



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-Gravenhage

2019052603

Datum 14 november 2019
Betreft Standpunt Neuromodulatie bij chronische pijn

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat &
Neurologie

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. I.B. de Groot

Onze referentie
2019052603

Geachte heer Bruins,

Graag bieden wij u ons standpunt 'Neuromodulatie bij chronische pijn' aan.

Neuromodulatie is een behandeling waarbij een neuromodulator in het lichaam wordt geïmplanteerd met de bedoeling de chronische pijn die de patiënt ervaart, te verlichten door pijnsignalen tussen het ruggenmerg en de hersenen te verstoren. Er zijn verschillende aandoeningen die gepaard (kunnen) gaan met chronische pijn en waarbij neuromodulatie – als 'last resort' – een behandeloptie kan zijn.

In het standpunt beantwoordt Zorginstituut Nederland de vraag in welke gevallen de toepassing van neuromodulatie ter verlichting van chronische pijn wel respectievelijk niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' (en daarmee: in welke gevallen de behandeling wel respectievelijk niet onderdeel is van het basispakket van de Zorgverzekeringswet).


Voor een aantal beoordeelde aandoeningen is de conclusie positief. Het betreft in het kort de volgende indicaties: failed back surgery syndroom (FBSS), failed neck surgery syndroom (FNSS), complex regionaal pijnsyndroom (CRPS), pijnlijke diabetische neuropathie (PDN) en dunnevezelneuropathie. De precieze omschrijving en vereisten staan in het standpunt.

Voor de andere beoordeelde indicaties valt de beoordeling negatief uit. Het betreft de volgende indicaties: postherpetische neuralgie, neuropathische pijn door letsel, refractaire angina pectoris (AP) en perifeer arterieel vaatlijden (PAV)/ischemische pijn. Voor patiënten die eerder al behandeld zijn met neuromodulatie en die een niet-verzekerde indicatie hebben, is een overgangsregeling opgesteld.

In het standpunt komt ook de gewenste herstart van het 'Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn' aan bod. De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) heeft daartoe een plan van aanpak opgesteld. Verder is van belang dat het Zorginstituut het voornemen heeft de komende jaren de uitvoering van het standpunt en de implementatie van het kwaliteitssysteem neuromodulatie te monitoren en te evalueren.

Voor een verdere toelichting verwijzen wij u korthedshalve naar het bijgevoegde standpunt.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat &
Neurologie

Datum
14 november 2019

Onze referentie
2019052603



Zorginstituut Nederland

Standpunt Neuromodulatie bij chronische pijn

Datum 12 november 2019
Status Definitief

Addendum 2 september 2020: Op pagina 264 is een kleine wijziging doorgevoerd in tabel 3

Colofon

Zaaknummer 2016125158
Volgnummer 2019025810

Contactpersonen mw. I.B. de Groot
mw. P.C. Staal
mw. N. Boluyt

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—9

Inleiding—15

- 1.1 Aanleiding beoordeling neuromodulatie bij chronische pijn—15
- 1.2 Centrale vraag—15

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—17

- 2.1 De procedure in vogelvlucht—17
 - 2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg—17
 - 2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—17
 - 2.1.3 Beoordelingsstappen—18
 - 2.1.4 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—18

3 Achtergronden neuromodulatie bij chronische pijn—19

- 3.1 Inleiding—19
 - 3.3.1 Pijn, begrippen—22
 - 3.3.2 Prevalentie—24
 - 3.3.3 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—24
- 3.4 De te beoordelen interventies—26
 - 3.4.1 Spinal Cord Stimulation—27
 - 3.4.2 Dorsal Root Ganglion Stimulation—29
 - 3.4.3 Intrathecal Drug Delivery—29
 - 3.4.4 Mogelijke bijwerkingen / complicaties en nadelen—29
 - 3.4.5 Positionering en claim neuromodulatie ten opzichte van standaardbehandeling en/of shambehandeling—30
- 3.5 Beschrijving in richtlijnen—31

4 Methode systematisch literatuuronderzoek—33

- 4.1 Opstellen PICOT en onderzoeksprofiel—33
- 4.2 Passend onderzoeksprofiel—33
- 4.6 Leeswijzer—34

