

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2014146694

Datum 1 december 2014
Betreft Standpunt Sacrale neurostimulatie bij kinderen en volwassenen met therapieresistente functionele obstipatie

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. I.B. de Groot
T +31 (0)20 797 86 37

Onze referentie

2014146694

Geachte mevrouw Schippers,

Hierbij zenden wij u het op 24 november 2014 vastgestelde standpunt Sacrale neurostimulatie (SNS) bij kinderen en volwassenen met therapieresistente functionele obstipatie. De Achtergrondrapportage 'beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' is bijgevoegd.

SNS is een minimaal invasieve chirurgische behandeling en houdt in dat er een elektrode wordt geïmplanteerd naast een van de zenuwen die zich achter het heiligbeen bevinden. Op dit moment is onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit voorhanden voor de effectiviteit van SNS bij ernstige therapieresistente functionele obstipatie.

Wij concluderen dat de behandeling niet voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Het maakt om die reden geen deel uit van de basisverzekering.

We vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Standpunt Sacrale neurostimulatie bij
kinderen en volwassenen met
therapieresistente functionele obstipatie

Datum 24 november 2014
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014146697
Contactpersoon	mw. mr. B. Blekkenhorst +31 (0)20 797 85 42
Afdeling	Pakket
Bijlage(n)	1

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

Inleiding—7

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

2 Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?—9

- 2.1 Wat zijn de criteria?—9
- 2.2 Hoe toetsen wij?—9

3 Voldoet de zorgvorm aan de criteria?—11

- 3.1 Wat is SNS en om welke indicatie gaat het?—11
- 3.2 Voldoet de zorgvorm bij de behandeling van kinderen en volwassenen met therapieresistente functionele obstipatie aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk?—11
- 3.3 Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk—11
- 3.4 Advies Wetenschappelijke Adviesraad—11

4 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt—13

5 Consequenties voor de praktijk—15

- 5.1 Zorgactiviteiten—15
- 5.2 Kostenconsequentieraming—15
- 5.3 Voorwaardelijke toelating—16

Bijlage

Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk sacrale neurostimulatie bij kinderen en volwassenen met therapieresistente functionele obstipatie

Samenvatting

Dit standpunt beschrijft de stand van de wetenschap en praktijk ten aanzien van sacrale neurostimulatie (SNS) bij kinderen en volwassenen met therapieresistente functionele obstipatie.

Obstipatie (moeite met stoelgang) komt zowel bij kinderen als bij volwassenen veelvuldig voor. In Nederland is obstipatie op kinderleeftijd de meest voorkomende gastro-intestinale aandoening. De oorzaken van obstipatie kunnen divers zijn zoals een metabole, neurologische of endocriene oorzaak. Als er geen onderliggende somatische aandoening is, wordt gesproken van functionele obstipatie.

SNS is een minimaal invasieve chirurgische behandeling en houdt in dat er een elektrode wordt geïmplanteerd naast een van de zenuwen die zich achter het heiligbeen bevinden. Deze zogenaamde sacrale zenuwen spelen een grote rol bij de besturing van de blaas en de dikke darm. Voor de groep patiënten, zowel kinderen als volwassenen met ernstige therapieresistente functionele obstipatie is een zeer ingrijpende operatie tot nu toe de enige behandeloptie. SNS lijkt een alternatief te kunnen zijn en zou in de stepped care behandeling vóór chirurgie aan de orde zijn.

Er is echter op dit moment onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit voor de effectiviteit van SNS bij ernstige therapieresistente functionele obstipatie. SNS bij kinderen en volwassenen met ernstige therapieresistente functionele obstipatie voldoet daarom nog niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en kan niet ten laste van de basisverzekering worden gebracht.

Inleiding

1.1 Aanleiding

Dit rapport beschrijft de achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk, die hoort bij het standpunt van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) over sacrale neurostimulatie bij kinderen en volwassenen met therapieresistente functionele obstipatie.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of SNS als behandeling van therapieresistente obstipatie bij kinderen en volwassenen voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee of deze indicatie-interventiecombinatie tot de basisverzekering behoort.

1.3 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de algemene criteria waar een interventie aan moet voldoen om onder de basisverzekering te vallen. In hoofdstuk 3 wordt besproken dat de behoefte aan behandeling van therapieresistente obstipatie bij kinderen en volwassenen een te verzekeren risico is. Daarna wordt besproken of SNS als behandeling van therapieresistente obstipatie bij kinderen en volwassenen voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. In hoofdstuk 4 worden de uitkomsten van de consultatie besproken. In hoofdstuk 5 komt de conclusie aan bod en tenslotte wordt in hoofdstuk 6 ingegaan op de eventuele gevolgen voor de uitvoeringspraktijk.

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

2.1 Wat zijn de criteria?

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

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

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

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

2.2 Hoe toetsen wij?

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

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

3 Voldoet de zorgvorm aan de criteria?

3.1 **Wat is SNS en om welke indicatie gaat het?**

SNS is een minimaal invasieve chirurgische behandeling en houdt in dat er een elektrode wordt geïmplanteerd naast een van de zenuwen die zich achter het heiligbeen bevinden. Deze zogenaamde sacrale zenuwen spelen een grote rol bij de besturing van de blaas en de dikke darm. Voor de groep patiënten, zowel kinderen als volwassenen met ernstige therapieresistente functionele obstipatie is een zeer ingrijpende operatie tot nu toe de enige behandeloptie. SNS lijkt een alternatief te kunnen zijn en zou in de stepped care behandeling vóór chirurgie aan de orde zijn.

3.2 **Voldoet de zorgvorm bij de behandeling van kinderen en volwassenen met therapieresistente functionele obstipatie aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk?**

In dit standpunt gaat het om SNS bij kinderen en volwassenen met therapieresistente obstipatie. Behandeling van therapieresistente obstipatie is zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden. Er is een literatuuronderzoek door het Zorginstituut uitgevoerd om te beoordelen of SNS bij kinderen en volwassenen met therapieresistente obstipatie voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Het literatuuronderzoek is als achtergrondrapportage bijgevoegd. Hieronder treft u de conclusie aan.

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

Er is op dit moment onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit voor de effectiviteit van SNS bij ernstige therapieresistente functionele obstipatie. SNS bij ernstige therapieresistente functionele obstipatie voldoet daarom nog niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

3.4 **Advies Wetenschappelijke Adviesraad**

We hebben ons op 09-12-2013 en 30-06-2014 laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR is het met ons eens dat de evidence nog van onvoldoende methodologische kwaliteit is om een positief standpunt in te kunnen nemen. De WAR adviseert ons te concluderen dat behandeling van kinderen en volwassenen met therapieresistente obstipatie door middel van SNS niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Wij nemen dit advies over.

4 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt

Er is nog onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit om te kunnen concluderen dat SNS in vergelijking met conservatieve behandeling bij ernstige therapieresistente functionele obstipatie effectief is. Over SNS bij ernstige therapieresistente functionele obstipatie is de verwachting is dat er de komende jaren meer resultaten uit vooral voor-na studies zullen komen over de effectiviteit.

SNS bij kinderen en volwassenen met ernstige therapieresistente functionele obstipatie voldoet daarom nog niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en kan niet ten laste van de basisverzekering worden gebracht.

5 Consequenties voor de praktijk

5.1 Zorgactiviteiten

Nu SNS bij kinderen en volwassenen met therapieresistente obstipatie geen zorg is die ten laste van de basisverzekering kan komen, is hiervoor geen aanpassing van de betreffende Diagnose Behandeling Combinatie nodig.

5.2 Kostenconsequëntieraming

SNS bij kinderen en volwassenen met therapieresistente obstipatie is geen basiszorg. Voor die groep patiënten is een zeer ingrijpende operatie tot nu toe de enige behandeloptie. SNS lijkt een alternatief te kunnen zijn en zou in de stepped care behandeling voor chirurgie aan de orde zijn. Maar het kan ook een alternatief voor opereren blijken te zijn als door SNS blijkt dat opereren niet meer nodig is. Voor de berekening zijn de kosten van de huidige praktijk (uiteindelijk opereren) vergeleken met de situatie als SNS in een vroeg stadium opereren voorkomt.

Wij gaan er vanuit dat er in Nederland 10 kinderen en 25 volwassen patiënten met therapieresistente functionele obstipatie per jaar in aanmerking komen voor SNS. Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van de directe kosten voor het implanteren van een device in patiënten met fecale incontinentie.

Tabel 1: Directe kosten SNS voor fecale incontinentie

Directe kosten	PNE	SNS	Totaal
Device kosten	€ 397	€ 10.178	€ 10.575
Operatiekosten	€ 456	€ 584	€ 1.040
Ziekenhuiskosten	€ 96	€ 181	€ 277
Totaal	€ 949	€ 10.943	€ 11.892

Bron: Muñoz-Duyos, A. et al. Clinical and cost effectiveness of sacral nerve stimulation for faecal incontinence, 2008.

De kosten voor de PNE (Percutaneous Nerve Evaluation) fase bedragen € 33.215 (35 x € 949). Uit verschillende onderzoeken blijkt dat uiteindelijk 70% van de patiënten in aanmerking komt voor de SNS (Sacral Nerve Stimulation) fase. Deze behandeling kost € 268.098 (70% x 35 x € 10.943). De kosten voor de totale behandeling zouden uitkomen op € 301.313 (€ 33.215 + € 268.98) per jaar. In deze kosten zijn eventuele complicaties, het verwijderen van het device en de indirecte kosten niet meegenomen.

Bovenstaande kosten worden vergeleken met de kosten van een operatie (colectomie). Wij zijn uitgegaan van de volgende zorgactiviteiten: 34732, 34733, 34734 en de 34738. Volgens onze DIS-gegevens¹ wordt de 34733² het meest gedeclareerd in 2012. Deze zorgactiviteit leidt tot het zorgproduct 119499058³ en

¹ Zorginstituut Nederland: DIS data 2012

² Totale colectomie met ileorectale anastomose, open procedure (Verwijderen van de gehele dikke darm met een verbinding tussen de kronkeldarm en de endeldarm via open operatie).

³ Operatie aan het spijsverteringskanaal met verpleegligdagen bij een aandoening van het spijsverteringskanaal.

uiteindelijk tot de declaratiecode 15C569. Hiervan bedragen de gemiddelde kosten in DIS € 10.167. Op basis van voorgaande gegevens komen de kosten voor de vergelijkende behandeling neer op € 355.845 (35 x € 10.167) per jaar. Het oordeel dat SNS nog geen te verzekeren prestatie is, kost de zorgbegroting € 54.532 per jaar extra.

