brain Res 2012 221(3):345-50	The involvement of the left ventrolateral prefrontal cortex in tinnitus: a TMS study	No independent control group (each patient is own control), between groups comparison between 2 types of stimulation
Vanneste S	J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011 82(10):1160-4	Repetitive transcranial magnetic stimulation frequency dependent tinnitus improvement by double cone coil prefrontal stimulation	Cross-over trial without clear between groups analysis of first period
Vanneste S	Neuromodulation 2012 15(4):350-60	Noninvasive and invasive neuromodulation for the treatment of tinnitus: an overview	Narrative review
Wassermann EM	Pharmacol Ther 2012 133(1):98-107	Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps	Narrative review
Watanabe K	Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho [Journal of the Oto-Rhino-Laryngological Society of Japan] 1995 98(8):1310-7	Electrocochleographic analysis of the suppression of tinnitus by electrical promontory stimulation and changes in compound action potentials	Japanese
Wedel H	Laryngo- rhino- otologie 1989 68(5):259-66	Effectiveness of various non-medicinal therapeutic measures in tinnitus. A long-term study	German
Wobrock T	Nervenheilkunde 2006 25(8):643-7	Repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with chronic tinnitus - Frontal versus temporal stimulation	German

COCHLEAR IMPLANTS

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
Amoodi HA	Laryngoscope 2011 121(7):1536-40	The effects of unilateral cochlear implantation on the tinnitus handicap inventory and the influence on quality of life	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Arts RAGJ	CURR 2012 20(5):398-403	Review: cochlear implants as a treatment of tinnitus in single-sided deafness	Narrative review
Bai Z	Audiol. Med. 2005 3(4):212-219	Subjective outcome measures after cochlear implantation: Overall measures	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Bond M	Health Technol. Assess. 2009 13(44):ix-196	The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: A systematic review and economic model	Not on tinnitus
Bovo R	Auris Nasus Larynx 2011 38(1):14-20	Tinnitus and cochlear implants	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Brackmann DE	Journal of Laryngology & Otology Supplement 1981 4(4):163-5	Reduction of tinnitus in cochlear-implant patients	Not available
Crathorne L	Clin Otolaryngol 2012 37(5):342-54	A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of bilateral multichannel cochlear implants in adults with severe-to-profound hearing loss	Comparison is bilateral CI with unilateral CI
Dauman R	Advances in Oto Rhino Laryngology 1993 48(168-73)	Tinnitus suppression in cochlear implant users	2 CI participants, no control group
Demajumdar R	Journal of Laryngology & Otology Supplement 1999 24(24-6)	Tinnitus, cochlear implants and how they affect patients	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Di Nardo W	Eur Arch Otorhinolaryngol 2007 264(10):1145-9	Tinnitus modifications after cochlear implantation	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Guitar K	New Zealand Med. J. 2013	Health effects of cochlear implants	Not on tinnitus

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
	126(1375):		
House D	International Tinnitus Journal 1999 5(1):27-9	Tinnitus suppression via cochlear implants: review and remarks	Narrative review
Ito J	Am J Otolaryngol 1994 15(2):145-8	Suppression of tinnitus by cochlear implantation	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Ito J	Laryngoscope 1994 104(6 Pt 1):752-4	Tinnitus suppression by electrical stimulation of the cochlear wall and by cochlear implantation	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Ito J	Otolaryngol Head Neck Surg 1997 117(6):701-3	Tinnitus suppression in cochlear implant patients	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Kompis M	Audiology & Neuro Otology 2012 17(3):161-8	Tinnitus before and 6 months after cochlear implantation	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
McKerrow WS	Ann Otol Rhinol Laryngol 1991 100(7):552-8	Tinnitus suppression by cochlear implants	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Mo B	Int J Audiol 2002 41(8):527-34	Tinnitus in cochlear implant patients--a comparison with other hearing-impaired patients	Tinnitus not an entry criterion
Noble W	Ear Hear 2000 21(4 Suppl):50S-59S	Self-reports about tinnitus and about cochlear implants	Narrative review
Olze H	Audiology & Neuro Otology 2012 17(1):2-11	The impact of cochlear implantation on tinnitus, stress and quality of life in postlingually deafened patients	Includes not only tinnitus patients; before/after study
Olze H	Laryngoscope 2011 121(10):2220-7	Cochlear implantation has a positive influence on quality of life, tinnitus, and psychological comorbidity	Tinnitus not an entry criterion
Olze H	Otol Neurotol 2012 33(7):1169-75	Extra benefit of a second cochlear implant with respect to health-related quality of life and tinnitus	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Osaki Y	Neuroreport 2005 16(15):1625-8	Neural mechanism of residual inhibition of tinnitus in cochlear implant users	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Prentiss S	J Am Acad Audiol 2010 21(3):197-203	Partial deafness cochlear implantation at the University of Kansas: techniques and outcomes	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Punte AK	Cochlear Implants International 2011 12(1):	Cochlear implantation as a durable tinnitus treatment in single-sided deafness	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
Quaranta N	Acta Otolaryngol (Stockh) 2008 128(2):159-63	The effect of unilateral multichannel cochlear implant on bilaterally perceived tinnitus	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Quaranta N	Int J Audiol 2004 43(5):245-51	Tinnitus and cochlear implantation	Severity of tinnitus not an entry criterion
Quentin Summerfield A	International Journal of Audiology 2006 45(1):	Self-reported benefits from successive bilateral cochlear implantation in post-lingually deafened adults: randomised controlled trial	Tinnitus not an entry criterion
Ray J	Cochlear implants int. 2006 7(1):49-58	Non-users and limited users of cochlear implants	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Ruckenstein MJ	Otol Neurotol 2001 22(2):200-4	Tinnitus suppression in patients with cochlear implants	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Sainz M	Audiology & Neuro Otology 2007 12(6):401-6	Otosclerosis: mid-term results of cochlear implantation	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Sainz M	Otol Neurotol 2009 30(8):1044-8	Complications and pitfalls of cochlear implantation in otosclerosis: a 6-year follow-up cohort study	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Souliere CR, Jr.	Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992 118(12):1291-7	Tinnitus suppression following cochlear implantation. A multifactorial investigation	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Tyler RS	Annals of Otology, Rhinology, & Laryngology Supplement 1995 165(25-30)	Tinnitus in the profoundly hearing-impaired and the effects of cochlear implants	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Van de Heyning P	Ann Otol Rhinol Laryngol 2008 117(9):645-52	Incapacitating unilateral tinnitus in single-sided deafness treated by cochlear implantation	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)
Yonehara E	International Tinnitus Journal 2006 12(2):172-4	Can cochlear implants decrease tinnitus?	Cohort study, no control group with sham or placebo, only before/after results (each patient is own control)

APPENDIX 3. LIJST MET GEËXCLUDEERDE RICHTLIJNEN

Organisatie	Jaar	Land	Titel	Reden(en) voor exclusie
American Academy of Otolaryngology - Head + Neck Surgery Foundation	-	VS	Tinnitus	Ongoing
Agency for Health Quality + Assessment of Catalonia	2006	Spain	Els implants coclears en adults i nens: indicacions, efectivitat, seguretat i cost	Spanish
Cincinnati Children's Hospital Medical Center	2009	VS	Audiologic management for children with permanent unilateral sensorineural hearing loss	Wrong population
Cincinnati Children's Hospital Medical Center	2011	VS	Effects of amplification on quality of life among school age children with single sided deafness	Wrong population
Cincinnati Children's Hospital Medical Center	2011	VS	Quality of life in children with sequential bilateral cochlear implants	Wrong population
Association of Scientific Medical Societies (AWMF)	-	Germany	Tinnitus	Ongoing
HTA Unit, Ministry of Health,, Malaysia	2009	Malaysia	Mediclaser + Tinnitool ®	Wrong intervention, no guideline
Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. Neurophysiol Clin. 2011;41(5-6):221-95	2011	France	French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications	No guideline
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	2013	VS	Cochlear implants for children and adults with severe to profound deafness	Wrong population
Basque Office for Health Technology Assessment	2000	Spain	Implantes auditivos: concepto, indicaciones y uso apropiado	Spanish
Weisz N, Steidle L, Lorenz I. Eur J Neurosci. 2012;36(1):2077-87	2012	-	Formerly known as inhibitory: effects of 1-Hz rTMS on auditory cortex are state-dependent	No guideline

APPENDIX 4. 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?	
Dobie RA 1999	N Not clearly reported	N Not reported	N Only Medline; also search in reference lists	N	N No list of excluded studies	N Only narratively	N Assessed with criteria of Guyatt, but not reported	N	N No MA done, but this narrative overview is also no appropriate presentation	N	N	0/11
Meng Z 2011	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N insufficient studies included in review to statistically or graphically assess publication bias	N Not for the primary studies	9/11
Miyamoto 2003	N	N Not reported	N Only Medline; also search in reference lists	N	N No list of excluded studies	N No patient characteristics presented	N	N	Y No MA done for correct reason	N	N	1/11
Peng Z 2012	Y	Y	Y	Y	N No list of excluded studies	Y	Y	Y	Y No MA done for correct reason	N insufficient studies included in review to statistically or graphically assess publication bias	N Not for the primary studies	8/11
Philips 2012	Y	N Not reported	Y	N Search included only databases	N Only for those initially selected	Y	N Some critical appraisal was performed but focused mainly on clinical criteria	N	N No meta-analyses performed, and no justification for doing so	N insufficient studies included in review to statistically or graphically assess publication bias	Y	4/11
Savage J 2012	Y	N	Y	Y No language restriction; harms alerts from relevant organizations included	N	N	Y	Y	N No meta-analyses performed, and no justification for doing so	N insufficient studies included in review to statistically or graphically assess publication bias	N	5/11
Song JJ 2012	Y	Y	N Only PubMed	N No search for grey literature; only English literature	N No list of excluded studies	N No patient characteristics presented	N	N	Y Only RCTs in MA, rest described in text	N	N Not for the primary studies	3/11
Theodoroff SM 2013	N	N Not reported	N Only PubMed & Medline; no other sources	N	N No list of excluded studies	N No patient characteristics presented	N	N	Y No MA done, justification in abstract	N	N Not for the primary studies	1/11

RCT'S EN VERGELIJKENDE STUDIES

ANDERS 2010

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear	No description of randomisation procedure
Allocation concealment (selection bias)	Unclear	No description
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low	
Incomplete outcome data (attrition bias)	High	10/52 drop-out rate
Selective reporting (reporting bias)	High	No intention to treat analyses; only comparisons within groups and not between groups (only graphically)
Other bias	Low	

BARWOOD CH 2013

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low	
Allocation concealment (selection bias)	Unclear	No description
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear	No description
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low	
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias	Low	

CHUNG 2012

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear	Patients randomly assigned, but precise randomization scheme not described
Allocation concealment (selection bias)	Unclear	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear	Not reported
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear	Not reported

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low	
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias	Low	

DANESHI 2005

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	High	Retrospective cohort study, no randomization
Allocation concealment (selection bias)	High	Selection on indication
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High	No blinding
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High	No blinding
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low	
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias	High	No risk adjustment

GHOSSAINI 2004

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low	
Allocation concealment (selection bias)	Unclear	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low	
Incomplete outcome data (attrition bias)	High	Two patients excluded because they failed to return for post-treatment testing; of the 35 patients included in the analyses, not all are reported for each outcome
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias	Low	

KAPKIN 2008

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	High	Randomised according to order of admission: pseudo-randomization
Allocation concealment (selection bias)	High	Randomised according to order of admission: no allocation concealment

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear	Patients were blinded, no description on blinding of personnel
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear	No description
Incomplete outcome data (attrition bias)	High	Reports 75 people randomized into the two groups, but the two groups at the end consist of 42 participants
Selective reporting (reporting bias)	High	Ear-based analysis, no between group comparison
Other bias	Low	

KHEDR EM 2008

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low	Computer generated randomisation table
Allocation concealment (selection bias)	Unclear	Not described
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear	Not described
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear	Not described
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear	No withdrawals or selection mechanism for initial recruitment reported
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias	Low	

LANGGUTH 2012: FIRST PART OF THE STUDY

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear	No description
Allocation concealment (selection bias)	Unclear	No description
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear	Blinding success is reported to be low in the study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear	Blinding success is reported to be low in the study
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low	
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias	Low	

MARCONDES RA 2010

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear	Random allocation, although precise randomization scheme not described
Allocation concealment (selection bias)	Low	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low	
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low	
Selective reporting (reporting bias)	High	No reliable analyses of sham vs active treatment
Other bias	Low	

PLEWNIA C 2012 & SCHRAVEN SP 2013

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear	Random allocation to treatment arm, but no clear description of randomization scheme
Allocation concealment (selection bias)	Low	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear	Not reported
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low	
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias	Low	

ROLAND 1993

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear	Randomized without clear description on the randomization scheme
Allocation concealment (selection bias)	Low	Only technician knew which device was sham
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low	
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low	
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias	Low	

TASS PA 2012

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low	
Allocation concealment (selection bias)	Low	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High	Single blind
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low	
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias	Low	