5 Failed back surgery syndroom en 'Failed neck surgery syndroom'—35

- 5.1 Resultaten zoekactie—38
- 5.2 PICOT A (FBSS)—39
 - 5.2.1 Kenmerken geïncludeerde studies spinal cord stimulation (PICOT A, FBSS)—39
 - 5.2.2 Effecten Spinal cord stimulation (PICOT A, FBSS)—41
 - 5.2.3 Kenmerken geïncludeerde studies dorsal root ganglion stimulation (PICOT A)—46
 - 5.2.4 Kenmerken geïncludeerde studies Intrathecal Drug Delivery (PICOT A)—46
- 5.3 PICOT B (FBSS)—46
 - 5.3.1 Kenmerken geïncludeerde studies spinal cord stimulation (PICOT B, FBSS)—47
 - 5.3.2 Effecten van spinal cord stimulation (PICOT B, FBSS)—48
 - 5.3.3 Kenmerken geïncludeerde studies dorsal root ganglion stimulation (PICOT B, FBSS)—56
 - 5.3.4 Effecten dorsal root ganglion stimulation (PICOT B, FBSS)—56
 - 5.3.5 Kenmerken geïncludeerde studies Intrathecal Drug Delivery (PICOT B, FBSS)—58
- 5.3.6 Effecten Intrathecal Drug Delivery (PICOT B, FBSS)—59
- 5.4 PICOT A en B (FNSS)—61
 - 5.4.1 Kenmerken geïncludeerde studies SCS bij FNSS—61

5.4.2	Effecten van spinal cord stimulation PICOT A en B (FNSS)—62
5.4.3	Kenmerken geïnccludeerde studies dorsal root ganglion stimulation FNSS—64
5.5	Standpunten, richtlijnen en lopende studies—64
5.6	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—65
5.6.1	Bespreking relevante aspecten—65
5.6.1.1	Claim en positionering—65
5.6.1.2	Werkingsmechanisme—66
5.6.1.3	Passend onderzoek en effecten—66
5.6.1.4	Richtlijnen en standpunten—67
5.6.1.5	Overige aspecten—67
5.6.1.6	Afwegen relevante aspecten—69
5.6.2	Conclusie—70
5.6.2.1	Conclusie DRGS, ITDD en SCS—70
5.6.2.2	Conclusie SCS—70
6	Complex regionaal pijnsyndroom—73
6.1	Resultaten zoekactie—75
6.2	Kenmerken geïnccludeerde studies spinal cord stimulation—75
6.3	Effecten van spinal cord stimulation—77
6.3.1	Effecten SCS en fysiotherapie versus fysiotherapie alleen—77
6.3.2	Effecten spinal cord stimulation versus sham—81
6.4	Kenmerken geïnccludeerde studies dorsal root ganglion stimulation—83
6.5	Effecten van dorsal root ganglion stimulation—84
6.6	Standpunten, richtlijnen en lopende studies—86
6.7	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—87
6.7.1	Bespreking relevante aspecten—87
6.7.1.1	Claim en positionering—87
6.7.1.2	Werkingsmechanisme—88
6.7.1.3	Passend onderzoek en effecten—88
6.7.1.4	Nederlandse richtlijnen—88
6.7.1.5	Overige aspecten—88
6.7.1.6	Afweging relevante aspecten—89
6.7.1.7	Conclusie SCS—90
6.7.1.8	Conclusie DRGS—90
7	Pijnlijke diabetische neuropathie—93
7.1	Resultaten zoekactie—95
7.2	Kenmerken geïnccludeerde studies spinal cord stimulation—96
7.3	Effecten van spinal cord stimulation—98
7.4	Kenmerken geïnccludeerde studies dorsal root ganglion stimulation—103
7.5	Effecten dorsal root ganglion stimulation—103
7.6	Standpunten, richtlijnen en lopende studies—104
7.7	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—105
7.7.1	Bespreking relevante aspecten—105
7.7.1.1	Claim en positionering—105
7.7.1.2	Werkingsmechanisme—105
7.7.1.3	Passend onderzoek en effecten—105
7.7.1.4	Nederlandse richtlijnen—106
7.7.1.5	Overige aspecten—106
7.7.1.6	Afweging relevante aspecten—107
7.7.2	Conclusie—108
7.7.2.1	Conclusie DRGS—108
7.7.2.2	Conclusie SCS—108
8	Postherpetische neuralgie—111