5.3

Voorwaardelijke toelating

SNS lijkt veelbelovend bij een groep patiënten met ernstige therapieresistente functionele obstipatie. Op basis van toetsing aan de criteria voor geschiktheid voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket zijn wij tot de conclusie gekomen dat deze interventie een kandidaat kan zijn voor de voorwaardelijke toelating. Het doel van voorwaardelijke toelating tot het basispakket is om vlot de ontbrekende gegevens te verzamelen over de effectiviteit van de interventie. Het houdt in dat de interventie gedurende een bepaalde periode wordt vergoed vanuit de basisverzekering op voorwaarde dat er onderzoek wordt uitgevoerd. Voor voorwaardelijke toelating in aansluiting op een negatief pakketstandpunt is een procedure ingericht, de zgn. top-down procedure. Dit houdt in dat het Zorginstituut partijen uitnodigt om een onderzoeksvoorstel in te dienen. Hierna beoordeelt het Zorginstituut aan de hand van het ingediende dossier of de interventie inderdaad geschikt is voor voorwaardelijke toelating, of voorwaardelijke toelating haalbaar is en beoordeelt ZonMw of het onderzoek van voldoende wetenschappelijke kwaliteit is. Voor meer informatie over de procedure verwijzen we naar het rapport Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket.⁴

⁴ NHG-Standaard Obstipatie. Diemel JM, Van der Hurk APJM, Muris JWM et al. Huisarts Wet 2010;53:484-98. Richtlijn Obstipatie bij kinderen van 0 tot 18 jaar. 2009 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en Nederlandse Huisartsen Genootschap.

Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Sacrale neurostimulatie bij kinderen en volwassenen met
therapieresistente functionele obstipatie

Datum 24 november 2014
Status Definitief

Colofon

Volgnummer 2013083224

Contactpersoon mw. I.B. de Groot
+31 (0)20 797 86 37

Afdeling Pakket

ICD-10 code
Zorgactiviteit

Dr. I.B. de Groot, adviseur Gespecialiseerde Zorg
Mw. J. Heymans, arts beleid en advies, MPH

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Achtergrond functionele obstipatie—7
1.2.1	Obstipatie—7
1.2.2	Overeenkomsten benadering obstipatie kinderen en volwassenen—7
1.2.3	Definitie van obstipatie—7
1.2.3.1	Definitie van obstipatie kinderen—7
1.2.3.2	Definitie van obstipatie bij volwassenen—8
1.2.4	Overige symptomen—9
1.2.5	Etiologie obstipatie bij kinderen en volwassenen—9
1.2.6	(Patho)Fysiologie van het colon—9
1.2.6.1	Fysiologie van het colon—9
1.2.6.2	Pathofysiologie kinderen—9
1.2.6.3	Pathofysiologie en etiologie volwassenen—10
1.2.7	Prevalentie—10
1.2.7.1	Prevalentie bij kinderen—10
1.2.7.2	Prevalentie bij volwassenen—11
1.2.8	Risicofactoren—11
1.2.9	Kwaliteit van leven—11
1.2.9.1	Kwaliteit van leven kinderen—11
1.2.9.2	Kwaliteit van leven volwassenen—11
1.3	Behandelingsmogelijkheden—11
1.3.1	Conservatieve behandeling—11
1.3.2	Chirurgische behandeling—12
1.3.3	Sacrale neurostimulatie—12
1.4	Literatuuronderzoek—13
1.4.1	Vraagstelling—13
1.4.2	Patiëntenpopulatie—13
1.4.3	Relevante uitkomstmaten—13
1.4.4	Relevante follow-up duur—13
1.4.5	Vereiste methodologische studiekenmerken—14
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies—15
2.1	Zoektermen—15
2.2	Databases & websites—15
2.3	Selectiecriteria—15
3	Resultaten—17
3.1	Resultaten literatuursearch—17
3.2	Systematische reviews—17
3.3	Kwaliteit en kenmerken van de geselecteerde studies—17
3.3.1	Kinderen—17
3.3.2	Volwassenen—18
3.4	Effectiviteit—20
3.4.1	Effectiviteit en complicaties bij kinderen—20
3.4.2	Effectiviteit en complicaties bij volwassenen—22
3.5	Standpunten en richtlijnen—25

4	Bespreking—27
5	Consultatie—29
6	Standpunt stand van wetenschap & praktijk—31
	Bijlage 1: Resultaat literatuursearch—33
	Bijlage 2: Overzicht kenmerken systematische reviews—35
	Bijlage 3: Overzicht kenmerken voor- en na studies—39
	Bijlage 4: Literatuurlijst—41

Samenvatting

SNS is een minimaal invasieve chirurgische behandeling en houdt in dat er een elektrode wordt geïmplanteerd naast een van de zenuwen die zich achter het heiligbeen bevinden. Deze zogenaamde sacrale zenuwen spelen een grote rol bij de besturing van de blaas en de dikke darm. Voor de groep patiënten, zowel kinderen als volwassenen met ernstige therapieresistente functionele obstipatie is een zeer ingrijpende operatie tot nu toe de enige behandeloptie. SNS lijkt een alternatief te kunnen zijn en zou in de stepped care behandeling vóór chirurgie aan de orde zijn.

Er is echter op dit moment onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit voor de effectiviteit van SNS bij ernstige therapieresistente functionele obstipatie. SNS bij ernstige therapieresistente functionele obstipatie voldoet daarom nog niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Deze achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk hoort bij het standpunt van het Zorginstituut Nederland over sacrale neurostimulatie bij kinderen en volwassenen met therapieresistente functionele obstipatie.

1.2 Achtergrond functionele obstipatie

1.2.1 *Obstipatie*

Obstipatie (moeite met stoelgang) komt zowel bij kinderen als bij volwassenen veelvuldig voor.ⁱ In Nederland is obstipatie op kinderleeftijd de meest voorkomende gastro-intestinale aandoening.ⁱⁱ

Functionele obstipatie

De oorzaken van obstipatie kunnen divers zijn zoals een metabole, neurologische of endocriene oorzaak. Als er geen onderliggende somatische aandoening is, wordt gesproken van functionele obstipatie.

1.2.2 *Overeenkomsten benadering obstipatie kinderen en volwassenen*

Er zijn diverse overeenkomsten in de benadering van obstipatie bij kinderen en volwassenen zoals de anamnese, het lichamelijk onderzoek en de (medicamenteuze) behandeling (op de dosering na). Een belangrijk onderscheid in de aanpak is dat het bij volwassenen vooral belangrijk is onderliggende (ernstige) oorzaken van de klachten aan te tonen of uit te sluiten. Bij kinderen is ophoudgedrag een van de belangrijkste oorzaken van obstipatie. In het beleid bij kinderen dient veel aandacht te zijn voor goede voorlichting en begeleiding aan kinderen en ouders.

1.2.3 *Definitie van obstipatie*

1.2.3.1 Definitie van obstipatie kinderen

De diagnose obstipatie is een klinische diagnose, bestaande uit een combinatie van symptomen en bevindingen bij lichamelijk onderzoek. Verschillende definities bemoeilijkten het vergelijken van resultaten tussen studies. Kinderartsen en kindergastro-enterologen hebben daarom op basis van ervaring en literatuur de Rome-criteria vastgesteld. Bij de vaststelling van de Rome III-criteria werd de duur van de symptomen verkort van 3 naar 2 maanden, en werden een aantal belangrijke symptomen toegevoegd. De duur van de symptomen werd verkort omdat in studies werd aangetoond dat de kans op succes van de behandeling toeneemt wanneer een zuigeling/kind met obstipatie binnen drie maanden na het stellen van de diagnose adequaat met laxantia wordt behandeld. De Rome III-criteria luiden als volgt.ⁱⁱ

0-4 jaar

Ten minste één maand ten minste twee van de volgende criteria:

- defecatiefrequentie \leq 2 per week;
- fecale incontinentie \geq 1 episode per week indien zindelijk;
- ophouden van ontlasting;
- pijnlijke, harde of keutelige ontlasting;

- grote hoeveelheid ontlasting in luier/toilet;
- grote fecale massa in abdomen of rectum.

≥ 4 jaar*

- defecatiefrequentie ≤ 2 per week;
- fecale incontinentie minstens één episode per week;
- ophouden van ontlasting;
- pijnlijke of harde ontlasting;
- grote hoeveelheid ontlasting die het toilet verstopt;
- grote fecale massa palpabel in abdomen of rectum.

* Mogen niet voldoen aan Irritable Bowel Syndrome-criteria.

Minimaal 2 maanden klachten van alle volgende symptomen:

1. Abdominale discomfort of pijn samen met ≥ 2 van de volgende symptomen gedurende minimaal 25% van de tijd:
 - a. Symptomen verbeteren na defecatie
 - b. Start symptomen gaat samen met verandering in defecatiefrequentie
 - c. Start symptomen gaat samen met verandering in vorm van de ontlasting
2. Geen aanwijzingen voor inflammatoire, anatomische, metabole, of neoplastische ziekten die de symptomen verklaren.

Nadeel van de Rome III-criteria is dat nog niet bekend is of deze criteria toepasbaar zijn voor verschillende patiënten-groepen zoals bijvoorbeeld kinderen met een verstandelijke beperking.ⁱⁱ

1.2.3.2 Definitie van obstipatie bij volwassenen

Gastro-enterologen hebben op basis van ervaring en literatuur de Rome-criteria voor functionele gastro-intestinale aandoeningen vastgesteld. In 1994 verschenen de Rome-I-criteria, in 1999 de Rome-II-criteria en als meest recente in 2006 de Rome-III-criteria. Moesten in de Rome-II-criteria de symptomen minstens een jaar bestaan om de diagnose functionele obstipatie te kunnen stellen, in de Rome-III-criteria is dit teruggebracht naar een half jaar.

De Rome-III-criteria voor de diagnose functionele obstipatie luiden als volgt.

1. Twee of meer van de volgende criteria:
 - defecatiefrequentie ≤ 2 per week;
 - hard persen in > 25% van de defecaties;
 - harde of keutelvormige ontlasting in > 25% van de defecaties;
 - gevoel van incomplete evacuatie in > 25% van de defecaties;
 - gevoel van anorectale obstructie of blokkade in > 25% van de defecaties;
 - manuele handelingen noodzakelijk in > 25% van de defecaties.
2. Zachte ontlasting zelden zonder laxantia.
3. Onvoldoende criteria voor het prikkelbaredarmsyndroom.
4. Bovenstaande criteria zijn ten minste 3 maanden aanwezig en de klachten zijn ten minste 6 maanden voor het stellen van de diagnose begonnen.ⁱ

Onder behandelaars in de eerste en tweede lijn is geen eenduidigheid over de definitie van obstipatie bij volwassenen. De definitie is niet makkelijk te hanteren in de eerste lijn omdat patiënten in de huisartsenpraktijk niet pas na 3 maanden met klachten op het spreekuur komen en niet pas drie maanden nadien een behandeling krijgen. Toch kan er ook bij deze patiënten sprake zijn van functionele obstipatie.

Het criterium dat de patiënt ten minste 3 maanden klachten moet hebben, lijkt in de huisartsenpraktijk niet toepasbaar. Daarnaast zijn de genoemde percentages in de definitie subjectief, niet objectiveerbaar en vermoedelijk dus niet betrouwbaar. Dat patiënten alleen met laxantia zachte ontlasting hebben, geldt waarschijnlijk voor de groep patiënten met langdurige klachten. De werkgroep van de richtlijn heeft dan ook gekozen om de criteria onder punt 1 te gebruiken voor de definitie in de huisartsenpraktijk.ⁱ

1.2.4 *Overige symptomen*

Symptomen van obstipatie zijn opgeblazen gevoel en buikpijn, lastige evacuatie en/of minder frequente stoelgang, wat uiteindelijk zelf kan resulteren in een verminderde kwaliteit van leven.