VANNESTE S 2013

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear	Patients randomly assigned to tACS or tDCS; random scheme not clear, neither clear how allocation to treatment and sham within subgroups was done
Allocation concealment (selection bias)	Unclear	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear	Not reported
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear	Not reported
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear	Not reported
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias	Low	

APPENDIX 5. GRADE PROFIELEN

TRANSCRANIËLE MAGNETISCHE STIMULATIE

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	rTMS	Placebo, sham or usual care	Relative (95% CI)	Absolute		
Tinnitus severity at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
THI change from baseline at 1 week (Better indicated by lower values)												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	12	10	-	MD 8.33 lower (13.51 to 3.15 lower)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
THI at 2 weeks (Better indicated by lower values)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness ⁵	serious ⁶	none	22	20	-	MD 8.72 higher (4.11 lower to 21.55 higher) ⁷	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
THI at 4-6 weeks (Better indicated by lower values)												
3 ⁸	randomised trials	serious ⁸	no serious inconsistency	serious ⁹	serious ⁶	none	46	44	-	MD 0.67 lower (15.03 lower to 13.70 higher)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT
THI change from baseline at 1 month (Better indicated by lower values)												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	12	10	-	MD 5.33 lower (10.41 to 0.25 lower)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	rTMS	Placebo, sham or usual care	Relative (95% CI)	Absolute		
THI at 14 weeks (Better indicated by lower values)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness ⁵	serious ⁶	none	22	20	-	MD 8.72 higher (4.96 lower to 22.4 higher) ⁷	⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
THI at 6 months (Better indicated by lower values)												
2 ¹⁰	randomised trials	serious ¹⁰	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ¹¹	none	32	29	-	MD 1.26 higher (10.29 lower to 12.81 higher)	⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT
Improvement on THI of at least 7 points at 3 months												
1 ¹²	randomised trials	serious ¹²	no serious inconsistency	serious ¹³	very serious ¹¹	none	3/4 (75%)	1/4 (25%)	RR 3.00 (0.5 to 17.95)	500 more per 1000 (from 125 fewer to 1000 more)	⊕⊕⊕ VERY LOW	
TQ change from baseline at 1 week (Better indicated by lower values)												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ⁶	none	12	10	-	MD 8.68 lower (13.39 to 3.97 lower)	⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
TQ at 2 weeks (Better indicated by lower values)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness ⁵	very serious ¹¹	none	22	20	-	MD 5.57 higher (8.03 lower to 19.17 higher) ⁷	⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT
TQ change from baseline at 1 month (Better indicated by lower values)												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ⁶	none	12	10	-	MD 4.2 lower (8.18 to 0.22 lower)	⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	rTMS	Placebo, sham or usual care	Relative (95% CI)	Absolute		
TQ at 6 weeks (Better indicated by lower values)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness ⁵	serious ⁶	none	22	20	-	MD 7.65 higher (2.79 lower to 18.09 higher) ⁷	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
TQ at 14 weeks (Better indicated by lower values)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness ⁵	serious ⁶	none	22	20	-	MD 6.15 higher (4.38 lower to 16.68 higher) ⁷	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
TQ at 6 months (Better indicated by lower values)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness ⁵	very serious ¹¹	none	22	20	-	MD 4.83 higher (6.41 lower to 16.07 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Improvement on TQ of at least 5 point at 1 month												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	very serious ¹¹	none	2/12 (16.7%)	0/10 (0%)	RR 4.23 (0.23 to 79.1)	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Improvement on TQ of at least 5 point (mean TQ of different time points)												
1 ¹⁴	randomised trials	serious ¹⁴	no serious inconsistency	serious ¹⁵	very serious ¹⁶	none	10/48 (20.8%)	6/45 (13.3%)	RR 1.56 (0.62 to 3.95)	75 more per 1000 (from 51 fewer to 393 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Tinnitus disturbance by VAS at 2 weeks (Better indicated by lower values)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness ⁵	serious ⁶	none	22	20	-	MD 13.99 higher (1.24 lower to 29.22 higher) ⁷	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	rTMS	Placebo, sham or usual care	Relative (95% CI)	Absolute		
Tinnitus disturbance by VAS at 6 weeks (Better indicated by lower values)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness ⁵	serious ⁶	none	22	20	-	MD 12.00 higher (2.18 lower to 26.18 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Tinnitus disturbance by VAS at 14 weeks (Better indicated by lower values)												
1 ⁴	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ⁵	serious ⁶	none	22	20	-	MD 13.87 higher (1.74 lower to 29.48 higher) ⁷	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Tinnitus disturbance by VAS at 6 months (Better indicated by lower values)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness ⁵	serious ⁶	none	22	20	-	MD 12.72 higher (3.85 lower to 29.29 higher) ⁷	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Quality of life at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Well-being scores at 12 days (Better indicated by lower values)												
1 ¹⁴	randomised trials	serious ¹⁴	no serious inconsistency	serious ¹⁷	very serious ¹⁸	none	0	-	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Well-being scores at 90 days (Better indicated by lower values)												
1 ¹⁴	randomised trials	serious ¹⁴	no serious inconsistency	serious ¹⁷	very serious ¹⁸	none	0	-	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	rTMS	Placebo, sham or usual care	Relative (95% CI)	Absolute		
Cognitive function at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Sleep disorders at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Psychiatric comorbidity at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Adverse events: worsening of tinnitus												
4 ¹⁹	randomised trials	serious ¹⁹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²⁰	very serious ^{3,16}	none	13/144 (9%)	9/92 (9.8%)	RR 0.83 (0.37 to 1.85)	17 fewer per 1000 (from 62 fewer to 83 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT
Adverse events: seizures												
2 ²¹	randomised trials	serious ²¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²⁰	serious ²²	none	0/70 (0%)	0/65 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Adverse events: worsening of hearing loss												
1 ²³	randomised trials	serious ²³	no serious inconsistency	no serious indirectness ²⁰	serious ²²	none	0/10 (0%)	0/9 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	rTMS	Placebo, sham or usual care	Relative (95% CI)	Absolute		
Serious adverse events												
3 ²⁴	randomised trials	serious ²⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness ²⁰	serious ²²	none	0/80 (0%)	0/74 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Chung 2012: unclear randomization procedure, allocation concealment and blinding

² Patients with tinnitus whose symptoms had not resolved with medication or other adjuvant treatments such as acupuncture and retraining therapy

³ CI includes 1 MID

⁴ Anders 2010: unclear allocation concealment, incomplete outcome data

⁵ Patients with tinnitus for at least 6 months and pharmacological treatment for at least 3 months without response. However, no indication of severity.

⁶ Small sample size, 1 MID included in CI

⁷ See Meng Z 2011

⁸ Anders 2010, Marcondes 2010, Ghossaini 2004: 2 studies with unclear allocation concealment and incomplete outcome data

⁹ No severity of tinnitus reported in 1 study

¹⁰ Anders 2010, Marcondes 2010: 1 study with unclear allocation concealment and incomplete outcome data

¹¹ Small sample size, CI includes 2 MIDs

¹² Barwood 2013: unclear allocation concealment and blinding of outcome assessors

¹³ Not all patients had severe tinnitus

¹⁴ Langguth 2012 (first study): unclear randomization procedure, allocation concealment, and blinding

¹⁵ No severity of tinnitus reported

¹⁶ CI includes both MIDs

¹⁷ No severity of tinnitus reported, but mean baseline TQ scores between 36.2 and 38.6 in the four treatment groups

¹⁸ No scores per group provided, only time x group interaction

¹⁹ Ghossaini 2004, Khedr 2008, Langguth 2012, Plewnia 2012: only one study without important methodological drawbacks (Plewnia 2012)

²⁰ Several studies without reporting of tinnitus severity, but less important for adverse events

²¹ Anders 2010, Langguth 2012: one study with high risk of bias, one with unclear risk of bias

²² Small sample size, no events

²³ Marcondes 2010: unclear randomization procedure; selective outcome reporting

²⁴ Anders 2010, Langguth 2012, Marcondes 2010: one study with high risk of bias, two studies with unclear risk of bias

TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Transcranial direct current stimulation	Sham	Relative (95% CI)	Absolute		
Tinnitus severity at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
VAS tinnitus loudness post-treatment												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	very serious ³	none	-	-	-	-	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
VAS tinnitus annoyance post-treatment												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	very serious ³	none	-	-	-	-	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
Quality of life at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Cognitive function at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Transcranial direct current stimulation	Sham	Relative (95% CI)	Absolute		
Sleep disorders at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Psychiatric comorbidity at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Anxiety post-treatment (HADS)												
1 ⁴	randomised trials	very serious ⁴	no serious inconsistency	serious ²	very serious ³	none	-	-	-	-	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
Anxiety post-treatment (BDI)												
1 ⁵	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ³	none	-	-	-	-	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
Depression post-treatment (HADS)												
1 ⁴	randomised trials	very serious ⁴	no serious inconsistency	serious ²	very serious ³	none	-	-	-	-	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
Depression post-treatment (BDI)												
1 ⁵	randomised trials	very	no serious	no serious	very	none	-	-	-	-	⊕000 VERY	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Transcranial direct current stimulation	Sham	Relative (95% CI)	Absolute		
		serious ⁵	inconsistency	indirectness	serious ³						LOW	
Adverse events												
3 ⁶	randomised trials	very serious ⁶	serious ⁷	serious ⁸	serious ⁹	none	-	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

¹ Vanneste 2013: unclear randomization procedure, blinding or ITT analysis

² Severity of tinnitus not clearly reported

³ No quantification of effect

⁴ Faber 2012: cross-over RCT, but no comparison between treatment groups in first phase of study

⁵ Garin 2011: cross-over RCT, but no comparison between treatment groups in first phase of study

⁶ Faber 2012, Fregni 2006, Garin 2011: cross-over trials without comparison between treatment groups in first phase of study

⁷ 2 studies without adverse events, 1 study reporting worsening of tinnitus

⁸ Severity of tinnitus not clearly reported in studies

⁹ Low sample size

ELECTRICAL CORTICAL STIMULATION

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Electrical cortical stimulation	Sham	Relative (95% CI)	Absolute		
Tinnitus severity at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
VAS tinnitus loudness post-treatment												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	very serious ³	none	-	-	No quantification of effect		⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
VAS tinnitus annoyance post-treatment												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	very serious ³	none	-	-	No quantification of effect		⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
Tinnitus improvement on 10-point scale												
1 ⁴	randomised trials	very serious ⁴	no serious inconsistency	serious ²	very serious ⁵	none	18/42 (42.9%)	4/14 (28.6%)	RR 1.50 (0.61 to 3.69)	143 more per 1000 (from 111 fewer to 769 more)	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
Quality of life at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Electrical cortical stimulation	Sham	Relative (95% CI)	Absolute		
Cognitive function at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Sleep disorders at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Psychiatric comorbidity at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Adverse events: worse hearing post-treatment												
1 ⁴	randomised trials	very serious ⁴	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁶	none	0/42 (0%)	0/14 (0%)	-	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Adverse events: tinnitus worsening post-treatment												
1 ⁴	randomised trials	very serious ⁴	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁷	none	7/42 (16.7%)	6/14 (42.9%)	RR 0.39 (0.16 to 0.96)	261 fewer per 1000 (from 17 fewer to 360 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

¹ Vanneste 2013: unclear randomization procedure, blinding or ITT analysis

² Severity of tinnitus not clearly reported

³ No quantification of effect

⁴ Kapkin 2008: pseudo-RCT, incomplete outcome reporting

⁵ CI includes both MIDs

⁶ Low sample size, no events

⁷ CI includes 1 MID

ACOUSTIC COORDINATED RESET NEUROMODULATION

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Acoustic Coordinated Reset Neuromodulation	Sham	Relative (95% CI)	Absolute		
Tinnitus severity at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
VAS tinnitus loudness at 12 weeks (on-stimulation) (Better indicated by lower values)												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ³	none	22 ⁴	5	-	MD 28.3 lower (47.74 to 8.86 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
VAS tinnitus loudness at 16 weeks (off-stimulation) (Better indicated by lower values)												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁵	none	22 ⁴	5	-	MD 16 lower (42.98 lower to 10.98 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
VAS tinnitus annoyance at 12 weeks (on-stimulation) (Better indicated by lower values)												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁵	none	22 ⁴	5	-	MD 24.7 lower (39.66 to 9.74 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Acoustic Coordinated Reset Neuromodulation	Sham	Relative (95% CI)	Absolute		
VAS tinnitus annoyance at 16 weeks (off-stimulation) (Better indicated by lower values)												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁵	none	22 ⁴	5	-	MD 13.4 lower (44.46 lower to 17.66 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
TQ score at 12 weeks (off-stimulation) (Better indicated by lower values)												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁵	none	22 ⁴	5	-	MD 4 lower (11.25 lower to 3.25 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
TQ score at 16 weeks (off-stimulation) (Better indicated by lower values)												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	very serious ⁶	none	22 ⁴	5	-	MD 3.1 lower (13.37 lower to 7.17 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Quality of life at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Cognitive function at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Sleep disorders at 1 year												
0	No evidence					none	-	-	-	-		CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Acoustic Coordinated Reset Neuromodulation	Sham	Relative (95% CI)	Absolute		
	available											
Psychiatric comorbidity at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Adverse events: treatment-related												
1 ¹	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ⁷	serious ³	none	8/22 (36.4%) ⁴	0/5 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Tass 2012: no blinding of assessors