8.1	Resultaten zoekactie—113
8.2	Kenmerken geïnccludeerde studies spinal cord stimulation—113
8.3	Effecten spinal cord stimulation—114
8.4	Kenmerken geïnccludeerde studies dorsal root ganglion stimulation—116
8.5	Standpunten, richtlijnen en lopende studies—116
8.6	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—117
8.6.1	Bespreking relevante aspecten—117
8.6.1.1	Claim en positionering—117
8.6.1.2	Werkingsmechanisme—117
8.6.1.3	Passend onderzoek en effecten—117
8.6.1.4	Richtlijnen en standpunten—117
8.6.1.5	Afweging relevante aspecten—118
8.6.2	Conclusie—118
9	Perifere neuropathische pijn door letsel—119
9.1	Resultaten zoekactie—121
9.2	Kenmerken geïnccludeerde studies spinal cord stimulation—122
9.3	Effecten van spinal cord stimulation—122
9.4	Kenmerken geïnccludeerde studies dorsal root ganglion stimulation—124
9.5	Effecten dorsal root ganglion stimulation—124
9.6	Kenmerken geïnccludeerde studies spinal cord stimulation en dorsal root nerve stimulation—126
9.7	Effecten spinal cord stimulation en dorsal root nerve stimulation—127
9.8	Standpunten, richtlijnen, lopende studies—128
9.9	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—129
9.9.1	Bespreking relevante aspecten—129
9.9.1.1	Claim en positionering—129
9.9.1.2	Richtlijnen en standpunten—130
9.9.1.3	Afweging relevante aspecten—130
9.9.2	Conclusie—131
10	Perifeer arterieel vaatlijden en ischemische pijn—133
10.1	Resultaten zoekactie—135
10.2	Kenmerken geïnccludeerde studies spinal cord stimulation—136
10.3	Effecten spinal cord stimulation—137
10.4	Standpunten, richtlijnen en lopende studies—142
10.5	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—143
10.5.1	Bespreking relevante aspecten—143
10.5.1.1	Claim en positionering—143
10.5.1.2	Werkingsmechanisme—143
10.5.1.3	Passend onderzoek en effecten—143
10.5.1.4	Nederlandse en buitenlandse richtlijnen en standpunten—144
10.5.1.5	Afweging relevante aspecten—144
10.5.2	Conclusie—144
11	Angina Pectoris—145
11.1	Resultaten zoekactie—147
11.2	Kenmerken geïnccludeerde studies spinal cord stimulation—148
11.3	Effecten spinal cord stimulation—151
11.3.1	SCS versus sham/placebo—151
11.3.2	Spinal cord stimulation versus usual care—156
11.3.3	Spinal cord stimulation versus CABG—159
11.3.4	Cruciale uitkomstmaten SCS vs. PMR—162
11.3.4.1	Complicaties—162
11.3.5	Belangrijke uitkomstmaten SCS vs. PMR—162

- 11.3.5.1 Inspanningsduur—162
- 11.3.5.2 Tijd tot het optreden van angina—163
- 11.4 Standpunten, richtlijnen en lopende studies—163
- 11.5 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—164
 - 11.5.1 Bespreking relevante aspecten—164
 - 11.5.1.1 Claim en positionering—164
 - 11.5.1.2 Werkingsmechanisme—164
 - 11.5.1.3 Passend onderzoek en effecten SCS—164
 - 11.5.1.4 Richtlijnen en standpunten—165
 - 11.5.1.5 Afweging relevante aspecten—166
 - 11.5.2 Conclusie—166

12 Beoordelingsproces en standpunt—167

- 12.1 Raadpleging partijen—167
 - 12.1.1 Voortraject—167
 - 12.1.2 Schriftelijke consultatie conceptstandpunt—168
 - 12.1.3 Kwaliteitssysteem neuromodulatie—168
- 12.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—168
- 12.3 Vaststelling standpunt Zorginstituut Nederland—169