Kinderen met functionele obstipatie hebben een verminderde defecatiefrequentie eventueel in combinatie met fecale incontinentie, productie van een grote hoeveelheid feces eens in de 7-10 dagen, harde feces, ophoudgedrag en pijnlijke defecatie. Andere symptomen die voor kunnen komen zijn buikpijn, een opgezette buik en persen tijdens defecatie.ⁱⁱ

1.2.5 *Etiologie obstipatie bij kinderen en volwassenen*

Bij het ontwikkelen van functionele obstipatie spelen weinig lichaamsbeweging, weinig drinken, onvoldoende vezelinname en niet toegeven aan defecatie-drang mogelijk een rol. De wetenschappelijk onderbouwde voor in de praktijk veel gegeven adviezen die hierop inhaken, is echter (zeer) beperkt.ⁱ

1.2.6 *(Patho)Fysiologie van het colon*

1.2.6.1 Fysiologie van het colon

De normale anorectale functie is afhankelijk van een complex samenspel tussen het autonome en somatische zenuwstelsel, de bekkenbodemspieren en de interne- en externe anale sfincters (sluitspiers).

De normale defecatie wordt in gang gezet door één of meer contracties van grote amplitude, die leiden tot vulling van het rectum en reflectoire relaxatie van de interne anale sfincter. Rectumvulling en contact van feces met receptoren in het proximale deel van het anale kanaal leiden tot het gevoel van aandrang. Voor defecatie is relaxatie van de externe sfincter nodig. Tijdens de defecatie ontspant ook de m. puborectalis, waardoor de anorectale hoek minder scherp wordt. Persen verhoogt de intra-abdominale druk, waardoor de ontlasting naar buiten wordt gedreven. Als de defecatie wordt tegengehouden, vindt contractie plaats van de externe anale sfincter en de bekkenbodem totdat het rectum zich heeft aangepast aan het toegenomen rectale volume.

1.2.6.2 Pathofysiologie kinderen

De pathofysiologie van obstipatie is multifactorieel. Defecatieproblemen kunnen optreden door abnormale functie van de verschillende betrokken systemen zoals het colon, de bekkenbodemspieren, het rectum, het sfinctercomplex en de wil van het kind.

Op zuigelingenleeftijd veroorzaakt de overgang van borst- naar flesvoeding nog al eens voor tijdelijke defecatie-problemen die uiteindelijk tot obstipatie kunnen leiden. Het bewust of onbewust 'tegenhouden' van ontlasting lijkt de belangrijkste oorzaak van het ontwikkelen en in stand houden van obstipatie op kinderleeftijd. Als een

kind niet wil defeceren spant het de externe anale sfincter en wordt feces hogerop in het rectum geduwd, waarmee de defecatie drang vermindert. Indien een kind meermalen vermijdt te defeceren, dan rekt uiteindelijk het rectum op om de grotere hoeveelheid feces te kunnen omvatten. Hierdoor nemen de propulsieve (voortstuwende) eigenschappen van het rectum af. Zo ontstaat een vicieuze cirkel: harde feces – ophouden – verdwijnen van het aandranggevoel – verder indikken van de feces – uitzetten van het rectum – meer harde feces. Aan dit ophoudgedrag kan een aantal redenen ten grondslag liggen; pijnlijke defecatie bij de productie van harde of grote hoeveelheid ontlasting of bij anale fissuren zoals die voorkomen in de eerste twee levensjaren.

Ook primaire gedragsmechanismen kunnen ophoudgedrag veroorzaken, zoals het niet genoeg tijd nemen voor de defecatie en het weigeren een onbekend toilet te bezoeken. Vaak wordt gesuggereerd dat kinderen met obstipatie minder vezelrijke voeding gebruiken. Uit een onderzoek in Nederland bleek echter geen verschil tussen vezelinname bij gezonde kinderen en bij kinderen met chronische obstipatie. Slechts bij 5% van de kinderen wordt een organische oorzaak gevonden. Zeldzame oorzaken voor obstipatie zijn ziekte van Hirschsprung, cystic fibrose, anorectale misvormingen, hypotheroïdie en het gebruik van motiliteitsvertragende medicatie.ⁱⁱ

1.2.6.3 Pathofysiologie en etiologie volwassenen

In de literatuur wordt grofweg onderscheid gemaakt tussen een stoornis van de motiliteit van het colon en een functiestoornis van de bekkenbodem of een combinatie van beiden. Beide stoornissen kunnen voorkomen bij één patiënt. Overigens heeft het grootste deel van de patiënten met obstipatie een normale darmpassagetijd en anorectale functie.ⁱ

Een *stoornis van de motiliteit van het colon* kan een toename geven in de passagetijd door de darm. Deze stoornis wordt onderverdeeld in drie groepen: stoornis van de motiliteit van colon ascendens (ernstige vorm: coloninertie of lui colon), colon descendens of rectosigmoid. 'Slow transit'-obstipatie wil zeggen dat de totale passagetijd door de darm is toegenomen als gevolg van hetzij een afgenomen darmactiviteit met daling van het aantal contracties van het gehele colon, hetzij een toename van het aantal ongecoördineerde contracties.ⁱ

Bij een *functiestoornis van de bekkenbodem* (ook wel spastisch bekkenbodemsyndroom of anisme genoemd) verloopt het ontlastingsmechanisme niet goed, waardoor feces zich ophoopt in het rectum. Er is sprake van paradoxale contractie of inadequate relaxatie van de bekkenbodemspieren tijdens de defecatie, of er zijn inadequate propulsies tijdens de defecatie.

De Rome-criteria voor deze aandoening zijn de criteria voor functionele obstipatie met daarbij een anorectale disfunctie, aangetoond door anorectaal functieonderzoek zoals een ballonexpulsietest of manometrie.

1.2.7 Prevalentie

1.2.7.1 Prevalentie bij kinderen

De prevalentie van obstipatie op kinderleeftijd varieert van 0,7% tot 29,6% in Westerse en niet-Westerse landen. Amerikaans onderzoek toonde aan dat 3% van alle kinderen die naar een kinderarts wordt verwezen obstipatie heeft. Dit percentage neemt toe tot 25% bij alle kinderen verwezen naar een kinderarts maag-darm-leverziekten. Uit prognostische studies bij kinderen met functionele

obstipatie blijkt 25%-30% ondanks intensieve behandeling nog steeds klachten te hebben op volwassen leeftijd.ⁱⁱⁱ Verder is het niet mogelijk om op basis van prognostische factoren een onderscheid te maken tussen obstipatie met een goede en een slechte prognose.^{iv} Bij kinderen met cerebrale parese of autisme wordt obstipatie gerapporteerd tussen 26% en 74%. Daarnaast heeft 32% van de extreme dysmatuuren (< 750 gram) obstipatie.ⁱⁱ

1.2.7.2 Prevalentie bij volwassenen

De epidemiologische cijfers variëren met de gehanteerde definitie. De in de literatuur gebruikte Rome criteria geven lagere prevalentiecijfers dan zelfgerapporteerde obstipatieklachten. Ongeveer tien tot dertig procent van de algemene bevolking (bij kinderen en volwassenen) ervaart op enig moment klachten van obstipatie en er zijn aanwijzingen dat vrouwen (op hogere leeftijd) tweemaal zo vaak obstipatieklachten hebben als mannen. De huisarts ziet per maand gemiddeld twee nieuwe patiënten met obstipatie, vooral jonge kinderen en ouderen.ⁱ

1.2.8 *Risicofactoren*

Er is een goede overeenkomst met betrekking tot de risicofactoren voor obstipatie. Lagere sociaal-economische status en lagere opleiding van de ouders worden geassocieerd met obstipatie, zoals minder zelf-gerapporteerde fysieke activiteit, medicijnen, depressie, fysiek en seksueel misbruik en ingrijpende gebeurtenissen. Obstipatie wordt in sommige studies in verband gebracht met lage vezelconsumptie.

1.2.9 *Kwaliteit van leven*

1.2.9.1 Kwaliteit van leven kinderen

Ernstige obstipatie bij kinderen leidt veelvuldig tot buikpijn en frequent schoolverzuim en soms zelfs tot sociaal isolement en depressiviteitⁱⁱ

1.2.9.2 Kwaliteit van leven volwassenen

Ernstige obstipatie bij volwassenen leidt tot een afname in algemene en mentale gezondheid en sociaal functioneren ten opzichte van gezonde controle personen en de afname is groter bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten dan in patiënten in de gemeenschap. Bij gehospitaliseerde patiënten waren de mentale en fysieke subcomponent scores vergelijkbaar met die van instabiele patiënten met de ziekte van Crohn. Onder mensen in de gemeenschap, waren de scores vergelijkbaar met die van patiënten met gastro-oesofageale reflux, hoge bloeddruk, diabetes, en depressie.ⁱ

1.3 **Behandelingsmogelijkheden**

1.3.1 *Conservatieve behandeling*

Functionele obstipatie wordt door de huisarts zelf behandeld. Belangrijk is de patiënt goed voor te lichten over de mogelijke ontstaanswijze van de klachten en over het defecatieproces. Indien relevant moet de patiënt worden gemotiveerd tot een gezond leef- en voedingspatroon: voldoende vezelrijke voeding, ruim drinken (streven naar 2 liter per dag) en meer beweging. Beweging stimuleert immers de darmmotoriek. Middelen die leiden tot obstipatie moeten zo nodig worden gestaakt of vervangen worden. Daarnaast wordt bij kinderen geadviseerd om een poepdagboek bij te houden en bij kinderen vanaf 4 jaar kan toilettraining effectief zijn.

Als na twee weken niet-medicamenteuze therapie geen verbetering is opgetreden of

eerder als patiënten veel hinder van de klachten ervaart wordt medicamenteuze behandeling (laxantia) gestart. Het doel van deze behandeling is om de ontlasting te verzachten en vervolgens zacht te houden. Het is daarbij belangrijk dat uitgelegd wordt dat laxantia niet leidt tot een 'luie darm. Bij obstipatie door gebruik van opioïden die niet kunnen worden gestaakt is een goed preventief beleid met laxantia van groot belang.' De medicamenteuze behandeling (laxermiddelen, zepillen en klysma's) is bij kinderen en volwassenen nagenoeg hetzelfde. De medicamenteuze behandeling is bij kinderen vaak langdurig (> 2 maanden) en kan variëren van maanden tot jaren.

In de tweede lijn zal bij kinderen en volwassenen onderzocht worden of er een onderliggende oorzaak aanwezig is. Als er geen onderliggende organische oorzaak is, kan er sprake zijn van bekkenbodempdisfunctie. Als dit is vastgesteld kan biofeedback worden toegepast bij volwassenen, waarvan de effectiviteit echter nog niet vaststaat. De richtlijn obstipatie bij kinderen beveelt biofeedback niet aan, wel wordt aanbevolen kinderen bij wie de standaard medische behandeling in de tweede of derde lijn onvoldoende effect heeft, door te verwijzen voor diagnostiek en behandeladvies naar een multidisciplinair team met daarin een psycholoog.

1.3.2 *Chirurgische behandeling*

Voor zowel kinderen als volwassen patiënten met ernstige obstipatie bij wie andere behandelingen falen is chirurgie een uiterste optie.

Antegrade colon klysma chirurgie (ACE) is een procedure die is ontworpen om het legen van de darm van de ontlasting te helpen. De procedure maakt het legen van de darm met fluïdum (vergelijkbaar met een klysma) die wordt ingebracht in een kleine opening in de zijkant van de buik plaats van in het rectum. Soms wordt een (sub)totale colectomie en ileorectale anastomose verricht. De resultaten van deze operaties zijn echter variabel en onvoorspelbaar.