² Mean baseline TQ score 29.2 - 50.8 in the 5 treatment groups, so not all severe tinnitus

³ Small sample size

⁴ Only G1 included in this analysis

⁵ Small sample size, CI includes 1 MID

⁶ Small sample size, CI includes 2 MIDs

⁷ No downgrade because less impact on adverse events

COCHLEAR IMPLANTS

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cochlear implants	Auditory electrical stimulation	Relative (95% CI)	Absolute		
Tinnitus severity at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
TQ score at 50 days (Better indicated by lower values)												
1 ¹	observational studies	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	20	32	-	MD 2.82 lower (10.03 lower to 4.39 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Quality of life at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Cognitive function at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
TQ cognitive distress subscale at 50 days (Better indicated by lower values)												
1 ¹	observational studies	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ³	none	20	32	-	MD 1.39 lower (10.28 lower to 7.5 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cochlear implants	Auditory electrical stimulation	Relative (95% CI)	Absolute		
Sleep disorders at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
TQ sleep disturbances subscale at 50 days (Better indicated by lower values)												
1 ¹	observational studies	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ³	none	20	32	-	MD 1.76 higher (8.57 lower to 12.09 higher)		IMPORTANT
Psychiatric comorbidity at 1 year												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
TQ emotional distress subscale at 50 days (Better indicated by lower values)												
1 ¹	observational studies	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	20	32	-	MD 7.63 lower (18.44 lower to 3.18 higher)		IMPORTANT
TQ emotional-cognitive distress subscale at 50 days (Better indicated by lower values)												
1 ¹	observational studies	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ³	none	20	32	-	MD 3.59 lower (12.37 lower to 5.19 higher)		IMPORTANT
Adverse events: worsening of tinnitus												
1 ¹	observational studies	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/20 (0%)	0/32 (0%)	-	-		IMPORTANT

¹ Daneshi 2005: important differences in patient characteristics between treatment groups, no adjustment for confounders² CI includes 1 MID³ CI includes both MID

APPENDIX 6. EVIDENCE TABLES

SYSTEMATISCHE REVIEWS

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
Dobie 1999	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Source of funding: not reported Databases: Medline, Old Medline, reference lists Languages: not reported Search date: 1998 Study designs: RCTs Included studies: N=6; Dobie 1986, Thedinger 1987, Lyttkens 1986, Coles 1991, Roland 1993, Roland 1996 	<ul style="list-style-type: none"> Patients with subjective tinnitus associated with sensorineural hearing loss attributable to age, noise exposure, head injury etc. Severity not reported No patient characteristics provided 	<ul style="list-style-type: none"> Electrical stimulation Magnetic stimulation 	<p><u>Tinnitus severity</u>: not reported</p> <p><u>Cognitive function</u>: not reported</p> <p><u>Sleep disorders</u>: not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Adverse events</u>: not reported</p> <p>Results only reported descriptively</p>	<ul style="list-style-type: none"> Review of low quality according to Amstar, total score 0/11
Meng 2011	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Source of funding: none, not specified Databases: the Cochrane Ear, Nose and Throat Disorders Group Trials Register, CENTRAL, The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CINAHL, AMED, 	<ul style="list-style-type: none"> Anders 2010: N=52 of which 13 women, age 18-70y, treatment-resistant tinnitus >=6 months and stable medication; right-handed, normal hearing, Pharmacological treatment for at least 3 months without significant clinical 	<p>rTMS</p> <ul style="list-style-type: none"> Anders 2010: 2 x 5 sessions, 1 Hz rTMS, stimulation intensity 110% of the individual resting motor threshold, 1500 stimuli per session, coil position over the left primary auditory cortex; placebo: sham stimulation Ghossaini 2004: 	<p><u>Tinnitus severity</u>:</p> <p><i>THI and TQ</i></p> <p>Low frequency:</p> <ul style="list-style-type: none"> After 2 weeks: <ul style="list-style-type: none"> Mean diff on THI 8.72 (-4.11 to 21.55) Mean diff on TQ 7.12 (-3.10 to 17.34) After 1 month: <ul style="list-style-type: none"> Mean diff on THI -9.50 (-29.63 to 10.63) After 6 weeks: 	<ul style="list-style-type: none"> Review of good quality according to Amstar, total score 9/11 No restrictions on publication status

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	<p>LILACS, KoreaMed, IndMed, PakMediNet, CAB Abstracts, Web of Science, BIOSIS Previews, CNKI, Chinese Biomedical Literature, ISRCTN, ClinicalTrials.gov, ICTRP, Google</p> <ul style="list-style-type: none"> • Languages: no restrictions • Search date: 24/05/2011 • Study designs: RCTs • Included studies: Roland 1993; Anders 2010; Ghossaini 2004; Khedr 2008; Marcondes 2010 	<p>response, identical doses of current pharmacological treatment for at least 6 weeks, normal middle ear</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ghossaini 2004: N=35, tinnitus \geq6 months, age 23-83y • Khedr 2008: N=66 of which 27 women, mean age 41y (SD 15), 53 patients normal hearing • Marcondes 2010: N=19, tinnitus \geq3 months, age $>$18y, normal hearing • Roland 1993: N=58, age 36-82y, tinnitus \geq1y 	<p>Diapulse device (model D103) 3 times per week for 1 month. High-frequency (27.12 MHz) pulsed electromagnetic energy in 65-μs bursts with a repetition rate of 600 pulses per second at 975 W peak and a 6-inch penetration depth; placebo: sham stimulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Khedr 2008: 3 groups according to different frequencies of rTMS (1 Hz, 10 Hz, 25 Hz), 5 daily sessions of rTMS for 2 consecutive weeks, 1500 pulses at 1, 10 or 25 Hz daily for 2 weeks over the region of the left auditory cortex; placebo: 1 Hz over the occipital cortex • Marcondes 2010: Five sessions of rTMS on 5 consecutive business days. At each session of 17 minutes, 1020 stimuli were administered with an intensity of 110% motor threshold at a frequency of 1 Hz over the left temporoparietal cortex; placebo: sham stimulation 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mean diff on THI 11.55 (-1.81 to 24.91) ○ Mean diff on TQ 7.65 (-2.79 to 18.09) • After 14 weeks <ul style="list-style-type: none"> ○ Mean diff on THI 8.72 (-4.96 to 22.40) ○ Mean diff on TQ 6.15 (-4.38 to 16.68) • After 4 months: <ul style="list-style-type: none"> ○ THI Good improvement: RR 0.33 (0.04-2.87); ○ THI Partial improvement: RR 12.0 (1.76-81.74); ○ THI No improvement: RR 0.25 (0.09-0.72) • After 26 weeks: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mean diff on THI 5.57 (-8.03 to 19.17) ○ Mean diff on TQ 4.83 (-6.41 to 16.07) • After 6 months: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mean diff on THI -6.80 (-25.85 to 12.25) <p>High frequency</p> <ul style="list-style-type: none"> • At the end of follow-up (4 months) <ul style="list-style-type: none"> ○ THI Good improvement: RR 1.73 (0.56-5.34) ○ THI Partial improvement: RR 6.59 (0.95-45.84) ○ THI No improvement: RR 0.35 (0.19-0.66) <p><i>Tinnitus loudness</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abolished: RR 0.0 (0.0-0.0) 	

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
			<ul style="list-style-type: none"> • Roland 1993: 15 minutes per day for 1 week, Therapak device over the top of the neck and mastoid process of each ear; placebo: sham stimulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Improved: RR 4.17 (1.30-13.40) • Unchanged: RR 1.03 (0.64-1.66) • Worse: RR 0.76 (0.24-2.35) <p><i>Tinnitus disturbance</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • After 2 weeks: <ul style="list-style-type: none"> ○ VAS mean difference 13.99 (-1.24 to 29.22) • After 6 weeks <ul style="list-style-type: none"> ○ VAS mean difference 12.0 (-2.18 to 26.18) • After 14 weeks <ul style="list-style-type: none"> ○ VAS mean difference 13.87 (-1.74 to 29.48) • After 26 weeks <ul style="list-style-type: none"> ○ VAS mean difference 12.72 (-3.85 to 29.29) <p><u>Cognitive function</u>: not reported</p> <p><u>Sleep disorders</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anders et al. reported changes in the quality of sleep in the treatment and placebo group (no results reported) <p><u>Psychiatric comorbidity</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Adverse events</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No severe events reported • 11/94 patients reported worsening of tinnitus vs. 5/59 in the sham group (OR 1.54; 95%CI 0.50-4.74) • 1 patient reported pain at the site of 	

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				stimulation and muscle twitching	
Miyamoto 2003	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Source of funding: not reported Databases: Medline, reference lists Languages: not reported Search date: 1994-? Study designs: no limits Included studies: N=8 observational studies; Miyamoto 1997, Ito 1997, Ito 1994, Ito 1994, Souliere 1992, Ruckenstein 2001, Vernon 2000, Kou 1994 	<ul style="list-style-type: none"> Patients with tinnitus Severity not reported No patient characteristics provided 	<ul style="list-style-type: none"> Cochlear implants 	<p><u>Tinnitus severity:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tinnitus suppression (5 studies, N=221): 34-93% Contralateral improvement (2 studies, N=63): 42-46% Annoyance improvement (2 studies, N=111): 43-66% Loudness improvement (3 studies, N=149): 42-93% <p><u>Cognitive function:</u> not reported</p> <p><u>Sleep disorders:</u> not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity:</u> not reported</p> <p><u>Quality of life:</u> not reported</p> <p><u>Adverse events:</u> not reported</p> <p>Results only reported descriptively</p>	<ul style="list-style-type: none"> Review of low quality according to Amstar, total score 1/11
Peng 2012	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Source of funding: Major State Basic Research Development Program of China (973 Program) (No. 2011CB504503), Beijing Science and Technology Program (No. KZ201210025026), and National Key Technology R&D Program (No. 2012BA112B05) 	<ul style="list-style-type: none"> Anders 2010: N=52, age 20-69y, mean age 48.09y, tinnitus \geq6 months; normal hearing, pharmacological treatment for at least 3 months without significant clinical response, identical doses of current pharmacological treatment for at least 6 week 	<p>Transcranial magnetic stimulation (TMS)</p> <ul style="list-style-type: none"> Anders 2010: 1 Hz, 5 daily sessions for 2 weeks Khedr 2008: 1 Hz, 10 Hz, 25 Hz, 5 daily sessions for 2 weeks Marcondes 2010: 1 Hz, 5 daily sessions for 1 week Plewnia 2007: 1 Hz, 5 daily sessions for 2 weeks followed by 5 daily sham sessions for 	<p><u>Tinnitus severity:</u> not reported</p> <p><u>Cognitive function:</u> not reported</p> <p><u>Sleep disorders:</u> not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity:</u> not reported</p> <p><u>Quality of life:</u> not reported</p> <p><u>Adverse events:</u> not reported</p> <p>Results only reported descriptively</p>	<ul style="list-style-type: none"> Review of good quality according to Amstar, total score 8/11

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	<ul style="list-style-type: none"> Databases: Cochrane Ear, Nose and Throat Disorders Group Trials Register; the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2009, Issue 3); PubMed; EMBASE; Ovid; CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature); IndMed; PakMediNet; CAB Abstracts; Web of Science; CNKI (China National Knowledge Infrastructure); mRCT (Current Controlled Trials); ClinicalTrials.gov; and ICTRP Languages: no restrictions Search date: 1/2012 Study designs: RCTs Included studies: Anders 2010, Khedr 2008, Marcondes 2010, Plewnia 2007, Rossi 2007 	<ul style="list-style-type: none"> Khedr 2008: N=66, mean age 41y, chronic tinnitus (6m-25y) Marcondes 2010: N=20, tinnitus >=3 months, age >18y, normal hearing Plewnia 2007: N=6, age 49-68y, bilateral tinnitus >1y Rossi 2007: N=16, age 35-72y, tinnitus >1y, normal neurological examination, normal cranial MRI 	<p>2 weeks</p> <ul style="list-style-type: none"> Rossi 2007: 1 Hz, 5 daily sessions for 2 weeks followed by 5 daily sham sessions for 2 weeks 		
Philips 2012	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Source of funding: not reported; no CoI Databases: OVID 	<ul style="list-style-type: none"> Kleinjung 2005: 14 patients, mean age 48.3, 1-30y tinnitus Marcondes 2010: 19 patients, >=3m tinnitus, 	<p>rTMS</p> <ul style="list-style-type: none"> Kleinjung 2005: neuronavigated, 2000 stimuli at 110% MT, 1 Hz daily for 5 consecutive 	<p><u>Tinnitus severity:</u> Description, no specific results</p> <p><u>Cognitive function:</u> not reported</p>	<ul style="list-style-type: none"> Review of moderate quality according to Amstar, total score 4/11 No reporting of duplicate selection and