13 Consequenties voor de praktijk—171

- 13.1 Rechten van verzekerden—171
 - 13.1.1 Polisbepalingen—171
 - 13.1.2 Positieve beoordeling—171
 - 13.1.3 Negatieve beoordeling—171
 - 13.1.4 Overgangsregeling voor lopende behandeltrajecten—172
 - 13.1.5 Overige afspraken en relevante punten m.b.t. de overgangsregeling—174
- 13.2 Zorgactiviteiten en aanspraakcode—175
- 13.3 Financiële paragraaf: raming budget-impact—175
 - 13.3.1 Kosten neuromodulatie (SCS) per jaar zoals nu toegepast—175
 - 13.3.2 Kosten van neuromodulatie SCS per jaar voor FBSS, FNSS, CRPS en PDN—175
 - 13.3.3 Conclusie—176
- 13.4 Monitoring en evaluatie—177
 - 13.4.1 Data-analyse neuromodulatie SCS—177
 - 13.4.2 Toekomstige monitoring en evaluatie—178
 - 13.4.3 Ingangsdatum standpunt—179

Bijlage 1a – Wet- en regelgeving—181

Bijlage 1b – Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn; plan van aanpak—183

Bijlage 1c – Concept Samenwerkingsovereenkomst Pijnklinieken—185

Bijlage 2 - Standpunten en richtlijnen—191

Bijlage 3 - Literatuurlijst—205

Bijlage 4 - Lopende klinische studies—213

Bijlage 5 – Reacties van partijen op conceptstandpunt—219

Bijlage 6 Data-analyse Neuromodulatie SCS—259

Bijlagen behorend bij failed back surgery syndroom en 'failed neck surgery

syndroom'—271

Bijlage 1 – Zoekstrategie—271

Bijlage 2 - Uitgesloten studies—273

Bijlage 3 a - Kenmerken geïnccludeerde studies Failed Back Surgery Syndrome—279

Bijlage 3 b - Kenmerken geïnccludeerde studies 'Failed neck surgery syndrome'—292

Bijlage 4 - Beoordeling Risk of bias RCT's—294

Bijlage 5 - Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde studies—296

Bijlagen behorend bij complex regionaal pijnsyndroom—305

Bijlage 1- Zoekstrategie—305

Bijlage 2 – Uitgesloten studies—306

Bijlage 3 - Kenmerken geïnccludeerde studies (CRPS)—307

Bijlage 4 - Risk of Bias—314

Bijlage 5 - Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde studies—315

Bijlagen behorend bij pijnlijke diabetische neuropathie—317

Bijlage 1 – Zoekstrategie—317

Bijlage 2 – Uitgesloten studies—318

Bijlage 3 – Kenmerken geïnccludeerde studies (PDN)—319

Bijlage 4 - Risk of Bias—324

Bijlage 5 - Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde studies—325

Bijlagen behorend bij postherpetische neuropathie—329

Bijlage 1 – Zoekstrategie—329

Bijlage 2 – Uitgesloten studies—330

Bijlage 3 – Kenmerken geïnccludeerde studies (PHN)—331

Bijlage 4 – Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde studies—332

Bijlagen behorend bij perifere neuropathische pijn door letsel (trauma, iatrogeen, beknelling)—333

Bijlage 1 - Zoekstrategie—333

Bijlage 2 – Uitgesloten studies—334

Bijlage 3 – Kenmerken geïnccludeerde studies (neuropathie letsel)—336

Bijlage 4 - Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde studies—339

Bijlagen behorend bij perifeer arterieel vaatlijden en ischemische pijn—341

Bijlage 1 – Zoekstrategie—341

Bijlage 2 - Uitgesloten studies—342

Bijlage 3 – Kenmerken geïnccludeerde studies (PAV, ischemische pijn)—343

Bijlage 4 - Beoordeling kwaliteit geïnccludeerde studies—345

Bijlagen behorend bij angina pectoris—347

Bijlage 1 – Zoekstrategie—347

Bijlage 2 - Uitgesloten studies—348

Bijlage 3 – Kenmerken geïnccludeerde studies (angina pectoris)—350

Bijlage 4 - Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde studies—355

Samenvatting

Aanleiding beoordeling

In dit rapport beantwoordt Zorginstituut Nederland (hierna aangeduid als: het Zorginstituut) de vraag bij welke indicaties behandeling met neuromodulatie ter verlichting van chronische pijn, voldoende bewezen effectief is om vergoeding vanuit het basispakket van de Zorgverzekeringswet te rechtvaardigen.