De richtlijn obstipatie bij kinderen geeft ook aan wanneer en naar wie een kinderarts een kind met obstipatie moet verwijzen. Er zijn enkele patiënten met langdurige therapieresistente obstipatie die hiervoor herhaaldelijk opgenomen moeten worden en waarbij soms manuele verwijdering van de ontlasting moet plaatsvinden onder narcose. In zeldzame gevallen komen deze kinderen in aanmerking voor chirurgische interventies zoals het aanleggen van een antegraad stoma om te spoelen of gedeeltelijke colonresectie dan wel colectomie.ⁱⁱ

1.3.3 *Sacrale neurostimulatie*

Voor een kleine groep patiënten die dus niet reageren op conservatieve behandeling, en die een intacte sluitspier hebben zou sacrale neurostimulatie (SNS) een alternatieve minder invasieve chirurgische benadering kunnen zijn.

SNS is een minimaal invasieve techniek en houdt in dat er een elektrode wordt geïmplantieerd naast een van de zenuwen die zich achter het heiligbeen bevinden. Deze zogenaamde sacrale zenuwen spelen een grote rol bij de besturing van de blaas en de dikke darm. De arts brengt in de onderrug, naast een van de zenuwen die zich achter het heiligbeen bevinden, een geleidingsdraad (elektrode) in. Op de geleidingsdraad wordt (buiten uw lichaam) een externe neurostimulator aangesloten.

Het precieze werkingsmechanisme is nog niet geheel opgehelderd.

SNS wordt in twee of drie fasen uitgevoerd: er wordt altijd eerst een teststimulatie gedaan om vast te stellen of de behandeling het gewenste effect oplevert. Deze test kan gedaan worden door middel van een tijdelijke of een definitieve elektrode. Tijdens deze testfase die 2 tot 3 weken duurt, wordt een poepdagboek bijgehouden. Aan het einde van de testfase wordt beoordeeld of de klachten zover verbeterd zijn dat overgegaan wordt tot het plaatsen van de permanente stimulator. Als tijdens de testfase blijkt dat er geen verbetering van de klachten opgetreden zijn wordt de elektrode weer verwijderd.

De eerste stimulators voor SNS werden geïmplanteerd in 1981 en werden uitgevoerd voor urine urge-incontinentie en niet obstructieve urine retentie. SNS wordt toegepast voor de behandeling fecale incontinentie sinds 1995. De techniek voor het implanteren van SNS apparaten is in de loop van de tijd veranderd. Verdere ontwikkelingen hebben geleid tot blijvende elektrodes die geplaatst worden met een percutane techniek met slechts een kleine insnijding waarbij een 'tined' geplaatst wordt die verplaatsing van elektrodes kan voorkomen. Het werkingsmechanisme is niet geheel duidelijk.

In Nederland komen 10 tot 20 kinderen met therapieresistente functionele obstipatie per jaar in aanmerking voor SNS.

1.4 Literatuuronderzoek

1.4.1 Vraagstelling

Wat is de effectiviteit van sacrale neurostimulatie (SNS) bij kinderen en volwassenen met ernstige therapieresistente functionele obstipatie?

1.4.2 Patiëntenpopulatie

Kinderen en volwassenen met ernstige therapieresistentie functionele obstipatie

1.4.3 Relevante uitkomstmaten

Gezien de aard van de behandeling worden de volgende uitkomstmaten relevant geacht:

- Herstel of verbetering van obstipatieklachten
- Toename in frequentie van stoelgang. Een normale stoelgangfrequentie is > 2 keer per week
- Kwaliteit van leven
- Complicaties

Bij kinderen zijn ook de volgende uitkomstmaten relevant:

- Afname opname in het ziekenhuis
- Afname buikpijn
- Afname schoolverzuim

Herstel of verbetering van de obstipatie wordt gerapporteerd in de zin van de ernst van de obstipatie. Hierbij zijn de zijn de 'Cleveland Clinic constipation score' en de 'Werner constipation score' gangbaar. Bij deze vragenlijsten ligt de range tussen 0 en 30, waarbij 0 = geen symptomen en 30 = ernstige obstipatie betekent.

1.4.4 Relevante follow-up duur

Om de effectiviteit van SNS bij therapieresistente functionele obstipatie te meten is een follow-up periode van 6 maanden tot 1 jaar voldoende. Op grond van het feit dat therapieresistente functionele obstipatie een chronische aandoening is en dat bij SNS sprake is van implantatie van lichaamsvreemd materiaal, is het van belang om ook de eventuele complicaties op de langere termijn te kennen, waardoor een

follow-up van meerdere jaren van belang is.

1.4.5

Vereiste methodologische studiekenmerken

SNS vergelijken met chirurgie is moeilijk haalbaar gezien de kleine doelgroep en het feit dat SNS in feite in de stepped care behandeling van obstipatie vóór chirurgie aan de orde zou kunnen zijn. Bovendien is chirurgie geen standaardbehandeling bij therapieresistente functionele obstipatie.

SNS zou daarom eerder in het traject, vergeleken moeten worden met conservatieve behandeling, namelijk vóórdat chirurgie aan de orde is. Omdat het beloop van deze aandoening niet 100% voorspelbaar is, kan met deze vergelijking onderzocht worden wat een eventuele verbetering met SNS is ten opzichte van een verandering in het beloop.

Een andere mogelijkheid is een gerandomiseerde vergelijkende sham studie, waarbij de ene groep SNS in de 'aan stand' krijgt en de andere groep SNS in de 'uit stand' krijgt.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoektermen

Er is in maart 2013 een literatuursearch verricht met de zoektermen constipation, sacral, modulation en neuromodulation. De exacte zoektermen zijn weergegeven in bijlage 1 weergegeven.

2.2 Databases & websites

De search is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library. Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie en citatieanalyse. De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten en richtlijnen over SNS bij patiënten met therapieresistente functionele obstipatie KCE, CMS, AETNA, CIGNA, IQWiG, G-BA, NICE, GIN, de HTA-database (CRD) en de National Guideline Clearinghouse (NGC). Ook de Nederlandse NHG-richtlijnen over obstipatie zijn doorgenomen.

2.3 Selectiecriteria

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

Inclusiecriteria:

Systematische reviews, dubbelblinde sham gecontroleerde of niet vergelijkende voor-na studies waarbij SNS wordt geëvalueerd bij kinderen en/of volwassenen met therapieresistentie functionele obstipatie.

Exclusiecriteria:

Beschrijvende reviews

Aantal patiënten ≤ 10

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch leverde 28 abstracts op die mogelijk relevant zijn voor de beoordeling. Er zijn uiteindelijk drie systematische reviews, 3 voor- en na studies bij kinderen en 9 voor- en na studies bij volwassenen opgenomen in deze beoordeling. De redenen voor in- en exclusie van artikelen staan in bijlage 1.

3.2 Systematische reviews

Er is één Cochrane Review (2008) gepubliceerd^v en twee andere systematische reviews (SRs)^{vi,vii} over SNS bij therapieresistente functionele obstipatie.

De Cochrane Review bevatte één cross-over studie waarin de effectiviteit van SNS bij therapieresistente functionele obstipatie werd onderzocht. De conclusie luidde dat er beperkt bewijs is dat SNS obstipatiesymptomen kan reduceren bij een geselecteerde groep patiënten, maar dat grote en goede kwalitatief opgezette cross-over studies nodig zijn om deze conclusie met zekerheid te kunnen stellen. De review van Sharma et al.(2013)^{vii} includeerde 10 studies bij volwassenen (n = 225) naar deze behandeling en concludeerde dat SNS effectief kan zijn bij een geselecteerde groep patiënten met obstipatie en onderdeel zou moeten zijn in het behandelarsenaal en dat PNE een goede voorspeller is voor permanente behandeling met SNS. In de review van Thomas et al. (2012) zijn 13 studies opgenomen waarin de effectiviteit van SNS wordt onderzocht. Drie van deze studies zijn studies bij kinderen. Ook in deze review wordt geconcludeerd dat SNS een effectieve behandeling lijkt voor de behandeling van chronische obstipatie, maar dat grotere klinische studies en studies naar kosteneffectiviteit van deze behandeling nodig zijn.

De kwaliteit van de reviews (van voornamelijk case series) van Sharma et al. en Thomas et al. is beoordeeld met de CBO-methode.^{viii} De kwaliteit van de systematische reviews is laag, omdat een expliciete vraagstelling ontbreekt, de selectie van artikelen onvoldoende is beschreven (Thomas et al.) en een kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde studies ontbreekt. De kenmerken en resultaten van de SRs wordt gepresenteerd in bijlage 2. Gezien de matige kwaliteit van de systematische reviews zijn de onderliggende klinische studies in deze beoordeling opgenomen. De kwaliteit en kenmerken van deze studies worden in paragraaf 3.3. beschreven.

3.3 Kwaliteit en kenmerken van de geselecteerde studies

3.3.1 Kinderen

In de SR van Thomas et al.^{vi} is SNS bij kinderen met therapieresistente functionele obstipatie onderzocht. In deze SR zijn drie kleine voor-na studies opgenomen specifiek naar SNS kinderen (tabel 1).^{ix,x,xi}

Patiënten met ernstige disfunctionele eliminatie syndroom zijn geïnccludeerd in twee studies. Het disfunctioneel eliminatie syndroom is in deze twee artikelen beschreven als een syndroom waarbij er functionele stoornissen zijn zowel in het gastro-intestinaal kanaal als in de urinewegen. Hierbij zijn er zowel urinewegklachten en symptomen zoals urine incontinentie, enuresis als gastro-intestinale problematiek zoals constipatie.

In de andere (Nederlandse) studie (Wunnik et al.) zijn patiënten met therapieresistente functionele obstipatie geïnccludeerd. De indicaties tussen de studies komen dus niet overeen. De studies zijn ook heterogeen wat betreft duur van de obstipatie en definitie van PNE succes. De follow-up duur varieert tussen de studies van 6 maanden tot 27 maanden (gemiddelde) (tabel 1). In al deze studies werd een PNE testfase uitgevoerd die 2 tot maximaal 5 weken duurde.

De gekozen studiebevolking in de Nederlandse studie is representatief voor de relevante populatie. De criteria voor inclusie was expliciet beschreven. De follow-up periode was voldoende lang. De uitkomst van de behandeling is echter alleen met subjectieve criteria vast te stellen. De kwaliteit van de studie is daarmee redelijk.