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	<p>Medline; CINAHL; PsychINFO; Web of Knowledge; Web of Science; and the University of Bristol library catalogue; Separate searches were also conducted through Google Scholar, Pubmed and Cochrane Library</p> <ul style="list-style-type: none"> • Languages: English • Search date: not reported • Study designs: RCTs • Included studies: Kleinjung, 2005, Marcondes 2010, Anders 2010 	<p>normal hearing, 18+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anders 2010: 42 patients, >=6m tinnitus, normal hearing, age 18-70 	<p>days</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marcondes 2010: 1020 stimuli at 110% MT, 1 Hz for 17 min sessions over 5 consecutive days • Anders 2010: neuronavigated, 1500 stimuli at 110% MT, 1 Hz for 10 sessions over 2 weeks 	<p><u>Sleep disorders</u>: not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Adverse events</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anders 2010: worsening of tinnitus, headache, neck contractions, tongue paraesthesia, changes in sleep 	<p>data extraction</p> <ul style="list-style-type: none"> • No search for grey literature • Critical appraisal mainly focused on clinical criteria
Savage 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Design: systematic review • Source of funding: not reported • Databases: Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, Health Technology Assessment database • Languages: no restrictions • Search date: 7/2011 • Study designs: RCTs and SR of RCTs • Included studies: Roland 1993, Dobie 1986 	<ul style="list-style-type: none"> • Roland 1993: N=58 • Dobie 1986: N=20 	Electromagnetic stimulation	<p><u>Tinnitus severity</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roland: improved tinnitus (subjective response) 14/31 with electromagnetic stimulation vs. 2/23 with placebo, p=0.0013 • Dobie: improved tinnitus (severity scale 0-7): 2/20 with electrical suppression vs. 3/20 with placebo, p not reported <p><u>Cognitive function</u>: not reported</p> <p><u>Sleep disorders</u>: not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Review of good quality according to Amstar, total score 5/11 • No reporting of duplicate selection and data extraction • No language restriction; harms alerts from relevant organizations included • GRADE used for quality appraisal, but not in a conventional way

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				<u>Adverse events:</u> not reported	
Song 2012	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review and meta-analysis Source of funding: supported by the Research Foundation Flanders (FWO), Tinnitus Research Initiative, TOP project University Antwerp; no Col Databases: PubMed Languages: English only Search date: 8/2012 Study designs: RCTs and open label studies Included studies: N=6 (597 patients); Fregni 2006, Faber 2011, Garin 2011, Vanneste 2010, Vanneste 2011, Frank 2012 	<ul style="list-style-type: none"> Patients with tinnitus Severity not reported 	<p>Transcranial Direct Current Stimulation</p> <ul style="list-style-type: none"> 1-1.5 mA 3-30 minutes 1-6 sessions <p>3 RCTs with sham comparator</p>	<p><u>Tinnitus severity:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> WM for % responders: 39.5% (range 29.9-46.7%) <ul style="list-style-type: none"> Left temporal area: 37.0% (range 35-42.9%) Bifrontal: 40.2% (range 29.9-46.7%) WM for % reduction of tinnitus intensity: 13.5% (range 8.0-30.4%) <ul style="list-style-type: none"> Left temporal area: 14.6% (range 9.1-30.4%) Bifrontal: 13.1% (range 8.0-27.8%) Hedges' g = 0.77 (95%CI 0.23-1.31), p=0.005 <p><u>Cognitive function:</u> not reported</p> <p><u>Sleep disorders:</u> not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity:</u> not reported</p> <p><u>Quality of life:</u> not reported</p> <p><u>Adverse events:</u> not reported</p>	<ul style="list-style-type: none"> Review of low quality according to Amstar, total score 3/11 No search for grey literature No formal quality appraisal
Theodoroff 2013	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Source of funding: grant from the US Department of Veterans Affairs Rehabilitation Research and Development (RR&D) Service; additional support by the 	<ul style="list-style-type: none"> Patients with chronic tinnitus Severity not reported 	<p>rTMS</p> <ul style="list-style-type: none"> 1-25 Hz Early studies: stimulation intensity 90-120% resting motor threshold, 30-200 pulses Later studies: 1200-2000 pulses per session, 5-10 sessions 	<p><u>Tinnitus severity:</u> not reported</p> <p><u>Cognitive function:</u> not reported</p> <p><u>Sleep disorders:</u> not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity:</u> not reported</p> <p><u>Quality of life:</u> not reported</p>	<ul style="list-style-type: none"> Review of low quality according to Amstar, total score 1/11 No reporting of duplicate selection and data extraction No search for grey literature No formal quality

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	National Center for Rehabilitative Auditory Research at Portland VA Medical Center; no CoI <ul style="list-style-type: none"> Databases: PubMed, Medline Languages: not reported Search date: 1980-2012 Study designs: controlled trials Included studies: N=10 (284 patients); Plewnia 2003, De Ridder 2005, Folmer 2006, Fregni 2006, Kleinjung 2005, Lannguth 2006, Plewnia 2007, Rossi 2007, Smith 2007, Khedr 2008 			<u>Adverse events</u> : not reported Results only reported descriptively	appraisal

RCT'S

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
Anders 2010	<ul style="list-style-type: none"> Design: RCT Source of funding: research grants IGA MZCR NR/8805-4 and MSM 0021620849 Setting: University Hospital Prague (Czech Republic) Duration of study: 2 weeks of treatment, 6 months of follow-up 	Right-handed patients aged 18-70y with tinnitus ≥ 6 m, naïve to rTMS, pharmacological treatment ≥ 3 m without response, stable treatment ≥ 6 weeks, normal middle ear, max 5 dB hearing loss; exclusion: other forms of tinnitus treatments, neuropsychiatric disorder	Repetitive rTMS: 1 Hz, 2x5 sessions, 110% individual resting motor threshold, 1500 stimuli per session; duration of 2 weeks vs. Sham (figure-eight coil tilted away 45° from the skull, but same stimulation parameters)	<u>Tinnitus severity</u> : <ul style="list-style-type: none"> THI: only within group comparisons TQ: only within group comparisons VAS: only within group comparisons (between group comparison only graphically) <u>Cognitive function</u> : not reported <u>Sleep disorders</u> : not reported	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias because of uncertainty on randomization procedure and selective reporting (no between-group comparison, although these results can be found in Meng 2011)

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	<ul style="list-style-type: none"> Sample size: N=52 	<p>(epilepsy, abnormal EEG, intracranial hypertension, history of dizziness, significant head injury, stroke, aneurysm, brain malformation, neurodegenerative disorder affecting the brain, previous cranial neurosurgery, acoustic neuroma, glomus tumour, brain tumour, >90 dB hearing loss, active Meniere's disease), pacemaker and other metal implants, implanted medication pump, pregnancy, lactation, other significant medical disorder, psychotropic medication or medication that lowers seizure threshold or cortical excitation</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 49.02y 31% females (13/42) 		<p><u>Psychiatric comorbidity</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Adverse events</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> No patient developed seizures or other serious side-effects (worsening of tinnitus, headache, neck contractions, tongue paraesthesia, changes in sleep) 	
Barwood 2013	<ul style="list-style-type: none"> Design: RCT Source of funding: donation from the Estate of Dulcie Rose Gardner Setting: University of Queensland (Australia) Duration of study: 3 months Sample size: N=8 	<p>Patients with bilateral tinnitus =>1y, no self-reported neurological or psychological conditions, normal hearing, normal middle ear compliance, normal distortion product otoacoustic emissions from 500-3000 Hz, no history of seizures or</p>	<p>rTMS: 1 Hz 10 sessions over 2 weeks at 110% resting motor threshold, placement with neuronavigational system</p> <p>vs.</p> <p>Sham: 1 Hz rTMS with sham coil presenting sound</p>	<p><u>Tinnitus severity</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Improvement on THI (at least 7 points): 3/4 rTMS vs. 0/4 sham <p><u>Cognitive function</u>: not reported</p> <p><u>Sleep disorders</u>: not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity</u>: not reported</p>	<ul style="list-style-type: none"> Unclear risk of bias because of unclear allocation concealment and unclear blinding of outcome assessors. Baseline differences between rTMS group and sham group; many outcomes reported as changes from baseline

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
		epilepsy, neurological disorders, brain injury, cardiac pacemakers, metal implants or implanted medication pumps and not taking mood altering medications <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: not reported, age range 29-58y • 50% females • 7 right handed 	only	<u>Quality of life:</u> not reported <u>Adverse events:</u> not reported	
Chung 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: supported by grants from China Medical University Hospital, the Clinical Trial and Research Center of Excellence Funds and the National Science Council from Taiwan Department of Health; Col not reported • Setting: university hospital, China • Duration of study: 2 weeks of treatment, last evaluation 1 month after treatment • Sample size: N=22 	Patients with tinnitus whose symptoms had not resolved with medication or other adjuvant treatments such as acupuncture and retraining therapy; symptoms for at least 6 months; no known history of metal implantation, head injury, stroke or epilepsy; no narrow band, white or pink tinnitus <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 52.96y (range 20-76y) • 9% females • Mean tinnitus duration: 6.57y • TQ: 15-61 (mean 34.95) • THI: 20-72 (mean 39.27) • All right handed 	rTMS at 80% RMT, continuous theta-burst at 5 Hz; each burst consisted of 3 pulses repeated at 50 Hz; 900 pulses once daily for 10 consecutive business days (N=12) vs. Sham: identical protocol but with sham coil (N=10)	<u>Tinnitus severity:</u> <ul style="list-style-type: none"> • TQ reduction >5 <ul style="list-style-type: none"> ○ at 1 week: 75% vs. 0% ○ at 1 month: 17% vs. 0% • Change in TQ score: <ul style="list-style-type: none"> ○ at 1 week: -8.58 vs. 0.1, p<0.05 ○ at 1 month: -4.00 vs. 0.2, p>0.05 • Change in THI score: <ul style="list-style-type: none"> ○ at 1 week: -8.33 vs. 0.0, p<0.05 ○ at 1 month: -5.33 vs. 0.0, p>0.05 <u>Cognitive function:</u> TQ subscales only reported for active group <u>Sleep disorders:</u> TQ subscales only reported for active group <u>Psychiatric comorbidity:</u> not reported <u>Quality of life:</u> not reported <u>Adverse events:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Transient jaw soreness: 42% 	<ul style="list-style-type: none"> • Unclear risk of bias because of unclear randomization procedure, allocation concealment, blinding of participants and blinding of outcome assessors.

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				<ul style="list-style-type: none"> • Temporary orbital twitching: 25% • Facial myalgia: 8% • No sustained side effects 	
Daneshi 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Design: retrospective cohort study • Source of funding: not reported • Setting: university centre, Iran • Duration of study: 1999-2002; last assessment 50 days after implantation • Sample size: N=52 	<p>Patients with moderate to severe or disabling tinnitus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 37.06y (range 14-67y) • 38.5% females • Mean tinnitus duration: 100.73 months (range 6 months – 32 years) • Implant patients: incapacitating tinnitus and profound hearing loss on both sides; postlingually deaf • Non-implant patients: tinnitus and moderate to severe hearing loss with a nucleus promontory stimulator 	<p>Auditory electrical stimulation (N=32): bipolar stimulation under 600 Hz burst currents of 0.5s in 7 sessions of 30 minutes</p> <p>vs.</p> <p>Cochlear implant (N=20)</p>	<p><u>Tinnitus severity:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Suppression of tinnitus: 80% after implant vs. 62.5% after AES • No effect: 20% vs. 32.5% • TQ, mean difference after 50 days: -14.39 vs. -11.57, p=0.49 <p><u>Cognitive function:</u> TQ subscale, mean difference after 50 days</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cognitive distress: -12.26 vs. -10.87, p=0.78 <p><u>Sleep disorders:</u> TQ subscale, mean difference after 50 days</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sleep disturbances: -10.69 vs. -12.45, p=0.80 <p><u>Psychiatric comorbidity:</u> TQ subscales, mean difference after 50 days</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emotional distress: -20.69 vs. -13.06, p=0.23 • Emotional-cognitive distress: -14.45 vs. -10.86, p=0.47 <p><u>Quality of life:</u> not reported</p> <p><u>Adverse events:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No worsening of tinnitus 	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias because of no randomization, allocation concealment, blinding or risk adjustment • 2 groups with different characteristics, no correction for confounding factors: severe selection bias
Ghossaini 2004	<ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: equipment loaned by Diapulse Corporation of 	<p>Patients with chronic tinnitus for at least 6 months; all failed various treatment protocols</p>	<p>Diapulse device: high-frequency (27.12 MHz) pulsed electromagnetic energy in 65-μs bursts with</p>	<p><u>Tinnitus severity:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Improvement of tinnitus by 5 dB or more: placebo 43.8% vs. active 53.8% 	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias because of incomplete outcome data (2 patients excluded; of