Waarom heeft het Zorginstituut deze beoordeling ter hand genomen? Kernpunt van de Zorgverzekeringswet is dat alleen zorg die als effectief wordt beschouwd, onderdeel uitmaakt van het basispakket. Op die manier zorgen we ervoor dat patiënten goede en effectieve zorg krijgen, en doen we recht aan de solidariteit die aan ons zorgstelsel ten grondslag ligt, door de zorg voor iedereen betaalbaar te houden. De wettelijke terminologie voor de beoordeling van de effectiviteit is dat de zorg moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Blijkt daar in de uitvoeringspraktijk voor een bepaalde interventie onduidelijkheid over te bestaan, dan kan het Zorginstituut besluiten daarover opheldering te geven in een standpunt. In dit geval is de aanleiding voor het opstellen van een standpunt dat bij de zorgverzekeraars in de loop van de jaren twijfel is ontstaan over de vraag of bij alle indicaties waarbij neuromodulatie ter bestrijding van chronische pijn wordt toegepast, eigenlijk wel sprake is van effectieve zorg. Onduidelijkheid over de status quo van het Kwaliteitssysteem neuromodulatie chronische pijn en of dit systeem de beoogde werking heeft, heeft aan het ontstaan van deze twijfel bijgedragen.

Neuromodulatie bij chronische pijn

Neuromodulatie is – kort gezegd - een behandeling waarbij een neuromodulator in het lichaam wordt geïmplantéerd met de bedoeling de chronische pijn die de patiënt ervaart, te verlichten door pijnsignalen tussen het ruggenmerg en de hersenen te verstoren. Er zijn verschillende aandoeningen die gepaard (kunnen) gaan met chronische pijn en waarbij neuromodulatie – als 'last resort' – een behandeloptie kan zijn. Een voorbeeld hiervan is het zogenoemde 'failed back surgery syndroom' (FBSS).

Inhoud standpunt

Er zijn verschillende soorten neuromodulatoren, namelijk Spinal Cord Stimulation (SCS), Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRGS) en Intrathecal Drug Delivery (ITDD). Deze systemen hebben wij in de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' betrokken, behalve indien het systeem bij de betreffende indicatie niet of nauwelijks in de praktijk wordt toegepast. De beoordeling, die wij volgens onze vaste werkwijze hebben gedaan, valt uiteen in twee groepen conclusies.

Positieve beoordeling

Voor een aantal indicaties concludeert het Zorginstituut dat neuromodulatie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor die indicaties is volgens het Zorginstituut de effectiviteit van neuromodulatie ter behandeling van chronische pijn in voldoende mate aangetoond. Bovendien zijn er waarborgen (in het vooruitzicht gesteld) door de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) die gepaste, effectieve toepassing van de neuromodulatie bij deze indicaties bevordert. Uit de beoordeling komt naar voren dat deze positieve conclusie – op één uitzondering na - uitsluitend het systeem SCS betreft. In het schema is e.e.a. samengevat.

Positieve beoordeling 'stand wetenschap en praktijk'	SCS	DRGS	ITDD
1. failed back surgery syndroom (FBSS) met overwegend radiculaire beenpijn (NB FBSS met andere pijn dan radiculaire beenpijn is het standpunt negatief)	+	-	-
2. failed neck surgery syndroom (FNSS) met radiculaire armpijn (NB FNSS met andere pijn dan radiculaire armpijn is het standpunt negatief)	+	-	n.v.t.
3. complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) met voet-/beenpijn	+	+	n.v.t.
4. complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) anders dan onder 3	+	-	n.v.t.
5. pijnlijke diabetische neuropathie (PDN) en dunnevezelneuropathie	+	-	n.v.t.

+: voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, mits sprake is van geprotocolleerde indicatiestelling en behandeling.

-: voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

n.v.t.: het betreffende neuromodulatie-systeem wordt in de praktijk niet of nauwelijks toegepast.

De positieve conclusie dat voldaan is aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat de behandeling daarmee behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet, geldt uitsluitend indien sprake is van geprotocolleerde indicatiestelling en behandeling. Dit betekent dat bij elk van de indicaties in ieder geval de volgende vereisten gelden. Het betreft volwassen patiënten bij wie:

- de VAS- en/of NRS-pijnscore ≥ 5 bedraagt;
- de proefbehandeling positief is (d.w.z. een afname van de pijn met tenminste 50%);
- de indicatiestelling plaatsvindt in multidisciplinair teamverband.

Daarnaast gelden bij de behandeling van patiënten met een van de hierboven genoemde indicaties een aantal specifieke vereisten. Deze staan beschreven in de betreffende hoofdstukken in het standpunt.