Tabel 1: Kenmerken studies naar effectiviteit SNS bij kinderen

Naam, jaartal	Aantal ptn, leeftijd	Indicatie voor SNS	Type obstipatie	Definitie PNE succes	Follow-up
Humphreys 2006*	15 6-15 jaar	Constellatie van functionele urine- en gastrointestinale symptomen bij patiënten zonder anatomische afwijkingen of duidelijke neurologische aandoening, bij wie intensieve medische en gedragstherapieën niet tot verbetering hebben geleid	Disfunctionele eliminatie syndroom met idiopathische obstipatie	Verbetering in symptomen van > 50% (plas en poepdagboek) en persisteren van verbetering van symptomen zonder terug te keren naar eerdere medicatie en gedragstherapie	13 mnd (gem)
Roth 2008	17 8-17 jaar	Symptomatisch ondanks maximale conservatieve behandeling van > 6 mnd.	Disfunctionele eliminatie syndroom met idiopathische obstipatie	Een toename in wekelijkse stoelgangfrequentie en een afname in wekelijkse episodische pijnlijke defecatie.	27 mnd (gem)
Van Wunnik 2012	12 10-18 jaar	Rome III criteria	Slow transit en evacuatory disfunctie	Subjectieve verbetering van symptomen zonder gebruik van laxatiemiddelen of klysma's (dagboek) en een toename in stoelgangfrequentie van > 2 keer per week en/of afname in totaal aantal persmomenten, incomplete defecatie en buikpijn	6-12 mnd 7,3 mnd (gem) 6 mnd: n = 12 12 mnd: n = 5 (42%)

* Resultaten van 8 patiënten ook in studie van Roth opgenomen

3.3.2

Volwassenen

In twee systematische reviews en in één Cochrane Review zijn in totaal zijn 11 voor-na studies^{xii, xiii, xiv, xv, xvi, xvii, xviii, xix, xx} (level of evidence C) en twee dubbelblinde cross-over studies (level of evidence B)^{xxi, xxii} naar de effectiviteit van SNS bij volwassenen

met therapieresistente functionele obstipatie opgenomen.

In de primaire studies zijn patiënten geïncludeerd met therapieresistentie obstipatie. Het betrof patiënten (> 18 jaar) die minimaal 1 jaar obstipatie hadden, ≤ 2 keer per week of < 1 keer per week stoelgang hadden en waarbij behandeling met medicatie en biofeedback geen effect hebben gehad. De PNE fase duurde tussen de 2 tot 3 weken. De behandeling werd nagenoeg in alle studie in universitaire centra verricht.

De primaire studies zijn over het algemeen klein van opzet (8 tot 22 patiënten), met uitzondering van drie studies waarin het aantal patiënten tussen 48 en 117 lag. Bij al deze studies is een PNE test fase uitgevoerd, waarbij de definitie van succes en de duur van de testfase varieerde. De studies zijn heterogeen wat betreft type obstipatie en gehanteerde definities van succes van de permanente SNS. De follow-up duur varieert tussen de studies van 10 dagen tot 37 maanden (mediaan). In negen voor- en na studies waren meer dan 10 patiënten geïncludeerd en was de follow-up langer dan 6 maanden. Het zijn acht voor- en na studies en één cross-over studie (Knowles et al.). Deze studies worden gepresenteerd in tabel 2.

Tabel 2. Kenmerken studies naar SNS bij volwassenen

Naam, jaartal	Aantal ptn	Indicatie SNS	Type obstipatie	Definitie PNE succes	Follow-up
Holzer, 2008	19	Ernstige constipatie met minder dan 2 keer stoelgang per week ondanks laxatiemiddelen of biofeedback, aanwezigheid van pathologische colon transit studie, geen tekenen van gestoorde defecatie or rectale outlet obstructie. Symptomen ≥ 1 jaar.	Slow transit en evacuatory disfunctie	Verbetering in constipatie (> 2 keer p/w stoelgang of defecatie zonder manipulatie met terugkeren van symptomen na verwijderen van tijdelijke elektroden	11 mnd (median)
Naldini, 2010	15	Slow transit, falen van conservatieve behandeling, symptomen > 1 jaar, stoelgang frequentie < 1 keer p/w zonder laxatiemiddelen	Slow transit	Verdwijnen van behoefte aan laxatiemiddelen en/of klyma's, spontane defecatie, verbeterde kwaliteit van leven	42 mnd (median)
Kamm, 2010	62	Minimaal 1 jaar constipatie, < 2 keer stoelgang p/w en/of persen > 25% van stoelgang en of gevoel van incomplete evacuatie na defecatie in > 25% van de stoelgang, falen van laxatiemiddelen en biofeedback	Slow transit en evacuatory disfunctie	Subjectieve verbetering van symptomen, toename in frequentie van evacuatie tot > 3 keer p/w of reductie van > 50% in aantal persmomenten en/of afname met > 50% in gevoel van incomplete evacuatie	28 mnd (median)
Sharma, 2011	21	Lange termijn (> 1 jaar) obstipatie met < 2 keer stoelgang per week, falen van conservatieve behandeling, biofeedback of rectale irrigatie.	Slow transit en idiopathisch	> 50% verbetering in stoelgang frequentie	34 mnd (median)
Carriero, 2010	13 (MMPI) en 9 (geen MMPI)	Falen van conventionele medicatie, feedback of laxatiemiddelen en voldoen aan Rome criteria	Slow transit	Verbetering in stoelgang p/w met meer dan 50%, afname gebruik van laxatiemiddelen	12 mnd

Maeda, 2010	70	Niet beschreven	Slow transit en normale transit	Verbetering van symptomen	25,7 mnd (mean)
Govaert, 2012	117	Minder dan 2 keer p/w stoelgang en/of persen of incomplete evacuatie in > 25% van de stoelgang, tenminste 1 jaar klachten bij falen van conservatieve behandeling (dieet, laxatiemiddelen, biofeedback).	Slow transit en evacuatory disfunctie	Toename in stoelgang naar ≥ 3 keer p/w en/of > 50% reductie van persen en/of > 50% afname van gevoel van incomplete evacuatie.	37 mnd (median)
Knowles, 2012	13	Patiënten met obstipatie en maximale conservatieve behandeling, proctografisch vastgestelde evacuarory disfunctie en aantoonbare rectale hyposensitiviteit.	evacuatory disfunctie	Klinische verbetering beoordeeld door clinicus en patiënt.	19 mnd (mean)
Ortiz, 2013	48	Rome III criteria en symptomen > 1 jaar en falen van laxatiemiddelen, klysma's, biofeedback.	Slow transit, outlet obstructie en gecombineer de obstipatie	verbetering in de Werner obstipatie score van tenminste 30%	25,6 mnd (mediaan)

De gekozen studiepopulaties zijn representatief voor de relevante populatie. De criteria voor inclusie waren expliciet beschreven. De follow-up periode was voldoende lang en in zes studies was de follow-up langer dan 2 jaar. De uitkomst van de behandeling is echter alleen met subjectieve criteria vast te stellen. De kwaliteit van de studies is redelijk.

3.4 Effectiviteit

3.4.1 Effectiviteit en complicaties bij kinderen

In de twee studies waarin kinderen met het disfunctionele eliminatie syndroom werden geïncludeerd was de PNE fase succesvol in 90% (Roth et al.) en 91% (Humphreys et al.). De resultaten van de PNE fase worden niet apart beschreven voor de groep kinderen met obstipatie klachten. Constipatieklachten verbeterde significant in de studie van Humphreys et al. in 80% (12/15) van de patiënten ten opzichte van baseline. De klachten bleven onveranderd in 3 patiënten. In de studie van Roth et al. verbeterde de obstipatieklachten in 7 patiënten (7/17 = 41%) of waren de obstipatieklachten helemaal verdwenen in 5 patiënten (5/17 = 29%) (bijlage 3).

In de Nederlandse studie werd de behandeling uitgevoerd in een universitair ziekenhuis en was de mediane duur van de klachten op moment van includeren 7 jaar (range 1-17 jaar). 13 meisjes met een mediane leeftijd van 15,2 jaar (range 10-18) voldeden aan de inclusiecriteria en ondergingen een PNE testfase, waarvan 12 (92%) meisjes tussen februari 2009 en maart 2010 een permanent implantaat kregen.

Van alle patiënten waren de resultaten 6 maanden na start behandeling bekend en van 42% (5/12) van de patiënten waren de resultaten 12 maanden na start behandeling bekend. De defecatiefrequentie nam toe van gemiddeld 1,5 keer per week naar 4,9 keer per week bij zes maanden (n = 12). Deze toename was statistisch significant en de toename was ook klinisch relevant. Bij 5 meisjes was de defecatiefrequentie na 12 maanden gemiddeld 4,8 keer per week. De Cleveland Clinic Constipation score nam af van gemiddeld 20,9 bij baseline naar 8,4 na zes

maanden (12/12) en 9,4 (5/12) na 12 maanden behandelen. Ook de afname in frequentie van buikpijn was significant en waren gedurende de eerste zes maanden geen extra opnamen in het ziekenhuis nodig. Bij aanvang van de behandeling was schoolverzuim aanwezig bij 10 van de meisjes (77%) en bij zes maanden verzuimde geen van de meisjes meer van school (tabel 3).

De procedure wordt bij de kinderen over het algemeen goed getolereerd. De complicaties zijn over het algemeen mild en kunnen afnemen door repositie van device of leadrevisie. Infectie is één keer gerapporteerd, waardoor device werd verwijderd. Falen van neurostimulatie kwam twee keer voor (tabel 3).

Tabel 3: resultaten studies naar effectiviteit SNS bij kinderen

Naam, jaartal	PNE succes	Stoelgang (aantal keer per week)	Ernst obstipatie	Kwaliteit van leven	Complicaties
Humphreys, 2006	PNE succesvol bij 21/23 (91%). Niet bekend of twee ptn waarbij PNE niet succesvol was obstipatieklachten hadden.		80% verbeterd 20% niet verandert	-	Lead verwijdering (n = 2), korte periode huidgevoeligheid bij device, lead revisie (n = 1), falen van neurostimulatie (n = 2), seroma vorming (n = 1). De overall complicatie was 22% (5 van de 23 patiënten)*
Roth, 2008	PNE succesvol bij 18/20 (90%). Niet bekend of twee ptn waarbij PNE niet succesvol was obstipatieklachten hadden.		71% verbeterd	-	Infectie waardoor device verwijderd moest worden (n = 1) Lead replacement (n = 2) en device repositionering (vanwege migratie) (n = 1)*
Van Wunnik, 2012	12/13 (92%)	Verbeterd: 11/12 had een normaal defecatiepatroon van \geq 2 keer p/w, zonder medicatie, had aandrang om te poepen, en ervaarden minder buikpijn	92% verbeterd	Geen schoolverzuim meer	3 kleine complicaties: pijn bij plaats pacemaker; device werd verplaatst (n = 2), lead revisie (n = 1).

dit geldt voor de gehele groep en dus niet alleen voor kinderen met obstipatieklachten

3.4.2 Effectiviteit en complicaties bij volwassenen

De voor- en na studies naar effectiviteit van SNS bij volwassenen laten zien dat de test-stimulatie fase succesvol is bij 42% tot 85% van de patiënten (tabel 4). De grootste prospectieve studie (Govaert et al.) bereikte een succespercentage van 58%.

De defecatie frequentie neemt toe; in nagenoeg alle studies wordt defecatie-frequentie van > 3 keer p/w bereikt. Ook de ernst van de obstipatie neemt af en de kwaliteit van leven neemt toe (tabel 4). Zes studies (Kamm, Kenefick, Knowles, Sharma, Govaert en Meada) rapporteren een succespercentage van permanente SNS tussen de 61% en 92%.

De procedure wordt bij volwassenen over het algemeen goed getolereerd. Pijn is een van de meest gerapporteerde complicaties. Infectie komt niet vaak voor. Eén studie beschrijft dat de batterijen na vijf jaar vervangen moesten worden bij één patiënt. Er wordt daarbij niet vermeld of dit tot problemen leidde.