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	<p>America; Col not reported</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting: university hospital, US • Duration of study: treatment of 1 month, with pre- and post-treatment testing • Sample size: N=37 	<ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 59.19y (range 23-83y) • % females not reported • Tinnitus duration: 7 months – 60 years • 20 patients with bilateral tinnitus, 17 patients with unilateral tinnitus • Mean THI: placebo 39.3 vs. active 33.78 	<p>a repetition rate of 600 pulses per second at 975 W peak and 6-inch penetration depth</p> <p>vs.</p> <p>Placebo (identical appearance of machines)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • THI: no significant change between pre- and post-treatment scores (placebo: 37.33; active: 29.43) in either group • TMR: no significant change between pre- (placebo: 59.38; active: 51.11) and post-treatment scores (placebo: 58.67; active: 49.29) in either group <p><u>Cognitive function</u>: not reported</p> <p><u>Sleep disorders</u>: not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Adverse events</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant change in audiometric thresholds • Worsening of tinnitus by 5 dB or more: placebo 31.3% vs. active 15.4% 	<p>the 35 included patients, not all are reported for each outcome)</p>
Kapkin 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of Funding: not reported • Setting: University Hospital Ankara (Turkey) • Duration of study: 1 month • Sample size: N=75 	<p>Patients with subjective tinnitus; excluded: head trauma, neurological or hormonal disturbance, severe anxiety syndrome, alcohol addiction, history of cerebrovascular disease, hypertension, electrolyte imbalance, cranial nerve deficit or clinical signs of peripheral neuropathy, cardiac</p>	<p>Transcutaneous electrical stimulation : alternative pulsed current at <=100 Hz, pulse frequency 30 Hz, session 25 min</p> <p>vs.</p> <p>Sham (electrical stimulus attachment, but no stimulus given)</p>	<p><u>Tinnitus severity</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate of improvement (10-point scale) after the therapy was: 42.8%/(18/42) in the electrical stimulation group and 28.5% (4/14) in the placebo group <p><u>Cognitive function</u>: not reported</p> <p><u>Sleep disorders</u>: not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity</u>: not reported</p>	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias because of pseudo-randomization, unclear blinding, attrition bias and ear-based analysis • Number of patients included in study unclear: ranging from 42 to 75

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
		pacemaker, metal implants, pregnancy, Meniere's disease, otosclerosis, chronic otitis media, middle ear effusion, abnormal eardrum, auditory canal and abnormal tympanometry <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 45y (range 19-67) • 24% females • tinnitus duration 1-192m, average 28m 		<u>Quality of life:</u> not reported <u>Adverse events:</u> <ul style="list-style-type: none"> • None of the patients had worse hearing after the completion of the therapy • Rate of worsening after therapy: 16.6% (7/42) in the electrical stimulation group and 42.8% (6/14) in the placebo group 	
Khedr 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: principal investigator received funding from the Tinnitus Research Initiative; no CoI • Setting: Assiut University Hospital (Egypt) • Duration of study: 4 months • Sample size: N=66 	Patients with chronic tinnitus (6m-25y) <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 41y (SD 15) • 41% females • normal hearing and middle ear in 53 patients • patients excluded when: taking anticonvulsants or tranquilizers, neurological, psychiatric or severe systemic disease, history of ototoxic drug intake, contraindication for magnetic stimulation 	rTMS with 1500 pulses at: 1 Hz, 100% RMT 10 Hz, 100% RMT 25 Hz, 90% RMT vs. Sham: 1 Hz occipital, 100% RMT	<u>Tinnitus severity:</u> <ul style="list-style-type: none"> • THI response at 4 months, for 1 Hz, 10 Hz, 25 Hz and sham respectively: <ul style="list-style-type: none"> ○ >80% reduction in THI: 1/16, 5/17, 6/17, 3/16 ○ 21-80% reduction in THI: 12/16, 8/17, 6/17, 1/16 ○ 0-20% reduction in THI: 3/16, 4/17, 5/17, 12/16 <u>Cognitive function:</u> not reported <u>Sleep disorders:</u> not reported <u>Psychiatric comorbidity:</u> not reported <u>Quality of life:</u> not reported <u>Adverse events:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tinnitus worsening in 5 patients immediately after the sessions, of 	<ul style="list-style-type: none"> • Unclear risk of bias because of unclear allocation concealment, unclear blinding of participants and outcome assessors and unclear ITT analysis

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				whom 1 had no improvement over time	
Langguth 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: Tinnitus Research Initiative; no CoI • Setting: University Hospital Regensburg (Germany) • Duration of study: 11 weeks • Sample size: N=93 	<p>Patients aged 18-80y, subjective tinnitus ≥ 3m; excluded: Meniere's disease, conductive hearing loss, objective tinnitus, history of seizures, clinically relevant psychiatric comorbidity, suspected diagnosis of organic brain damage, cardiac pacemakers or other electrical implants, pregnancy and prior treatment with rTMS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 49.5y, significant difference in mean age per group (50.3; 44.9; 50.4; 52.7) • 30.9% females 	<p>rTMS neuronavigated: figure-eight coil, 2000 stimuli per session, frequency 1 Hz, intensity 110% MT (N=48)</p> <p>vs.</p> <p>Sham (specific sham-coil system) (N=45)</p>	<p><u>Tinnitus severity:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TQ: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neuronavigated vs. sham: $p=0.345$ • TQ reduction ≥ 5 points: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neuronavigated 21%, sham 13% ($p=0.005$) ○ Neuronavigated vs. sham: $p=0.338$ <p><u>Cognitive function:</u> not reported</p> <p><u>Sleep disorders:</u> not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity:</u> not reported</p> <p><u>Quality of life:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparison of well-being scores at baseline with mean post-treatment values for days 12 and 90 revealed no significant effect of time ($p=0.440$) and no significant interaction between time and group ($p=0.217$) <p><u>Adverse events:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Headache, site discomfort, and facial twitching: about 15% of the patients treated with active rTMS (neuronavigated 7) and by three of the sham treated patients (7%) • Three patients discontinued rTMS treatment because of transient 	<ul style="list-style-type: none"> • Unclear risk of bias because of uncertainty on randomization procedure and allocation concealment, and low success of blinding • Only results of first RCT are reported

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				worsening of tinnitus <ul style="list-style-type: none"> No seizures or other serious adverse events occurred 	
Marcondes 2010	<ul style="list-style-type: none"> Design: RCT Source of funding: not specified Setting: University of Sao Paulo (Brazil) Duration of study: 6 months Sample size: N=19 	Patients with uni- or bilateral tinnitus \geq 3m, age $>$ 18y, normal hearing <ul style="list-style-type: none"> Mean age: not reported % females not reported Excluded if neurologic or psychiatric disorders, migraine, depression, anxiety, intake of antidepressants, neuroleptic or anticonvulsant drugs, cardiac pacemaker or other implanted devices, intracranial metallic objects, pregnancy 	rTMS, 1 Hz, 5 sessions 1020 stimuli with an intensity of 110% motor threshold at a frequency of 1 Hz over the left temporoparietal cortex vs. Sham stimulation (sham coil system)	<u>Tinnitus severity:</u> <ul style="list-style-type: none"> Reduction in THI score: significant at 1 month ($p < 0.001$) and 6 months ($p = 0.023$) for rTMS compared to baseline; no significant changes for sham Reduction of $>$10 points at THI: <ul style="list-style-type: none"> At 1 month: 50% rTMS vs. 0% sham At 6 months: 40% rTMS vs. 22% sham Tinnitus loudness: VAS, graph only <u>Cognitive function:</u> not reported <u>Sleep disorders:</u> not reported <u>Psychiatric comorbidity:</u> not reported <u>Quality of life:</u> not reported <u>Adverse events:</u> <ul style="list-style-type: none"> No relevant side effects 	<ul style="list-style-type: none"> Unclear risk of bias because of unclear randomization procedure and selective outcome reporting Primary outcome measure change from baseline
Plewnia 2012 Schraven 2013	<ul style="list-style-type: none"> Design: RCT Source of funding: German Research Council; the first author received research support and speaker honoraria from inomed Medizintechnik GmbH and the "Deutsche 	Patients with a less than 5 years history of chronic subjective tinnitus; no objective tinnitus, acute or chronic inflammation of the middle ear, sudden idiopathic hearing loss or hearing loss due to an acute acoustic trauma	TMS (Magstim Super Rapid) with figure-eight coil, at 80% AMT, successively to each hemisphere in alternating order; each stimulation train (40s) consisted of 600 stimuli in bursts of 3 pulses at 50 Hz every 200 msec;	<u>Tinnitus severity:</u> <ul style="list-style-type: none"> TQ: significant change at 2 and 4 weeks of treatment for entire population (-2.2, 95%CI -0.1 to 4.3, $p = 0.037$) Neither the difference between 2 or 4 weeks of treatment (0.4, 95%CI -1.4 to 2.2, $F_{1,45} = 0.22$, $p = 0.65$), nor treatment, i.e. the differences of 	<ul style="list-style-type: none"> Unclear risk of bias because of unclear randomization procedure and unclear blinding of outcome assessors In 8 patients treatment was discontinued because of patient

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	<p>Tinnitus Liga”</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting: university centre, Germany • Duration of study: enrolment 2/2008-5/2010, 4 weeks of treatment, last assessment 12 weeks after treatment • Sample size: N=48 	<p>within the last 6 weeks, Ménière disease or fluctuating hearing loss, seizures in medical history, brain trauma, brain surgery, heart pacemaker, intake of anticonvulsants, antipsychotics, or benzodiazepines</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: SAC 46.4 vs. TAC 55.8 vs. placebo 45.6y • 48% females • Tinnitus duration: 27 vs. 28 vs. 22 months • TQ: 32 vs. 28 vs. 26 • Bilateral tinnitus: 54% 	<p>second pair of trains 15 minutes later; 5 sessions per week for 4 weeks:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Secondary auditory cortex (SAC): halfway between T3/C3 and T4/C4 - Temporoparietal association cortex (TAC): halfway between T5/P3 and T6/P4 <p>vs.</p> <p>Sham (behind the mastoid)</p>	<p>treatment effects ($F_{2,45} = 0.037$, $p=0.96$), nor the treatment–time interaction ($F_{2,45} = 0.32$, $p=0.73$) were detectable</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up assessment 12 weeks after the end of treatment did not reveal significant differences among the 3 treatment conditions (mean): SAC -3.1, TAC -1.4, placebo 0.3 <p><u>Cognitive function</u>: not reported</p> <p><u>Sleep disorders</u>: not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Adverse events</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Headache: SAC 13%, TAC 13%, placebo 19% • Worsening of tinnitus: 6% vs. 13% vs. 19%; discontinuation: 6% vs. 6% vs. 13% • Increased sensitivity of noise: 0% vs. 6% vs. 6% • Painful local sensation: 6% vs. 0% vs. 0% • Sleep disturbance: 6% vs. 0% vs. 0% • Acute hearing loss: 6% vs. 0% vs. 0% 	<p>decision (SAC: 2, TAC: 1), worsening of tinnitus (SAC: 1, TAC: 1, placebo: 2), and sudden hearing loss (SAC: 1)</p>
Roland 1993	<ul style="list-style-type: none"> • Design: controlled trial • Source of funding: none stated, manufacturer 	<p>Patients with severe tinnitus ≥ 1y, no internal electrical device, e.g.</p>	<p>Therapak (variable low frequency pulsed electromagnetic signal); 15</p>	<p><u>Tinnitus severity</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subjective improvement of tinnitus: 14/31 active intervention vs. 2/23 	<ul style="list-style-type: none"> • Unclear risk of bias because of unclear randomization

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	<p>was acknowledged for assistance; Col not reported</p> <ul style="list-style-type: none"> Setting: Liverpool Tinnitus Association Duration of study: 1 week Sample size: N=58 	<p>cardiac pacemaker</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean age: not reported; age range 36-82y % females not reported 	<p>min per day</p> <p>vs.</p> <p>Sham (disabled device)</p>	<p>sham (Mann-Whitney $p=0.0013$)</p> <ul style="list-style-type: none"> Subjective change in sensation level: 13/31 active intervention vs. 5/23 sham (Mann-Whitney $p=0.0147$) <p><u>Cognitive function</u>: not reported</p> <p><u>Sleep disorders</u>: not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Adverse events</u>: not reported</p>	<p>procedure</p>
Tass 2012	<ul style="list-style-type: none"> Design: RCT Source of funding: Research Center Julich and ANM Adaptive Neuromodulation GmbH; 2 authors have a contractual relationship with the sponsor Setting: multicentre (N=8), Germany Duration of study: 12 weeks of treatment, 4 weeks post-treatment period Sample size: N=63 	<p>Patients (≥ 18y) with chronic tonal subjective tinnitus for at least 6 months, not engaged in other tinnitus therapy and able to hear the stimulation tones and up to moderate hearing impairment; no Morbus Meniere, auditory hallucinations, symptomatic hearing disorders, tinnitus due to temporomandibular joint disorders, brainstem diseases, psychiatric disorders and objective tinnitus</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 48.7y 30.2% females 	<p>CR neuromodulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> G1 (N=22), G2 (N=12) and G3 (N=12) received stimulation for 4-6 hours every day applied either continuously or split into several sessions not shorter than 1 hour each to utilize cumulative effects; cycle repetition rate 1.5 Hz for G1 and G2; in G3 the repetition rate was set equal to the peak frequency in the patient's δ frequency range according to EEG data; G2 received a 'noisy' masker like stimulation G4 (N=12) received stimulation for 1 hour 	<p><u>Tinnitus severity</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> TQ score (change from baseline): <p>Off-stimulation</p> <ul style="list-style-type: none"> G1: -12.4 at 12w, -12.3 at 16w G2: -5.2 and -6.2 G3: -15.5 and -17.7 G4: -8.6 and -10.5 G5: -8.4 and -9.2 <ul style="list-style-type: none"> VAS loudness (change from baseline): <p>On-stimulation</p> <ul style="list-style-type: none"> G1: -37.3 at 12w, -37.3 at 16w G2: -21.3 at 12w G3: -29.6 at 12w G4: -18.8 and -22.1 G5: -9.0 at 12w <p>Off-stimulation</p> <ul style="list-style-type: none"> G1: -21.8 at 12w, -17.0 at 16w G2: -2.1 and 2.1 G3: -25.8 and -18.3 G4: -6.7 and -6.7 	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias because of non-blinding of assessors Central randomization Patients were blinded ITT analysis 'Dose-finding' study