Van belang is verder dat de NVA - in samenspraak met andere relevante beroepsverenigingen - werkt aan een nieuwe, geactualiseerde beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen. Het Zorginstituut zal deze beschrijving, die naar verwachting in december 2019 beschikbaar komt, bezien als onderdeel van de voorgenomen monitoring en evaluatie van het standpunt (zie hierna).

Negatieve beoordeling

Bij de behandeling van patiënten met een van de overige beoordeelde indicaties concludeert het Zorginstituut dat neuromodulatie niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Daarvoor geldt volgens het Zorginstituut dat de effectiviteit van elk van de toegepaste neuromodulatie-systemen ter behandeling van chronische pijn niet of in onvoldoende mate is aangetoond. De indicaties die het betreft staan in het volgende schema.

Negatieve beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'	SCS	DRGS	ITDD
1. postherpetische neuralgie (PHN)	-	-	n.v.t.
2. neuropathische pijn door letsel	-	-	n.v.t.
3. refractaire angina pectoris (AP)	-	n.v.t.	n.v.t.
4. perifere arterieel vaatlijden (PAV)/ischemische pijn	-	n.v.t.	n.v.t.

+: voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, mits sprake is van geprotocolleerde indicatiestelling en behandeling.

-: voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

n.v.t.: het betreffende neuromodulatie-systeem wordt in de praktijk niet of nauwelijks toegepast.

Bij deze indicaties is toepassing van neuromodulatie bij patiënten met chronische pijn bij gebrek aan aangetoonde effectiviteit geen te verzekeren prestatie ingevolge de Zorgverzekeringswet. Voor nieuwe behandeltrajecten, d.w.z. patiënten met de betreffende indicatie die op of na de ingangsdatum van dit standpunt zich voor het eerst wenden tot de medisch specialist, heeft dit direct gevolg: de toepassing van

neuromodulatie komt niet voor vergoeding ten laste van de basisverzekering in aanmerking. In paragraaf 13.1.3 van het standpunt zijn verdere bijzonderheden opgenomen, onder meer betreffende nieuwe patiënten die op de ingangsdatum van dit standpunt op de wachtlijst staan voor plaatsing van een neuromodulatie-systeem.

Overgangsregeling voor lopende behandeltrajecten

Tijdens het beoordelingsproces neuromodulatie bij chronische pijn hebben de betrokken partijen aangegeven dat de zorgvuldigheid gebiedt dat voor lopende behandeltrajecten waar de effectiviteit niet (of althans niet voldoende) is gebleken, een redelijke overgangsregeling wordt getroffen. ZN, NVA en de patiëntenorganisaties hebben daarover – met betrokkenheid van het Zorginstituut – afspraken gemaakt. De overgangsregeling komt er in het kort op neer dat een patiënt die al een neuromodulatie-systeem heeft op de ingangsdatum van het standpunt van het Zorginstituut, dat systeem behoudt en de (vervolg)kosten ervan vergoed krijgt van zijn/haar zorgverzekeraar, zolang de patiënt een positief effect ervaart van het neuromodulatie-systeem. De uitgewerkte overgangsregeling voor lopende behandeltrajecten is opgenomen in paragraaf 13.1.4 van dit standpunt.

Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn

Lopende het beoordelingstraject om te komen tot een standpunt over neuromodulatie heeft het Zorginstituut afzonderlijk overleg gehad met de NVA over het Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn. Dit systeem was eind vorige eeuw/begin deze eeuw met overheidssubsidie en –stimulering op basis van de Wet op bijzondere medische verrichtingen (WBMV) in Nederland ingericht en geïmplementeerd. Het voorzag in een set aan behandelcentra te stellen kwaliteits-eisen en had verder als doel om met behulp van landelijke registratie van o.a. behandeluitkomsten te komen tot continue evaluatie en borging/verbetering van de kwaliteit van de zorg. Aanleiding voor het overleg met de NVA was de constatering dat de status quo van het kwaliteitssysteem niet duidelijk is en dat het systeem in de loop van de jaren niet (adequaat) heeft gewerkt. Dit heeft ook in de loop der tijd de onduidelijkheid in de hand gewerkt over de vraag bij welke indicaties neuromodulatie wel respectievelijk niet in het verzekerde pakket zit. Immers, het bijkomende voordeel van het kwaliteitssysteem, namelijk het stelselmatig genereren en evalueren van gegevens over effectiviteit van de behandeling (hetgeen essentieel is voor vragen over pakketinstroom en/of –uitstroom), is niet van de grond gekomen.