Tabel 4. Resultaten studies bij volwassenen

Naam, jaartal	PNE succes	Stoelgang (aantal keer per week)	Ernst obstipatie baseline vs. follow-up	Kwaliteit van leven	Complicaties
Holzer, 2008	42%	2 vs. 4	WCS: mediaan (range): 23 (18-27) vs. 8 (4-13)	Verbeterd op alle domeinen van de SF-36	Geen effect/verlies effect: n = 1 door trauma; de elektrode was verplaatst en de patiënt werd ingepland voor het vervangen van deze elektrode.
Naldini, 2010	60%	1,7 vs. 3,3	CCS: 21 tot 11	Verbeterd op de domeinen fysiek functioneren, algemene gezondheid of sociaal functioneren.	Geen effect/verlies effect: n= 0
Kamm, 2010	73%	3,5 vs. 7,5	CCS: 18 vs. 10 VAS voor symptomen verbeterde van 8 naar 66. Spontane stoelgang (zonder laxatiemiddelen) nam toe van 1,7 naar 4,3. Afname van persmomenten en afname van gevoel van incomplete defecatie.	Significante verbetering in 4 van de 8 subschalen van de SF-36: pijn, mentale gezondheid, sociaal functioneren en vitaliteit.	Infectie, waardoor verwijdering van implantaat: n = 2 Persisterende pijn waardoor implantaat naar andere plek moest worden geplaatst: n = 2 Lead revision: n = 4 (waarvan 1 vanwege migratie en 3 ongunstige stimulatie ondanks herprogrammering). Falen van device : n = 2 (heroperatie nodig om device te vervangen).

Sharma, 2011	52%	1,9 vs. 4,18	8/11 stopte met gebruik laxatiemiddelen en 2 stopte met gebruik met > 50%		Geen effect/verlies effect: n= 1 (na 3 maanden; ze onderging opnieuw een PNE fase met daarna permanent implantaat met goede resultaten). Wondinfectie: n = 1 Beenpijn: n = 1 Rugpijn: n = 1 Rewiring: n = 2
Carriero, 2010	85% (MMPI) vs. 33% (geen MMPI) Totaal: 63%	0,8 vs. 3,5	WCS: 21 vs. 9,1	Verbetering op de domeinen van SF-36: fysiek functioneren, rol fysiek, sociaal functioneren en rol emotioneel.	Geen effect/verlies effect: n= 2
Maeda, 2010	54%	-	-	Bij 35/ 38 werkte SNS nog met behoud van klinische effecten	Totaal: 58 gebeurtenissen bij 22 patiënten (58%). Het merendeel kon worden opgelost door reprogrammeren (n = 28 (48%) (mediaan 9 mnd (0-54) . In 19 patiënten (33%) was een chirurgische ingreep nodig (mediaan 12 mnd (range 0-38), waarvan in 14 de permanente elektrode moest worden vervangen, in 3 gevallen moest de stimulator site veranderd worden, 1 keer moest stimulator vervangen worden (niet vanwege lege batterij) en 1 keer werd stimulator verwijderd. 3 complicaties leidden tot stoppen van behandeling. Geen effect/verlies effect: n = 26 (45%) Verlies van stimulatie sensatie: n = 8. Ongewenste

					<p>verandering in sexuele functie: n = 1, ongewenste verandering in urinefuctie: n = 2 Pijn: n = 16 (28%) waarvan beenpijn: n = 3 Openspringen wond: n = 1 Complicaties die leidden tot stoppen SNS: n = 3 Chirurgische interventie: n = 19 (33%) (permanente elektrode verplaatsing (n = 14), 3 stimulator plaats revisie, 1 stimulator uitwisseling, 1 stimulator verwijdering</p>
Govaert, 2012	58%	10 vs. 17 gedurende 3 weken.	WCS: 17 (SD 3,8) vs. 10,2 (SD 5,3) (gem)	-	<p>Verwijdering van permanente stimulatie; n = 6 vanwege gebrek of verlies effectiviteit. Tijdelijke verwijdering van implantaat vanwege infectie: n = 3: deze ondergingen succesvol een her-implantatie.</p>
Knowles, 2012	85%	Toename frequentie stoelgang van 43% naar 89% (on fase) en 83% (off fase).	WCS: 19 (range 9-26) vs. 10 (range 6-27) (on fase) en 13 (5-29) (off fase) Gevoel van incomplete defecatie nam af. Percentage stoelgang met persen veranderde niet.	Ziekte specifieke en algemene kwaliteit van leven: Niet verbeterd	<p>Revisie: n = 2 (1 vanwege incorrecte plaats lead en 1 vanwege falen van stimulator). Bij 1 patiënt resulteerde revisie tot verbetering van symptomen, bij de andere patiënt zijn resultaten suboptimaal).</p>
Ortiz, 2013	48%	1,4 vs. 6,07	WCS: verbeterde van 20 tot 6 Gevoel van incomplete defecatie nam af: 4,2 vs. 1,4. Aantal periodes van persen na af van	% tevreden patiënten: tussen twee centra 25 en 31%.	<p>Revisie: n = 3, waarvan bij 1 patiënt de batterij bij 5 jaar vervangen moest worden en bij n = 2 werd vanwege blijvende pijn bij implantatie plaats het</p>

			4,9 tot 1,3.		implantaat verplaatst). Verwijderen device: n = 6 (26.8%): redenen: 1 vanwege infectie, 4 vanwege geen effect, 1 vanwege lead migratie. De cumulatieve kans dat het implantaat verwijderd na 3 jaar werd geschat op 40%.
--	--	--	--------------	--	--

WCS= Werner constipatie score, CCS = Cleveland Clinic constipation Score

3.5

Standpunten en richtlijnen

SNS wordt niet genoemd in de NHG richtlijnen obstipatie en obstipatie bij kinderen van 0 tot 18 jaar. In Duitsland wordt op dit moment een richtlijn voor de behandeling van chronische obstipatie opgesteld, waarin de behandeling van SNS wordt opgenomen. In andere buitenlandse richtlijnen of standpunten over de behandeling van functionele obstipatie wordt SNS niet genoemd.

4 Bespreking

Ernst aandoening

Chronisch ernstige therapieresistente functionele obstipatie is een invaliderende stoornis, die het dagelijks functioneren, het maatschappelijke en sociale leven belemmert.

Specifieke doelgroep voor SNS

Deze beoordeling betreft de toepassing van SNS bij patiënten met ernstige therapieresistente functionele obstipatie. Voor deze patiënten bestaat op dit moment slechts als alternatief een zware operatie waarbij de resultaten wisselend en niet te voorspellen zijn. SNS zou goed passen in een stepped-care aanpak van therapieresistente functionele obstipatie voorafgaand aan een eventuele chirurgische ingreep.

Effectiviteit

Het pathofysiologisch werkingsmechanisme wordt voor kinderen en volwassenen gelijk verondersteld. De voor-na studies laten zien dat de PNE fase succesvol kan zijn bij 42% tot 85% van de patiënten; het gemiddelde ligt rond 70%. Bij kinderen (weliswaar met een wisselende indicatie) lijkt het percentage hoger te zijn (rond 90%). Het succespercentage van blijvende stimulatie ligt tussen de 60 tot 90%. De behandeling resulteert in een normalisatie van het defecatiepatroon. De studies rapporteren allemaal dat permanente SNS behandeling resulteert in een normalisatie van de stoelgangfrequentie, een verbetering van kwaliteit van leven, een afname van ziekenhuisopnames (bij kinderen) en een vermindering van de buikklachten (bij kinderen). Vanwege de opzet van de studies is het mogelijk dat de positieve resultaten overschat zijn.

Veiligheid

SNS lijkt een veilige behandeling.

Selectie van kinderen en volwassenen dmv PNE

Nader onderzoek naar de mogelijkheid van (psychologische) tools bij de selectie van patiënten voor PNE kan mogelijk helpen bij het selecteren van de juiste patiënten en daarmee het succes van PNE verhogen.

Overwegingen

Het gaat om een kleine groep patiënten met ernstige therapieresistente functionele obstipatie waarvoor een zeer ingrijpende operatie tot nu toe het enige behandeloptie is. SNS lijkt een alternatief te kunnen zijn voor een kleine selecte groep patiënten met ernstige therapieresistente functionele obstipatie dat in de stepped care behandeling vóór chirurgie aan de orde is. De voor-na studies suggeren namelijk dat SNS een gunstig effect heeft op de obstipatieklachten, defecatiepatroon en kwaliteit van leven.

Toch acht het Zorginstituut Nederland het van belang dat deze mogelijk gunstige effecten bevestigd worden middels een vergelijkende studie waarbij SNS wordt vergeleken met conservatieve behandeling, omdat de resultaten uit de huidige studies zonder vergelijkingsgroep overschat kunnen zijn en de veiligheid nog niet voldoende vaststaat. Het is ook van belang dat SNS wordt vergeleken met conservatieve behandeling omdat het natuurlijke beloop van deze aandoening niet

goed bekend is. Met deze vergelijking kan onderzocht worden wat een eventuele verbetering met SNS is ten opzichte van een verandering in het natuurlijke beloop. De lopende studie waarvan de lange termijnresultaten in de loop van 2014 worden verwacht is ook een voor-na studie.

Samenvattend

Er is nog onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit om te kunnen concluderen dat SNS in vergelijking met conservatieve behandeling bij ernstige therapieresistente functionele obstipatie effectief is. Over SNS bij ernstige therapieresistente functionele obstipatie is de verwachting is dat er de komende jaren meer resultaten uit vooral voor-na studies zullen komen over de effectiviteit.

5 Consultatie

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Op 4-11-2013 hebben wij de NVK schriftelijk geconsulteerd. De NVK gaf via mail op 29-11-2013 aan, de volgende opmerkingen te willen maken.

De NVK geeft aan dat het aantal patiënten dat in Nederland in aanmerking komt voor SNS te klein is om een RCT te kunnen doen waarbij dergelijke therapie-resistente kandidaten ofwel SNS of sham/conservatieve behandeling krijgen. De NVK is het eens dat SNS moeilijk te vergelijken is met chirurgie en dat een follow-up van 6 tot 12 maanden voldoende is om de effectiviteit van SNS te bepalen.

De NVK geeft aan het niet eens te zijn dat SNS "eerder in het traject" (voordat chirurgie aan de orde is) vergeleken moet worden met conservatieve behandeling. Dit zou volgens de NVK betekenen dat patiënten die nog niet therapieresistent gebleken zijn in een RCT worden betrokken waarbij conservatieve behandeling met SNS wordt vergeleken, of waarbij SNS "aan" versus SNS "uit" wordt vergeleken. Een dergelijke studie is niet alleen zeer kostbaar, maar waarschijnlijk niet ethisch. Kinderen die mogelijk geen SNS nodig hebben worden toch aan deze invasieve behandeling blootgesteld. Bovendien geeft deze studie geen antwoord op de vraag of SNS bij daarvoor geschikte kinderen (namelijk de therapieresistente kinderen) een goed effect heeft.

De NVK geeft tenslotte aan dat zij hoopt dat SNS beschikbaar wordt als verzekerde zorg voor de kleine groep kinderen met therapieresistente obstipatie. De beschikbare studies laten volgens de NVK een goede effectiviteit zien, en aanvullende studies zijn om bovenbeschreven redenen niet haalbaar of niet wenselijk.