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
			<p>max. every day; cycle repetition rate 1.5 Hz 4 tones per cycle were played in random order with 3 stimulation cycles followed by 2 silent cycles</p> <p>vs.</p> <p>Placebo stimulation (G5, N=5) for 1 hour max. every day; cycle repetition rate 1.5 Hz</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ G5: -9.0 and -1.0 ● VAS annoyance (change from baseline): On-stimulation <ul style="list-style-type: none"> ○ G1: -32.7 at 12w, -33.2 at 16w ○ G2: -22.1 at 12w ○ G3: -31.7 at 12w ○ G4: -18.8 and -21.3 ○ G5: -8.0 at 12w Off-stimulation <ul style="list-style-type: none"> ○ G1: -18.0 at 12w, -11.4 at 16w ○ G2: -4.2 and -5.0 ○ G3: -28.8 and -20.4 ○ G4: -7.5 and -5.0 ○ G5: -2.0 and 2.0 ● Only G1 had significant effects compared with placebo <p><u>Cognitive function</u>: not reported</p> <p><u>Sleep disorders</u>: not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Adverse events</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 8 treatment-related adverse events (3 with increased tinnitus loudness) 	
Vanneste 2013	<ul style="list-style-type: none"> ● Design: RCT ● Source of funding: Research Foundation Flanders (FWO), the Stavros Niarchos Foundation (SNF), Tinnitus Research 	Patients with constantly present tinnitus for more than 1y; no pulsatile tinnitus, Ménière disease, otosclerosis, chronic headache, neurological disorders such as brain	<p>TDCS, 2 mA during 20 minutes (N=12)</p> <p>vs.</p> <p>Sham TDCS, stimulation with 2 mA during 30s</p>	<p><u>Tinnitus severity</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Two-way interaction between stimulation x condition (real or sham), both for annoyance and loudness (real stimulation yielded more decrease than sham) ● No significant effect for stimulation 	<ul style="list-style-type: none"> ● Unclear risk of bias because of unclear randomization procedure, allocation concealment, blinding and ITT analysis ● Potential selection bias,

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	Initiative (TRI), and Royal Society Industry Fellowship (VW); no Col <ul style="list-style-type: none"> • Setting: university centre, Belgium • Duration of study: unclear • Sample size: N=50 	tumors, or treatment for mental disorders <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 51.37y • 52% females • Mean tinnitus duration: 2.85y • Mean tinnitus loudness: 7.30 (NRS scale) • Mean tinnitus annoyance: 7.02 (NRS scale) 	(N=12) vs. TACS, 2 mA during 20 minutes (N=13) vs. Sham TACS, stimulation with 2 mA during 30s (N=13)	x device <ul style="list-style-type: none"> • Three-way interaction between stimulation x device x condition, both for annoyance and loudness; for both outcomes there was a significant suppression after TDCS compared with TACS post-stimulation • Actual data shown in a figure, but no quantitative data reported <p><u>Cognitive function</u>: not reported</p> <p><u>Sleep disorders</u>: not reported</p> <p><u>Psychiatric comorbidity</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Adverse events</u>: not reported</p>	unclear how patients were recruited <ul style="list-style-type: none"> • Tinnitus loudness and annoyance measured with numeric rating scale

10 REFERENTIES

1. College voor Zorgverzekeringen. Cochleair implantaat bij tinnitus. Dieman Zuid: CVZ; 2010.
2. College voor Zorgverzekeringen. Transcraniële Magnetische Stimulatie bij tinnitus (oorsuizen) geen te verzekeren prestatie. Diemen Zuid: CVZ; 2007.
3. College voor Zorgverzekeringen. Elektrische corticale stimulatie bij tinnitus voldoet niet aan stand van wetenschap en praktijk. Diemen Zuid: CVZ; 2009.
4. College voor Zorgverzekeringen. Neurostimulatie en microvasculaire decompressie (MVD) bij tinnitus is geen te verzekeren prestatie. Diemen Zuid: CVZ; 2007.
5. McCombe A, Baguley D, Coles R, McKenna L, McKinney C, Windle-Taylor P. Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 1999. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001;26(5):388-93.
6. Zeman F, Koller M, Figueiredo R, Azevedo A, Rates M, Coelho C, et al. Tinnitus handicap inventory for evaluating treatment effects: which changes are clinically relevant? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(2):282-7.
7. Adamchic I, Tass PA, Langguth B, Hauptmann C, Koller M, Schecklmann M, et al. Linking the Tinnitus Questionnaire and the subjective Clinical Global Impression: which differences are clinically important? *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:79.
8. Hoare DJ, Pierzycki RH, Thomas H, McAlpine D, Hall DA. Evaluation of the acoustic coordinated reset (CR(R)) neuromodulation therapy for tinnitus: study protocol for a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Trials.* 2013;14:207.
9. Dobie RA. A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope.* 1999;109(8):1202-11.
10. Meng Z, Liu S, Zheng Y, Phillips JS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011(10).
11. Peng Z, Chen X-Q, Gong S-S. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147(5):817-25.
12. Phillips N, El Refaie A. What is the evidence that 1Hz rTMS positively affects chronic tinnitus? *Audiol. Med.* 2012;10(2):76-82.
13. Savage J, Waddell A. Tinnitus. *Clinical Evidence.* 2012.
14. Song J-J, Vanneste S, Van de Heyning P, De Ridder D. Transcranial direct current stimulation in tinnitus patients: a systemic review and meta-analysis. *TheScientificWorldJournal.* 2012;427941.
15. Theodoroff SM, Folmer RL. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment for chronic tinnitus: a critical review. *Otol Neurotol.* 2013;34(2):199-208.
16. Anders M, Dvorakova J, Rathova L, Havrankova P, Pelcova P, Vaneckova M, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory

- chronic tinnitus: a randomized, placebo controlled study. *Neuro endocrinology letters*. 2010;31(2):238-49.
17. Barwood CHS, Wilson WJ, Malicka AN, McPherson B, Lloyd D, Munt K, et al. The effect of rTMS on auditory processing in adults with chronic, bilateral tinnitus: A placebo-controlled pilot study. *Brain Stimul*. 2013;6(5):752-9.
 18. Chung H-K, Tsai C-H, Lin Y-C, Chen J-M, Tsou Y-A, Wang C-Y, et al. Effectiveness of theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation for treating chronic tinnitus. *Audiology & Neuro Otology*. 2012;17(2):112-20.
 19. Ghossaini SN, Spitzer JB, Mackins CC, Zschommler A, Diamond BE, Wazen JJ. High-frequency pulsed electromagnetic energy in tinnitus treatment. *Laryngoscope*. 2004;114(3):495-500.
 20. Kapkin O, Satar B, Yetiser S. Transcutaneous electrical stimulation of subjective tinnitus. A placebo-controlled, randomized and comparative analysis. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*. 2008;70(3):156-61.
 21. Khedr EM, Rothwell JC, Ahmed MA, El-Atar A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(2):212-5.
 22. Langguth B, Landgrebe M, Frank E, Schecklmann M, Sand P, Vielsmeier V, et al. Efficacy of different protocols of transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: Pooled analysis of two randomized controlled studies. *World journal of biological psychiatry*. 2012.
 23. Marcondes RA, Sanchez TG, Kii MA, Ono CR, Buchpiguel CA, Langguth B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improve tinnitus in normal hearing patients: a double-blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2010;17(1):38-44.
 24. Plewnia C, Vonthein R, Wasserka B, Arfeller C, Naumann A, Schraven SP, et al. Treatment of chronic tinnitus with burst stimulation: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2012;78(21):1628-34.
 25. Roland NJ, Hughes JB, Daley MB, Cook JA, Jones AS, McCormick MS. Electromagnetic stimulation as a treatment of tinnitus: a pilot study. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1993;18(4):278-81.
 26. Schraven SP, Plontke SK, Rahne T, Wasserka B, Plewnia C. Hearing safety of long-term treatment with theta burst stimulation. *Brain Stimul*. 2013;6(4):563-8.
 27. Tass PA, Adamchic I, Freund H-J, von Stackelberg T, Hauptmann C. Counteracting tinnitus by acoustic coordinated reset neuromodulation. *Restorative Neurology & Neuroscience*. 2012;30(2):137-59.
 28. Vanneste S, Walsh V, Van De Heyning P, De Ridder D. Comparing immediate transient tinnitus suppression using tACS and tDCS: A placebo-controlled study. *Exp. Brain Res*. 2013;226(1):25-31.
 29. Miyamoto RT, Bichey BG. Cochlear implantation for tinnitus suppression. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003;36(2):345-52.

30. Daneshi A, Mahmoudian S, Farhadi M, Hasanzadeh S, Ghalebzahi B. Auditory electrical tinnitus suppression in patients with and without implants. *International Tinnitus Journal*. 2005;11(1):85-91.
31. Faber M, Vanneste S, Fregni F, Ridder D. Top down prefrontal affective modulation of tinnitus with multiple sessions of tDCS of dorsolateral prefrontal cortex. *Brain stimulation*. 2011.
32. Fregni F, Marcondes R, Boggio PS, Marcolin MA, Rigonatti SP, Sanchez TG, et al. Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2006;13(9):996-1001.
33. Garin P, Gilain C, Van Damme J-P, de Fays K, Jamart J, Ossemann M, et al. Short- and long-lasting tinnitus relief induced by transcranial direct current stimulation. *J Neurol*. 2011;258(11):1940-8.
34. Faber M, Vanneste S, Fregni F, De Ridder D. Top down prefrontal affective modulation of tinnitus with multiple sessions of tDCS of dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul*. 2012;5(4):492-8.

Bijlage 2. Reacties partijen

1. NVVS in samenwerking met de NVVS-commissie Tinnitus en Hyperacusis

2 Vakvereniging Klinisch Fysisch Audiologen, ressorterend onder de Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica

3. Vereniging voor KNO-heelkunde

Zorginstituut Nederland
mw drs M.J.A. van Eijndhoven, arts M&G
Postbus 320
1110 AH 1 Diemen

Kenmerk: B14-3616/js

Betreft: concept-beoordeling effectiviteit van directe of indirecte hersenstimulatie

Houten, 16 juni 2014

Geachte mevrouw Van Eijndhoven,

Mijn complimenten voor uw goede rapport over 'hersenstimulatie als behandeling van ernstige tinnitus'. Wij onderschrijven het streven naar een gedegen inzicht in de effectiviteit van hersenstimulatie, bij de behandeling van tinnitus. Als ervaringsdeskundigen weten wij bij uitstek hoe ingrijpend en belastend tinnitus kan zijn. Juist vanwege deze hoge ziektelast, is het van het uiterste belang dat behandelingen zorgvuldig worden beoordeeld op hun effectiviteit. Het Zorginstituut legt daarover nu een gedegen rapport neer.

Wij hebben twee opmerkingen:

1. Gebruik recente onderzoeksgegevens

Ondanks die gedegenheid missen wij een aantal belangrijke referenties over de effectiviteit van hersenstimulatie. Er is het nodige onderzoek op het gebied van CI (Cochleaire Implantatie) waar wèl positieve resultaten te melden zijn met betrekking tot tinnitus. Deze werden onlangs gepresenteerd op het International Tinnitus Symposium op 21-24 mei jl. in Berlijn. Deze gegevens heeft u niet meegenomen in uw literatuurlijst, maar bieden nieuwe inzichten op dit (zich snel ontwikkelende) terrein. Dat geldt ook voor de abstracts over het onderzoek in Maastricht. Wij hebben het sterke vermoeden dat deze recente en nieuwe informatie er toe kunnen leiden om uw conclusie ten dele te heroverwegen. Wij dringen er daarom op aan dat u deze recente ontwikkelingen en onderzoeksbevindingen meeneemt in uw overwegingen. In de **bijlage** treft u een referentielijst

-2-

2. Experimentele behandeling met hersenstimulatie moet mogelijk blijven

U concludeert dat hersenstimulatie-behandelmethoden voor ernstige tinnitus niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk en dat deze behandelingen daarmee niet onder de te verzekeren zorg in het kader van de Zvw kan vallen. Wij nemen aan dat u hiermee reguliere behandeling bedoelt. Wij dringen er sterk op aan dat, ook al ontbreekt wetenschappelijk bewijs om dit als reguliere behandeling te vergoeden, dat diverse vormen van hersenstimulatie mogelijk blijft als experimentele behandeling (met vergoeding voor de patiënt). Dat is essentieel om relevante inzichten en lange-termijn-effecten in kaart te kunnen blijven brengen.