Het Zorginstituut heeft bij de NVA aangedrongen op het verschaffen van helderheid en het treffen van maatregelen om te komen tot een adequaat werkend kwaliteitssysteem voor de toepassing van neuromodulatie. De NVA heeft toegezegd daarin het voortouw te nemen en binnen afzienbare tijd een kwaliteitssysteem voor de toepassing van neuromodulatie te realiseren “dat niet enkel kwaliteitseisen stelt, maar ook voorziet in registratie en handhaving. Daarmee kan ongewenste groei aan indicaties en behandeling voorkomen worden. En kan er longitudinaal inzicht verschaft worden in de kwaliteit van de behandeling waarbij we streven naar selectie op basis van fenotype van de patiënt”. De NVA heeft de concrete stappen en actiepunten om hiertoe te komen vastgelegd in een plan van aanpak. Het Zorginstituut kan zich hierin vinden en heeft er vertrouwen in dat de implementatie in de praktijk binnen afzienbare tijd plaatsvindt. Het voornemen is wel om dit de komende periode/jaren te monitoren en te evalueren (zie hierna).

Patiëntenregistratie en certificering beperkt aantal centra

Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de patiëntenorganisaties zijn betrokken geweest bij het overleg met de NVA en onderschrijven de wenselijkheid van de

'herstart' van het Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn. De NVA heeft toegezegd hen te betrekken bij de implementatie van de kwaliteitsregistratie neuromodulatie waarin (lange termijn) uitkomsten (pijn, functioneren en kwaliteit van leven) en complicaties/bijwerkingen (in relatie tot type stimulator) worden vastgelegd en geëvalueerd.

Uit de beoordeling is naar voren gekomen dat vanwege de lastige indicatiestelling, de complexiteit van de behandeling die specifieke expertise van behandelaren vergt en de vele verschillende indicaties, het gewenst is dat de behandeling in een beperkt aantal centra wordt uitgevoerd. ZN dringt er bij de beroepsgroep op aan om te komen tot een beperkt aantal gecertificeerde centra per regio, waarbij zorgverzekeraars – vanuit het oogpunt van kwaliteit van zorg – de zorg voor hun verzekerden kunnen inkopen. Dit kunnen wat de zorgverzekeraars betreft ook regionale multidisciplinaire samenwerkingsverbanden tussen ziekenhuizen zijn. Uit de gesprekken die hierover inmiddels zijn gestart, is gebleken dat de NVA zich hierin kan vinden en actief meewerkt om dit te implementeren.

Toepassing neuromodulatie in de praktijk

Om een beeld te krijgen van de toepassing van neuromodulatie in de praktijk heeft het Zorginstituut met input en medewerking van de NVA een analyse op basis van declaratie-data uitgevoerd. Daaruit komt naar voren dat er in Nederland ongeveer 28 centra zijn die neuromodulatie toepassen. Daarvan heeft in 2016 ongeveer de helft de huidige volumennorm van 20 nieuwe patiënten per jaar behaald. Van de rond de 800-900 nieuwe patiënten per jaar die neuromodulatie krijgen, heeft ongeveer 33% een proefplaatsing gekregen voorafgaand aan een definitieve plaatsing, terwijl dit bij alle patiënten zou moeten gebeuren. Verder blijkt uit de analyse dat gemiddeld bij 23% van de patiënten die een zorgaanbieder behandelt, heropnames nodig zijn en dat bij ongeveer 19% van de patiënten het neuromodulatie-systeem in de loop van de behandeling minstens 1 keer wordt verwijderd. Dit zou onder andere kunnen duiden op complicaties. De analyse laat zien dat verbeteringen in de behandelpraktijk gewenst zijn. Bij de monitoring en evaluatie van het standpunt neuromodulatie in de komende jaren gebruikt zal dit punt van aandacht zijn en zal de data-analyse gebruikt worden als een 'nul-meting'.