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut acht het van belang dat de mogelijk gunstige effecten van SNS bevestigd worden middels een vergelijkende studie, omdat de resultaten uit de huidige studies zonder vergelijkingsgroep overschat kunnen zijn en de veiligheid nog niet voldoende vaststaat. Het is ook van belang dat SNS wordt vergeleken met conservatieve behandeling omdat het natuurlijke beloop van deze aandoening niet goed bekend is. Met deze vergelijking kan onderzocht worden wat een eventuele verbetering met SNS is ten opzichte van een verandering in het natuurlijke beloop. Het Zorginstituut acht het ondanks de kleine aantallen patiënten, toch haalbaar om een vergelijkende studie uit te voeren.

Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen (MDL)

Op 4 november 2013 werd de MDL schriftelijk geconsulteerd. De MDL gaf via mail op 9-12-2013 aan, de volgende opmerkingen te willen maken.

De MDL geeft aan dat het bij deze groep patiënten gaat om kwaliteit van leven. Het alternatief is een ileostoma, al of niet met een colectomie. Uitgaande van een succes van "intention to treat" (afvallen door geen effect met proefstimulatie en een maximaal effect van 75%), is toch ruim 50% van deze hele kleine groep patiënten hierbij gebaat. Een vergelijkende studie blijft natuurlijk lastig, daar de stimulatie voelbaar is. Het zou volgens de MDL te overwegen zijn om een voorlopige vergoeding voor 5 jaar te geven met de verplichting alles te registreren en dan te herbeoordelen. Angst dat het om grote groepen patiënten gaat is niet reëel, daar de

ingreep toch veel logistiek etc. betreft, zodat alleen de gemotiveerde patiënten voor zo een ingreep zullen kiezen.

Reactie Zorginstituut

Het basispakket is bedoeld voor behandelingen waarvan de effectiviteit en veiligheid voldoende zijn vastgesteld. Het tijdelijk toelaten van een behandeling is alleen mogelijk in het kader van voorwaardelijke toelating waarbij de mogelijkheid wordt geboden om onderzoek te verrichten zodat data verzameld kan worden over (kosten)effectiviteit en veiligheid. Het Zorginstituut is van mening dat SNS in aanmerking zou kunnen komen voor voorwaardelijke toelating en nodigt betrokken partijen uit om een dossier in te dienen.

6 Standpunt stand van wetenschap & praktijk

Sacrale neurostimulatie bij kinderen en volwassenen met therapieresistente functionele obstipatie voldoet vooralsnog niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Bijlage 1: Resultaat literatuursearch

Searchdatum: 25-03-2013

Zoektermen: ("Constipation"[Mesh] OR constipation[tiab] OR obstipation[tiab])
 AND
 ((sacral[tiab] AND (modulation[tiab] OR stimulation[tiab])) OR
 neuromodulation[tiab])

Artikel	Inclusie	Reden exclusie
Systematische Reviews		
1. Mowatt G, Glazener C, Jarrett M. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence and constipation in adults: a short version Cochrane review. <i>Neurourol Urodyn</i> 2008; 27(3): 155-61.	x	
2. Mowatt G, Glazener C, Jarrett M. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2007; (3): CD004464.	x	
3. Jarrett MED, Mowatt G, Glazener CMA, et al. Systematic review of sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation. <i>Br J Surg</i> 2004; 91(12): 1559-69.		Te oud
Clinical trials/RCT's		
1. Cardarelli S, D'Elia C, Cerruto MA, et al. Efficacy of sacral neuromodulation on urological diseases: a multicentric research project. <i>Urologia</i> 2012; 79(2): 90-6.		Andere indicaties
2. Dinning PG, Hunt LM, Arkwright JW, et al. Pancolonic motor response to subsensory and suprasensory sacral nerve stimulation in patients with slow-transit constipation. <i>Br J Surg</i> 2012; 99(7): 1002-10.		Andere uitkomstmaat
3. Sharma A, Liu B, Waudby P, et al. Sacral neuromodulation for the management of severe constipation: development of a constipation treatment protocol. <i>Int J Colorectal Dis</i> 2011; 26(12): 1583-7.	x	
4. Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, et al. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. <i>Gut</i> 2010; 59(3): 333-40.	x	
5. Carriero A, Martellucci J, Talento P, et al. Sacral nerve stimulation for constipation: do we still miss something? Role of psychological evaluation. <i>Int J Colorectal Dis</i> 2010; 25(8): 1005-10.	x	
6. Kenefick NJ. Sacral nerve neuromodulation for the treatment of lower bowel motility disorders. <i>Ann R Coll Surg Engl</i> 2006; 88(7): 617-23.		Andere indicatie
7. Humphreys MR, Vandersteen DR, Slezak JM, et al. Preliminary results of sacral neuromodulation in 23 children. <i>J Urol</i> 2006; 176(5): 2227-31.	x	
8. Lee KJ, Kim JH, Cho SW. Short-term effects of magnetic sacral dermatome stimulation for idiopathic slow transit constipation: sham-controlled, cross-over pilot study. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2006; 21(1 Pt 1): 47-53.		Andere behandeling
9. Kenefick NJ, Vaizey CJ, Cohen CRG, et al. Double-blind placebo-controlled crossover study of sacral nerve stimulation for idiopathic constipation. <i>Br J Surg</i> 2002; 89(12): 1570-1.		Aantal patiënten ≤ 10
10. Ganio E, Masin A, Ratto C, et al. Short-term sacral nerve stimulation for functional anorectal and urinary disturbances: results in 40 patients: evaluation of a new option for anorectal functional disorders. <i>Dis Colon Rectum</i> 2001; 44(9): 1261-7.		Aantal patiënten ≤ 10

Reviews		
1. Thomas GP, Dudding TC, Rahbour G, et al. Sacral nerve stimulation for constipation. Br J Surg 2013; 100(2): 174-81.	x	
2. Sharma A, Sharma A, Bussen D, et al. Review of Sacral Neuromodulation for Management of Constipation. Surg Innov 2013; aheadofprint Feb 11.	x	
3. Norderval S, Rydningen M, Lindsetmo RO, et al. Sacral nerve stimulation. Tidsskr Nor Laegeforen 2011; 131(12): 1190-3.		Niet systematische review
4 van Wunnik BPW, Baeten CGMI, Southwell BR. Neuromodulation for constipation: sacral and transcutaneous stimulation. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011; 25(1): 181-91.		Niet systematische review
5. Baeten CGMI. Status of sacral neuromodulation for refractory constipation. Colorectal Dis 2011; 13 Suppl 2, 19-22.		Niet systematische review
Treatment outcome		
1. Ortiz H, de Miguel M, Rinaldi M, et al. Functional outcome of sacral nerve stimulation in patients with severe constipation. Dis Colon Rectum 2012; 55(8): 876-80.	x	
2. Govaert B, Maeda Y, Alberga J, et al. Medium-term outcome of sacral nerve modulation for constipation. Dis Colon Rectum 2012; 55(1): 26-31.	x	
3. Maeda Y, Lundby L, Buntzen S, et al. Sacral nerve stimulation for constipation: suboptimal outcome and adverse events. Dis Colon Rectum 2010; 53(7): 995-9.	x	
4. Naldini G, Martellucci J, Moraldi L, et al. Treatment of slow-transit constipation with sacral nerve modulation. Colorectal Dis 2010; 12(11): 1149-52.	x	
5. Holzer B, Rosen HR, Novi G, et al. Sacral nerve stimulation in patients with severe constipation. Dis Colon Rectum 2008; 51(5): 524-9.	x	
6. Malouf AJ, Wiesel PH, Nicholls T, et al. Short-term effects of sacral nerve stimulation for idiopathic slow transit constipation. World J Surg 2002; 26(2): 166-70.		Aantal patiënten ≤ 10
Overige		
1. van Wunnik BP, Peeters B, Govaert B, et al. Sacral neuromodulation therapy: a promising treatment for adolescents with refractory functional constipation. Dis Colon Rectum 2012; 55(3): 278-85.	x	
2. van Wunnik BP, Govaert B, Leong R, et al. Patient experience and satisfaction with sacral neuromodulation: results of a single-center sample survey. Dis Colon Rectum 2011; 54(1): 95-100.		Allerlei indicaties; resultaten niet apart beschreven voor obstipatie
3. Roth TJ, Vandersteen DR, Hollatz P, et al. Sacral neuromodulation for the dysfunctional elimination syndrome: a single center experience with 20 children. J Urol 2008; 180(1): 306-11.	x	
4. Kenefick NJ, Nicholls RJ, Cohen RG, et al. Permanent sacral nerve stimulation for treatment of idiopathic constipation. Br J Surg 2002; 89(7): 882-8.		Aantal patiënten ≤ 10

Bijlage 2: Overzicht kenmerken systematische reviews

Eerste auteur, jaar van publicatie, type onderzoek (level of evidence)	Doel, Opgenomen artikelen	Interventie, Indicatie & follow-up	Definitie succes Resultaten PNE	Uitkomstmaat: Frequentie van defecatie	Uitkomstmaat: Symptomen, Kwaliteit van leven	Uitkomstmaat: Complicaties	Commentaar
Sharma et al., 2013 Systematische review (C) van voor-na studies	<u>Doel:</u> Beoordelen van de rol van SNS in de behandeling van obstipatie. <u>Opgenomen artikelen:</u> negen studies (prospectieve, retrospectieve) die de resultaten van SNS bij volwassen patiënten met obstipatie beschrijven. De resultaten van de tiende dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontrole	SNS Patiënten met chronische functionele obstipatie waarbij conservatieve therapie gefaald heeft. De indicaties voor SNS varieerden tussen de studies. De follow-up na permanente implantatie varieerde van een mediaan van 11 maanden tot 42 maanden (range 2-60).	Gebruikte definities tussen studies zijn: een verbetering van 50% of meer gerapporteerd in de stoelgang dagboeken, verbetering van obstipatie tot meer dan twee keer stoelgang per week, vermindering in persmomenten en/of onvolledige stoelgang, geen gebruik van laxatie-middelen en een verbeterde	In sommige studies werd een transit verbetering en anorectale fysiologie gerapporteerd. Verbetering in stoelgang frequentie met een tijdelijk implantaat lijkt een goede voorspeller voor een permanente plaatsing van een implantaat.	Dagboeken over de stoelgang toonden een verbetering in meer dan 50% van de patiënten met een tijdelijk implantaat en de resultaten werden behouden in ongeveer 90% van de patiënten met een permanent implantaat. Van de 125 permanent geïmplanteerde devices werkten er bij de laatste follow-up nog 112	Het aantal complicaties varieerde tussen de studies. Drie studies rapporteerden geen complicaties. De meeste complicaties waren gerelateerd was aan de elektrode positie (44 gerapporteerd binnen alle studies). Pijn was de tweede meest gerapporteerde complicatie (werd	Geïncludeerde studies zijn klein van opzet en heterogeen wat betreft: opzet studie, indicatie voor SNS, definitie succes.