Met vriendelijke groet,
mede namens de NWS-Commissie Tinnitus en Hyperacusis,

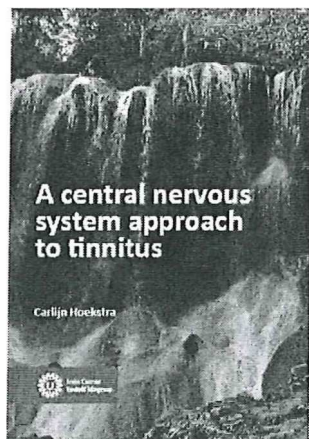


J. Beelen
directeur

Bijlage: referentielijst

Aanbevolen studie die als Ph.D over o.a. hersenstimulatie is verschenen van Dr. C.E.L. Hoekstra, KNO-arts

Tinnitus vanuit het centraal zenuwstelsel bekeken



*Carlijn Hoekstra, UMC Utrecht
(carlijnhoekstra@hotmail.com)*

Op 25 november 2013 is dr. Hoekstra gepromoveerd op het onderwerp tinnitus met het proefschrift "A central Nervous System approach to Tinnitus". In deze presentatie zullen verschillende onderdelen van tinnitus behandeld worden aan de hand van studies uit dit proefschrift en aan de hand van enkele casussen. In het kader van de pathofysiologie van tinnitus wordt het verschil tussen continue en pulsatiele geluiden besproken en wordt ingegaan op tinnitus veroorzaakt door (ototoxische) medicatie. Het nut van aanvullend onderzoek (MRI scan) wordt besproken, en er wordt ingegaan op de effecten

van verschillende behandelopties zoals medicatie en transcraniële magnetische stimulatie.

Mevrouw Hoekstra komt op pag. 146 tot de volgende conclusie: '...in this study low-frequency rTMS was shown netto be effective to treating tinnitus.'enz.

Tijdens het XI Internationale Tinnitus Seminar, dat kort geleden in Berlijn werd gehouden, zijn abstracts aangeboden over recent onderzoek op het gebied van hersenstimulatie die een positiever beeld laten zien. Met name voor de Cochlear Implants worden positieve resultaten genoemd met betrekking tot het reduceren van de tinnitus last.

Abstracts over recent onderzoek op het gebied van hersenstimulatie

The impact of deep brain stimulation on pre-existing tinnitus: a multicenter questionnaire study

Author

Smit, Jasper

Janssen, M. L. F.

Engelhard, M.

De Bie, R.

Contarino, F.

Temel, Y.

Stokroos, R. J.

Objective

Neuromodulation seems an appropriate modality to interfere with the pathological neuronal activity of tinnitus. Deep brain stimulation (DBS) has recently gained interest in the treatment of tinnitus. However, not many targets have been assessed on the effect of stimulation on tinnitus. Therefore, we conducted a

multicenter questionnaire study in a large cohort of patients who received DBS in a broad spectrum of targets for various indications.

Methods

All patients that underwent DBS surgery in the Academie Hospital Maastricht, Amsterdam Medical Center and HagaHospital (The Hague) were included in this study (n=685). The first part of the questionnaire consisted of questions about the situation before DBS and the second part consisted of questions informing about the current situation. Control patients with solely tinnitus were matched in a matched subject design. Both parts of the questionnaire included visual analogue scale (VAS) loudness, VAS burden and tinnitus handicap inventory (THI).

Results

From the responders (n=449), 14% patients had tinnitus that pre-existed before DBS surgery. During DBS, the THI decreased significantly compared to the situation before DBS (from 18.9 to 15.1, $p < 0.001$) whereas the THI in the control group did not significantly change (35.6 to 32.5, $p = .113$). For the patients who received DBS, the VAS loudness and burden did not change significantly (respectively 3.9 to 3.9 and 3.7 to 3.9). The control group showed a significant increase in VAS loudness (5.4 to 6.0, $p = 0.017$) and a nonsignificant increase in VAS burden (4.9 to 5.0).

Conclusion

This study shows that DBS reduces the THI significantly, where it does not change in a precision-matched control cohort. This finding suggests that DBS has a potential for the treatment of tinnitus, especially when the optimal target will be found.

Tinnitus suppression with looped intracochlear electrical stimulation: first results

Author

Arts, Remo
George, Erwin
Griessner, Andreas
Zierhofer, Clemens
Stokroos, Robert

Objective

Earlier studies show that a Cochlear Implant (CI), capable of providing intracochlear electrical stimulation independent of environmental sounds, appears to suppress tinnitus at least short term. The current main objective is to investigate the possibility for the development of a #Tinnitus Implant#, an intracochlear pulse generator for the suppression of tinnitus. Long-term suppressive effects of looped electrical stimulation (without environmental sound perception) will be compared with the standard stimulation pattern of a CI (with environmental sound perception).

Methods

Ten patients with Unilateral Hearing Loss (UHL) suffering from unilateral tinnitus are fitted with a CI (MED-EL Corporation, Innsbruck, Austria). Stimulation patterns are optimized for each individual patient, after which they are compared using an AB/BA crossover design, with a follow-up of six months.

Results

Data collection is not completed yet at this moment. Preliminary results, however,

show that tinnitus can be suppressed with intracochlear electrical stimulation independent of environmental sounds, even long term.

Conclusion

Preliminary results concerning tinnitus suppression with looped electrical stimulation provided by a CI are positive and offer perspectives for a successful clinical application of the Tinnitus Implant within a few years.

Impact of acoustic coordinated reset neuromodulation on effective connectivity in a neural network of phantom sound

- **Author**
- Dr. Silchenko, Alexander
- Adamchic, Ilya
- Hauptmann, Christian
- Tass, Peter
- **Objective**

Chronic subjective tinnitus is an auditory phantom sensation, which evolves as a consequence of damage to the peripheral auditory system and causes characteristic changes of brain activity in the central auditory system. A mechanism, underlying the perception of a phantom sound, is likely to include the imbalance in communication between auditory and non-auditory brain areas. Recently, it was shown that acoustic coordinated reset (CR) neuromodulation significantly counteracts both tinnitus symptoms and tinnitus related alterations in EEG power spectra. The objective of the present study was to analyze whether CR neuromodulation caused an alteration of the effective connectivity in a tinnitus related network of localized EEG brain sources.

Methods

EEG recordings were performed at baseline and after 12 weeks of CR therapy in 28 patients with bilateral chronic tinnitus and in a control group of healthy subjects. To increase the signal-to-noise ratio, we focused on a subgroup of good responders, which is characterized by the substantial reduction in TQ scores (#TQ # 12) after 12 weeks. To determine which connections matter, we performed a BESA source reconstruction in the following predefined regions of interest: temporal and frontal areas, parietal cortex, and anterior and posterior cingulate cortex. To that network we applied a data-driven approach, combining empirical mode decomposition and partial directed coherence analysis, in patients with bilateral tinnitus before and after 12 weeks of CR therapy as well as in healthy controls. Dynamic causal modeling (DCM) was used to infer about the types of interactions, which were altered by CR neuromodulation. We also studied nonlinear interactions between different frequency bands by means of higher-order spectral analysis.

Results

Prior to CR therapy and compared to the healthy controls, the good responders showed a significantly increased connectivity between the left primary auditory cortex and the posterior cingulate cortex in the gamma and delta bands together with a significantly decreased effective connectivity between the right primary auditory cortex and the dorsolateral

prefrontal cortex in the alpha band. After 12 weeks of CR therapy most of the pathological interactions were gone, so that the connectivity patterns of good responders and healthy controls became statistically indistinguishable.

Conclusion

Our DCM results show that CR therapy specifically counteracted the imbalance of excitation and inhibition. CR therapy significantly weakened the excitatory connection between posterior cingulate cortex and primary auditory cortex and significantly strengthened inhibitory connections between auditory cortices and the dorsolateral prefrontal cortex.

Cochlear Implants: an effective treatment modality for patients with unilateral sensorineural hearing loss and associated tinnitus

Author

Dr. Viera Artiles, Jaime

Falcón Gonzáles, Juan-Carlos

Borkoski Barreiro, Silvia

Ramos Macfas, Angel

Objective

It has been well established that patients with sensorineural hearing loss and tinnitus experience a reduction in the burden of their tinnitus after implantation with a cochlear implant.

Cochlear Implantation (CI) indications are expanding and recent studies indicate that CI can be considered an effective treatment modality for restoring binaural hearing in patients with severe to profound Unilateral Sensorineural Hearing Loss (USHL). Often these patients have tinnitus and active use of a CI provides also a relief of tinnitus these patients.

The objective of this study was to assess the efficacy of cochlear implantation in patients with USHL and associated disabling tinnitus

Methods

Fifteen adult patients (age from 36 to 62) suffering from USHL and tinnitus received a CI in the affected ear. Tinnitus burden was evaluated before and after implantation using the Tinnitus Handicap Inventory (THI) and tinnitus loudness was evaluated with a Visual Analogue Scale (VAS).

Results

Group mean data showed a important decrease in THI and VAS scores which persisted over time. Outcomes of the Spanish speech tests confirmed that patients improved in their binaural hearing capabilities. All patients are making effective use of their treatment in daily life. Based on these positive results we started a multi-centre study in Spain.

Conclusion

It is concluded that with careful selection and counseling of patients, CI can be considered an effective method for the treatment of disabling tinnitus in patients with severe-to-profound USHL.

Impact of cochlear implantation on tinnitus and its comorbid conditions

Author

Prof. Dr. Olze, Heidi

Objective

The indication criteria for cochlear implantation (CI) have expanded greatly in the recent time. Not only bilaterally but also unilaterally deafened patients are meeting the CI criteria while their other ear is fitted with a hearing aid. Further, patients with asymmetrical hearing loss (AHL) or single-side deafness (SSD) can also profit from cochlear implantation regarding hearing ability and speech discrimination. At the ENT Department of our university hospital, we have focused for some time on the assessment of a complex treatment outcome following the cochlear implantation. The main goal of our study was to assess additional benefit of cochlear implantation in the above groups of patients regarding the tinnitus distress, quality of life and psychological comorbidities.

Methods

So far, 121 adults with various preoperative hearing abilities were included in the study. Validated psychometric questionnaires were used to assess the quality of life (Nijmegen CI Questionnaire), tinnitus distress (Tinnitus Questionnaire according to Goebel), health-related quality of life - HRQoL and mental comorbidities (Perceived stress Questionnaire - PSQ; General Depression Scale - ADSL; and the General Anxiety Questionnaire - GAD-7). In addition, speech discrimination in quiet and in noise was evaluated with the Oldenburg Inventory subjective assessment of hearing.

Results

Cochlear implantation resulted in a significant improvement of hearing and speech discrimination in all studied groups of patients. The benefits of cochlear implantation included also social and psychosocial areas of life, as reflected by HRQoL. CI had also positive effect on tinnitus habituation, the perception of stress and on the coping behaviour. Differences in the degree of improvement between various groups of patients were reflecting the pre-surgery hearing abilities and the degree of comorbid conditions. Anxiety and depression improved significantly following implantation. In addition, fewer patients had detectable psychological comorbidities.

Conclusion

Cochlear implantation affects positively not only hearing and speech discrimination but also tinnitus distress, psychological comorbidities and a quality of life.



INVITATION

November 2013

New indication for cochlear implantation

UZA Antwerp University Hospital presents different long-term studies about the treatment of tinnitus in single-sided deafness (SSD) with cochlear implants (CI). In several long-term peer reviewed studies a team of scientists from the UZA Antwerp University Hospital lead by Prof. Dr. Van de Heyning proved the positive impact of cochlear implantation in the treatment of SSD by means of speech perception as well as tinnitus suppression. The team showed that patients suffering severe tinnitus in SSD benefit from a cochlear implant and therefore represent a whole new indication group in the treatment with cochlear implants. All participants reported a stable reduction of the tinnitus loudness degree from severe to mild. MED-EL supported this cutting edge research project by providing all necessary hearing implant systems.

For a first impression the studies are introduced in short summaries in the following.

Multidimensional sealing between acoustic and electric stimuli in cochlear implant users with contralateral hearing

(Vermeire K., Landsberger O.M., Schleich P., Van de Heyning P.)

The UZA ENT research team examined the relationship between the perception of acoustic and electric stimuli in cochlear implant users suffering single-sided deafness and functional contralateral hearing. As the study shows, the differentiation between acoustic and electric stimulation does not have impact on the patients' hearing performance. Fourteen participants with MED-EL cochlear implants were involved in the study. The first step was to define the differences between the acoustic and electric stimulation and the related auditory impressions. For this test pure tones were presented to the participants' acoustic hearing ear and electric pulse trains were presented to the implanted ear. An additional test showed the speech performance in noisy environments and different spatial arrangements. The relative auditory impressions in participants listening with both their acoustic hearing and their implanted ear varied greatly. Nevertheless, the analysis showed that a change in the place of stimulation is in the same perceptual dimension as a change in acoustic frequency. The scientist expected a separation between acoustic and electric stimulation which would indicate a change in perceptual quality and impair the performance with combined acoustic and electric hearing. Though this separation was experienced by some participants a relationship between the degree of perceptual separation and performance could not be found.

Published: Hearing Research, 20th September 2013, Elsevier 8.V.

On the necessity of full length electrical cochlear stimulation to suppress severe tinnitus in single-sided deafness

(Punte A.K., De Ridder D., Van de Heyning P.)

The UZA ENT research team evaluated the impact of cochlear implantation on the auditory impressions of seven patients suffering severe tinnitus due to single-sided deafness. They showed that the full length stimulation of the cochlear is crucial for the treatment of severe tinnitus in single-sided deafness. During the study the electrode pairs were activated step by step. The activation started four weeks after the implantation with the basal electrode pair. Each week the audiologists activated the following electrode pair. Before and between these activations the research team scaled the tinnitus degree. After the adjustment of the last electrode pair the team assessed the results after one, three and six months. With different evaluation methods including Visual Analogue Scale, psychoacoustic methods and questionnaires the team assessed the tinnitus degree and the participants' quality of life. While the results showed that the activation of the first electrode pairs did not make a change in tinnitus loudness for the participants the complete activation of the cochlear implant decreased the tinnitus significantly. What was important for the scientist here is that the tinnitus decreased immediately after the full implant activation and returned promptly if the electrodes were deactivated.

Published: Hearing Research, 2012, Elsevier B.V.

Tinnitus in a single-sided deaf ear reduces speech reception in the nontinnitus ear. (Mertens G., Kleine Punte A., De Ridder D., Van de Heyning P.)

Following the study on the treatment of tinnitus in single-sided deafness the UZA ENT research team assessed the influence of tinnitus on the reception of speech in noisy environments. The team showed that one-sided tinnitus can significantly decrease speech reception in noise in the non-tinnitus ear. Fifteen cochlear implant users suffering impeding tinnitus and single-sided deafness were involved in the study. Using insert earphones in the non-tinnitus ear the scientists assessed the reception of speech in noise in a high tinnitus level as well as a low tinnitus level. This differentiation was achieved through the activation and deactivation of the cochlear implant used in the deaf ear. Evaluation was achieved through Visual Analogue Scale and in comparison with the results of an audiometer. The study shows that speech reception significantly worsens with the increase of the tinnitus loudness. Therefore the research team not only showed that cochlear implantation decreases tinnitus but also benefits the hearing performance of the non-tinnitus ear.

Published: Otology & Neurotology, 2013.

Cochlear implantation as a durable tinnitus treatment in single-sided deafness (Punte A. K., Vermeire K., Hofkens A., De Bodt M., De Ridder D., Van de Heyning P.)

In another long-term clinical study the UZA ENT research team investigated the benefits from cochlear implantation with patients suffering tinnitus in single-sided deafness over a long-time period. The scientists asked the question whether cochlear implants could treat various types of tinnitus. Twenty-six participants with unilateral severe to profound sensorineural hearing loss were treated with a

cochlear implant. The results were assessed through determination of the tinnitus type, frequency and loudness. The auditory impressions were rated again through Visual Analogue Scale and a tinnitus questionnaire before and after the implantation. All participants reported a subjective benefit from the activated cochlear implant. Following the analysis the mean tinnitus degree decreased from severe to mild and no differences could be found between participants with pure-tone tinnitus, narrow band noise tinnitus, or polyphonic tinnitus. Important for the scientists was that the loudness reduction remained stable with activated cochlear implant and therefore represents a durable tinnitus relief. These results support the hypothesis that physiopathological mechanisms are reversible when hearing is recovered. The results show that cochlear implantation can be successfully used to treat all types of tinnitus in single-sided deafness with equal effect. This treatment represents a whole new indication for the treatment with cochlear implants.

Published: Cochlear Implants International, 2013, W.S. Maney & Son Ltd.

About Antwerp University Hospital, www.uza.be

Antwerp University Hospital is **one of Belgium's leading hospitals** and is renowned for the superior quality of its patient care. Offering comprehensive care for patients with complex disorders, **over 400 physicians** specializing in more than 40 different fields treat in excess of **180,000 patients every year**.

With over 570 beds, the hospital offers a wide range of diagnostic and treatment services. We have 2800 employees and 38 highly specialised medical departments.

At Antwerp University Hospital, **medical specialists are true leaders in their field**. They conduct pioneering clinical research and are constantly using this research to develop new treatments with the ultimate goal of providing every patient with the best medical care possible appropriate to their condition.

Not for publication

For more information please contact:

Ann Segers, communications manager

Telephone: +32 (0) 3 821 34 40, Mobile: +32 (0) 472 93 00 30, E-mail:

ann.segers@uza.be

www.facebook.com/UniversitairZiekenhuisAntwerpen

www.twitter.com/UZAnieuws Account: @UZAnieuws

Bijlage 2.2

NVKF-reactie

Van: Hans van Dijk [mailto:vandijk@acutrecht.nl]**Verzonden:** woensdag 18 juni 2014 20:51**Aan:** Eijndhoven, mw. M.J.A. van**Onderwerp:** Re: concept-beoordeling effectiviteit van directe of indirecte hersenstimulatie

Geachte mevrouw van Eijndhoven,

Helaas is het niet gelukt voor 12 uur een reactie te geven. Aan het eind van de middag kwamen onderstaande berichten binnen, ik hoop dat u daar nog iets mee kunt.

Met vriendelijke groeten,

dr ir J.E. (Hans) van Dijk
directeur / klinisch fysicus-audioloog



Burg. Verderlaan 15a
3544 AD Utrecht
030 - 2759100
www.acutrecht.nl

eerste reactie:

Het is helaas veel te kort dag om het rapport helemaal door te lezen en van gedetailleerd advies te voorzien. Maar het is mooi dat ZinL de moeite neemt om zich een gedegen oordeel te vormen over behandelingen voor tinnitus. Ik zal hierbij reageren op basis van de kennis die ik van de relevant literatuur heb.

Voor behandelingen als TMS, tDCS en corticale stimulatie bestaat naar mijn mening geen

overtuigend bewijs dat het tinnitus kan verminderen. Ik zou een patient niet aanraden een degelijke behandeling te ondergaan.

Voor cochleaire implantatie ligt dit m.i. anders. Er zijn vele publicaties die laten zien dat CI regelmatig tinnitus vermindert. Dit resultaat is al bereikt met stimulatiestrategieën die nog niet eens geoptimaliseerd zijn voor tinnitus-suppressie. Er zijn ook gevallen waar tinnitus helaas verergert, maar dat is een kleine minderheid van de geïmplanteerde patiënten. E.e.a. blijkt ook uit een recente evaluatie die we hebben verricht in ons eigen patientencohort. Overigens betreft het hier patienten die werden geïmplanteerd vanwege zeer ernstig gehoorverlies. Tinnitus was niet de indicatie. Maar de meerderheid van deze patienten heeft tinnitus naast de slechthoerendheid.

Recent zijn er studies gepubliceerd naar het effect van CI bij unilaterale doofheid, waarbij tinnitus de indicatie is. De bekendste studie is Van de Heyning et al. 2008, die een verbluffend positief effect laat zien. Daarnaast zijn er ook voor deze ingreep gevallen bekend waar het effect niet positief was. Op dit moment loopt in Maastricht een vergelijkbaar onderzoek. Het loont de moeite om ook Erwin George te consulteren.

De studie van Van de Heyning wordt in het rapport genoemd maar geëxcludeerd, vanwege het ontbreken van een controlegroep met sham of placebo. Hier past dan een methodologisch punt wat gemaakt zou moeten worden naar ZinL: een studie naar deze ingreep kan onmogelijk worden uitgevoerd met placebo-controle (net als dat het geval is voor bv hoortoestelstudies). Om dezelfde reden wordt ook een groot aantal andere studies geëxcludeerd in ZinL's overwegingen, waarbij voorbijgegaan wordt aan de consistente bevinding dat CI doorgaans een positief effect op tinnitus heeft.

M.i. is het nader onderzoeken van CI voor tinnitus zeer relevant. Dat geldt m.i. niet voor tDCS en TMS, waarvan de gevonden effecten veel kleiner tot afwezig zijn. Daarbij moet je uiteindelijk waarschijnlijk niet alleen het effect van de CI-ingreep zelf onderzoeken, maar e.e.a. hand in hand laten gaan met goede begeleiding van de patient. En het gaat hier natuurlijk om een vrije kleine groep patienten met eenzijdige doofheid en eenzijdige ondragelijke tinnitus. Maar ook voor CI geldt dat het te vroeg is om het als algemene therapie in te voeren. Dus, alhoewel ik wat kritiek heb op de methodologie, is de eindconclusie wel gerechtvaardigd.

Tweede reactie:

Graag zou ik wel nog willen meenemen het verschil tussen de CI als verbetering van de spraakverstaanbaarheid of de CI als zijnde TI (Tinnitus Instrument) en dus ook als hersenstimulatie wordt genoemd. Deze laatste wordt ingezet als een soort van maskeerder of retrainer. Bij de CI als verbetering van de spraakverstaanbaarheid kan ik me zeker wel een verbetering in de tinnitus voorstellen, omdat een verbetering van spraakverstaan ook een verlichting van de klachten kan geven. Maar in dit concept wordt m.i. vooral gesproken over de CI als TI en daar heb ik mijn kanttekeningen bij.

Mij lijkt het nog van belang om duidelijkheid te geven over welke stimulatie we het hier hebben.



Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde
en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied

Zorginstituut Nederland
Mevrouw drs. M.J.A. van Eijndhoven, arts M&G

Per e-mail: MEijndhoven@zinl.nl

Kenmerk: 2014-31
Onderwerp: Standpunt effectiviteit van directe of indirecte hersenstimulatie
als behandeling van ernstige tinnitus

Utrecht, 18 juni 2014

Geachte mevrouw Van Eijndhoven,

Op 27 mei jl. legde u de KNO-vereniging het door ZiN geformuleerde 'Standpunt effectiviteit van directe of indirecte hersenstimulatie als behandeling van ernstige tinnitus' voor met het verzoek om commentaar te leveren. Het verzoek heb ik neergelegd bij Hans Joustra en professor Robert Stokroos, beiden expert op dit terrein.

De KNO-vereniging is van mening dat de conclusie van het standpunt op dit moment juist is, maar heeft daarbij de volgende punten van kritiek:

- Het generiek kenmerken van het onderzoek van lage tot zeer lage kwaliteit is aanmatigend, het is geen kwalitatief oordeel maar ten hoogste een oordeel over de gevoerde bewijskracht. Dat wordt in de eerste alinea door elkaar gehaald.
- Het onderzoek gaat voorbij aan de uitstekende resultaten (recent is 8 jaars follow up gepubliceerd) van CI bij tinnitus in de vorm van case series. Door te strikt vast te houden aan RCT's en principes van evidence based medicine gaat men voorbij aan de klinische ervaring dat CI in de overgrote meerderheid van de gevallen tinnitus onderdrukt, zoals dat onder andere door Van de Heyning et al en door Arts et al is beschreven.
- Het is zeer lastig om een controlegroep in te bouwen, omdat patiënten nu eenmaal een implantaat hebben. Door teveel relevant onderzoek weg te laten in de beoordeling en voorbij te gaan aan expert opinions in deze wordt CI als behandeling van invaliderende tinnitus ondergewaardeerd.
- De literatuur search is te smal en waardoor te weinig artikelen geïncludeerd zijn. De onderbouwing die daarbij wordt gegeven, is onvoldoende.

Een multidisciplinaire werkgroep is op dit moment bezig de 'Richtlijn Tinnitus' te formuleren en zal in deze richtlijn aandacht schenken aan interne en externe neurostimulatie als therapie. De concept richtlijn zal te zijner tijd ter bespreking en beoordeling aangeboden worden aan de zorgverzekeraars c.q. ZiN.

Neurostimulatie en de cochleair implant bij de indicatie Tinnitus is nu nog experimenteel en geen gemeengoed. In de toekomst kan dat echter veranderen. Gezien de veelbelovende resultaten van huidig onderzoek stelt de KNO-vereniging voor om het standpunt over neurostimulatie als therapie voor tinnitus te heroverwegen zodra er evidence based goede effectiviteit wordt gemeld. In dat geval zullen wij er bij monde van de Werkgroep tinnitus op terugkomen.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'A.J. ter Schiphorst-Halfweg'.

A.J. ter Schiphorst-Halfweg
Secretaris