	<p>rde cross over studies zijn niet in de resultaten opgenomen, omdat de twee patiënten ook deel uit maakten van een prospectieve studie.</p> <p>De studies zijn gepubliceerd tussen 2001 en 2011.</p>	<p>kwaliteit van leven.</p> <p>Er werden 225 tijdelijke en 125 (55,5%) permanente implantaten uitgevoerd.</p>	<p>(89,6%) naar tevredenheid.</p>	<p>20 keer genoemd).</p> <p>Er werden twee diepe wondinfecties gerapporteerd. Bij één patiënt met open wond en één buik hernia werd de stimulator verwijderd.</p>			
<p>Thomas et al., 2012</p> <p>Systematische review (C) van voor-na studies</p>	<p><u>Doel:</u> systematische review (SR) over de literatuur van SNS bij patiënten met obstipatie die niet reageren op conservatieve behandeling.</p> <p><u>Opgenomen studies:</u> Er werden 13 studies (gepubliceerd tussen 2001 en 2013) opgenomen in SR die de resultaten van SNS</p>	<p>SNS</p> <p>Patiënten met chronische functionele obstipatie bij wie conservatieve therapie gefaald heeft.</p> <p>Follow-up: mediaan 28 maanden</p>	<p>PNE was succesvol bij 42 tot 100% van de patiënten.</p> <p>PNE was gemiddeld genomen succesvol bij 70% (gerapporteerd in 8 studies).</p>	<p>Bij de patiënten met een permanente SNS toonden 87% een verbetering in symptomen bij een mediane follow-up van 28 maanden.</p>	<p>Er werd in de studies een verbetering in symptomen en een verbetering in kwaliteit van leven en patiënttevredenheid gerapporteerd.</p>	<p>Maeda et al. toonde aan dat bij 22 van de 38 patiënten met een permanent implantaat complicaties voorkwamen die gerelateerd waren aan de behandeling. Ongeveer de helft van deze complicaties werden opgelost door reprogrammering,</p>	<p>Geïnccludeerde studies zijn klein van opzet en heterogeen wat betreft: opzet studie, indicatie voor SNS, definitie succes.</p>

	beschreven voor chronische obstipatie, waarvan drie studies bij kinderen en adolescents en 10 bij volwassenen.					maar eenderde van deze complicaties was een verder chirurgische procedure nodig. Kamm et al. rapporteerden 61 complicaties bij 45 patiënten met een permanent implantaat.	
Mowatt et al., 2008 Cochrane Review	<u>Doel:</u> Bepalen van het effect van SNS voor fecale incontinentie en obstipatie bij volwassenen Selectiecriteria voor opgenomen artikelen: Gerando-miseerde en quasi-gerando-miseerde trials waarbij het effect van SNS voor fecale incontinentie of obstipatie bij volwassenen wordt	SNS (n =2) Patiënten met chronische functionele obstipatie bij wie conservatieve gefaald heeft. Patiënten ondergingen een twee wekelijkse stimulatie in de 'on' of 'off' periode, zonder een interval tussen de twee perioden	PNE was succesvol bij beide patiënten	Gedurende de 'off cross-over periode hadden de twee patiënten ongeveer twee keer stoelgang per week, vergeleken met vijf keer tijdens de 'on' periode.	Buikpijn en opgeblazen gevoel kwamen in 79% van de tijd voor tijdens de 'off' periode (range 65-03%) vergeleken met 33% in de 'on' periode, een reductie van 46%. (range 0-65%) De gemiddelde Werner obstipatie score nam af van 14 (range 13-15) tijdens de 'off' fase naar 9 (range 5-	Er waren geen complicaties.	Slechts 1 studie bij obstipatie met 2 patiënten. Geen wash-out periode tussen on en of periode.

beoordeeld.	Follow-up: 1 jaar	15) tijdens 'on' fase.
Opgenomen studies: Cross-over studies bij obstipatie (n = 1) en bij feacale incontinentie (n = 2)		De Symptom Analoge Score verbeterende met een gemiddelde score van 32 (range 30-33) tijdens de 'off' fase en 74 (range 60-88) tijdens de 'on' fase.
		Na 1 jaar chronische stimulatie was de kwaliteit van leven ten opzichte van baseline verbeterd (er werden geen data gerapporteerd).

Bijlage 3: Overzicht kenmerken voor- en na studies

Eerste auteur, jaar van publicatie, land, type onderzoek (level of evidence)	Interventie (aantal), Indicatie. Follow-up	Baseline karakteristiek en	Definitie succes PNE Resultaten PNE	Uitkomstmaat: Frequentie van defecatie	Uitkomstmaat: Symptomen, kwaliteit van leven	Uitkomstmaat: Complicaties	Bias	Commentaar
Ortiz, et al., 2012 Voor-na studie (C)	SNS (n = 48) <u>Indicatie:</u> Patiënten met obstipatie volgens de ROME III criteria. Patiënten kwamen in aanmerking voor SNS als ze de duur van de klachten \geq 1 jaar en als conservatieve (medicatie, klysma's, gedragstherapie	Vrouwen: 81% <u>Leeftijd:</u> mediaan 50 jaar (range 17-79). Duur klachten: mediaan 10 jaar (range 1-40) Slow transit: n = 13 Outlet obstipatie: n = 20 Gecombineerde obstipatie: n = 15	<u>Definitie succes:</u> Verbetering in de Werner obstipatie score van tenminste 30%. <u>Resultaten PNE:</u> Bij 3 patiënten werd de elektrode verwijderd (pijn in bil: n = 2 en infectie: n = 1); verdere behandeling werd geweigerd door patiënt.	Defecatie frequentie nam toe van gemiddeld (SD) 1,4 (0,77) naar 6,07 (2,22) evacuaties per week (p < 0.001).	<i>Intention to treat basis:</i> Verbetering in Werner score met > 30% bij n = 14 (29,2%), ongeacht type obstipatie (slow transit 23,1%, outlet obstructie 30% en gecombineerde obstipatie 33,3%) na zes maanden. In deze groep (n= 14) nam Werner score af van gemiddeld	Revisie: n = 3 (13% van 23), vanwege: persisterende pijn op plaats van implantaat n =2 en vanwege vervangen batterij na 5 jaar (n = 1). Verwijderen device: n = 6 (26,8%) vanwege: gebrek aan effectiviteit: n = 4, infectie: n = 1 en lead	Selectiebias	1 patiënt werd zwanger na 1 jaar. De stimulator werd gedeactiveerd tussen week 3 en 9 van de zwangerschap. De symptomen van voor de stimulatie kwamen terug en verdwenen weer nadat de stimulator was geactiveerd.

<p>(biofeedback) behandelingen niet geholpen hadden.</p> <p><u>Follow-up:</u> mediaan 25,6 maanden (range 6-96)</p>	<p>Van de 45 patiënten die de PNE fase volbrachten was PNE in 23 (47,9%) patiënten succesvol.</p> <p>PNE succes naar type obstipatie: Slow transit: 38,5% Outlet obstructie: 55,5% Gecombineerde obstipatie: 57,1%</p>	<p>(SD) 20,2 (3,6) naar 5,8 (4,1) ($p < 0,001$).</p> <p>Tevredenheid patiënt bij laatste follow-up: lag tussen 25 en 31% tussen beide centra ($p = 1$).</p>	<p>migratie: $n = 1$. De cumulatieve kans op verwijderen van device was bij 36 maanden 40%.</p>
---	--	--	--

PNE = percutaneous nerve evaluation

Bijlage 4: Literatuurlijst

- ⁱ NHG-Standaard Obstipatie. Diemel JM, Van der Hurk APJM, Muris JWM et al. *Huisarts Wet* 2010;53:484-98.
- ⁱⁱ Richtlijn Obstipatie bij kinderen van 0 tot 18 jaar. 2009 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en Nederlandse Huisartsen Genootschap.
- ⁱⁱⁱ Bongers ME, van Wijk MP, Reitsma JB, et al. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics*. 2010 doi: 10.1542/peds.2009-1009.
- ^{iv} Pijpers MA, Bongers ME, Benninga MA, et al. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:256-68.
- ^v Mowatt G, Glazener C, Jarrett M. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence and constipation in adults; a short version cochrane review. *Neurourology and Urodynamics* 2008; 27: 155-161
- ^{vi} Thomas GP, Dudding TC, Rahbour G. Sacral nerve stimulation for constipation. *British Journal of Surgery* 2013; 100: 174-181
- ^{vii} Sharma A, Bussen D, Herold A, et al. Review of sacral neuromodulation for management of constipation. *Surg Innov* 2013. Doi 10.1177/1553350613475882.
- ^{viii} www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/A-Levels-of-evidence/
- ^{ix} Humphreys MR, Vandersteen DR, Slezak JM, et al. Preliminary results of sacral neuromodulation in 23 children. *J Urol* 2006; 176: 2227-2231.
- ^x Roth TJ, Vandersteen DR, Hollatz P, et al. Sacral neuromodulation for the dysfunctional elimination syndrome: a single center experience with 20 children. *J Urol* 2008; 180: 306-311.
- ^{xi} Van Wunnik BP, Peeters B, Govaert B, Nieman FH, et al. Sacral neuromodulation therapy: a promising treatment for adolescents with refractory functional constipation. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 278-285.
- ^{xii} Ganio E, Masin A, Ratto C, et al. Short-term sacral nerve stimulation for functional anorectal and urinary disturbances: results in 40 patients: evaluation of a new option for anorectal functional disorders. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:1261-1267.
- ^{xiii} Malouf AJ, Wiesel PH, Nicholls T, et al. Short-term effects of sacral nerve stimulation for idiopathic slow transit constipation. *World J Surg*. 2002;26:166-170.
- ^{xiv} Kenefick NJ, Nicholls RJ, Cohen RG, et al. Permanent sacral nerve stimulation for treatment of idiopathic constipation. *Br J Surg*. 2002;89:882-888.
- ^{xv} Holzer B, Rosen HR, Novi G, et al. Sacral nerve stimulation in patients with severe constipation *Dis Colon Rectum*. 2008;51:524-529.
- ^{xvi} Carriero A, Martellucci J, Talento P, et al. Sacral nerve stimulation for constipation: do we still miss something? Role of psychological evaluation. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25:1005-1010.
- ^{xvii} Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, et al. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. *Gut*. 2010;59:333-340.
- ^{xviii} Sharma A, Liu B, Waudby P, et al. Sacral neuromodulation for the management of severe constipation: development of a constipation treatment protocol. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26:1583-1587.
- ^{xix} Maeda Y, Lundby L, Buntzen S, et al. Sacral nerve stimulation for constipation: suboptimal outcome and adverse events. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:995-999.
- ^{xx} Naldini G, Martellucci J, Moraldi L, et al. Treatment of slow-transit constipation with sacral nerve modulation. *Colorectal Dis*. 2010;12:1149-1152.
- ^{xxi} Govaert B, Maeda Y, Alberga J, et al. Medium-term outcome of sacral nerve modulation for constipation. *Dis Colon Rectum* 2012;55:26-31.
- ^{xxii} Kenefick NJ, Vaizey CJ, Cohen CR, et al. Double-blind placebo-controlled crossover study of sacral nerve stimulation for idiopathic constipation. *Br J Surg* 2002;242:662-9.
- ^{xxiii} Knowles CH, Thin N, Gill K, et al. Prospective randomized double-blind study of temporary sacral nerve stimulation in patients with rectal evacuatory dysfunction and rectal hyposensitivity. *Ann Surg* 2012; 255: 643-649.