Monitoring en evaluatie

Het Zorginstituut zal de implementatie en uitvoering van dit standpunt in de praktijk de komende jaren volgen, waaronder de uitvoering door de NVA van de actiepunten opgenomen in het plan van aanpak voor de 'herstart' van het Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn. Het betreft op hoofdlijnen de volgende punten:

- Opstellen nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen;
- Implementatie van de kwaliteitsregistratie neuromodulatie;
- Rapportage betreffende volumes (aantallen behandelcentra, patiënten, verrichtingen), indicaties en complicaties bij neuromodulatie. Alsmede: data-analyse aan de hand van DBC-declaratiegegevens overeenkomstig de in dit standpunt opgenomen 'nulmeting';
- Opstellen kostenontwikkeling toepassing neuromodulatie overeenkomstig budgetimpact-analyse in dit standpunt;
- Ontwikkelingen betreffende certificering behandelcentra en beperking aantal gecertificeerde centra;
- Uitvoering overgangsregeling voor lopende behandeltrajecten waar een negatief standpunt voor geldt;
- Aanpassingen DBC-declaratiecodes ter bevordering van een correct declaratie-verkeer.

Het Zorginstituut zal periodiek overleggen met NVA, ZN en patiëntenorganisaties om duidelijkheid te krijgen over de voortgang/stand van zaken betreffende de genoemde punten. Een eerste overleg zal het Zorginstituut plannen begin 2020 en vervolgens - in overleg met partijen - (half)jaarlijks. Afhankelijk van de resultaten zal het Zorginstituut in samenspraak met de partijen zo nodig vervolg- en verbeterpunten afspreken.

Ingangsdatum standpunt

Dit standpunt gaat in op 12 november 2019.

Inleiding

1.1 Aanleiding beoordeling neuromodulatie bij chronische pijn

Neuromodulatie - een verzamelnaam voor invasieve behandeling met elektrische prikkels of medicatie teneinde de werking van het zenuwstelsel te beïnvloeden¹ – wordt toegepast bij verschillende patiëntengroepen met chronische pijn. Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ, de voorloper van Zorginstituut Nederland) heeft in het verleden voor een aantal van deze patiëntengroepen vastgesteld dat de behandeling onderdeel is van het verzekerde pakket, mits patiënten overeenkomstig de eisen van het Nederlandse Neuromodulatie kwaliteitssysteem zijn geselecteerd en het behandeltraject voldoet aan de in het systeem genoemde vereisten.

Uit overleg met Zorgverzekeraars Nederland (ZN) is gebleken dat er in de loop van de jaren twijfel is ontstaan over de vraag of de effectiviteit van neuromodulatie in voldoende mate vaststaat voor alle indicaties waarin deze behandeling ter bestrijding van chronische pijn wordt toegepast. Onduidelijkheid over de status quo van het kwaliteitssysteem neuromodulatie en of dit systeem de beoogde werking heeft, heeft aan het ontstaan van deze twijfel bijgedragen.

E.e.a. vormt aanleiding voor het Zorginstituut om in zijn functie van pakketbeheerder te beoordelen of de interventie neuromodulatie ter behandeling van patiënten met chronische pijn al dan niet onderdeel is/blijft van het te verzekeren basispakket. Het draait om de vraag bij welke indicaties met chronische pijn neuromodulatie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. In een aantal gevallen gaat het om een update van een eerdere beoordeling waarbij ook nadien verschenen studieresultaten worden betrokken.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of neuromodulatie als behandeling van chronische pijn voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', en daarmee onder de basisverzekering valt, voor de volgende indicaties:

- failed back surgery syndroom (FBSS)
- 'failed neck surgery syndroom' (FNSS)
- complex regionaal pijnsyndroom (CRPS)
- pijnlijke diabetische neuropathie (PDN)
- postherpetische neuralgie (PHN)
- perifere neuropathische pijn door letsel, waaronder plexus laesie
- refractaire angina pectoris (refractaire AP)
- perifere arterieel vaatlijden (PAV) / ischemische pijn

¹ Met neurostimulatie of neuromodulatie wordt beoogd de werking van het zenuwstelsel te beïnvloeden, door middel van elektrische prikkels of door specifieke stoffen (medicijnen), met als doel een therapeutisch effect. De termen 'neurostimulatie' en 'neuromodulatie' worden vaak door elkaar gebruikt. Onder neurostimulatie verstaat Zorginstituut Nederland het implanteren van een neurostimulator (pulsgenerator) waarbij via een of meer leads met elektrodes het ruggenmerg (dorsal column of dorsal horn), dorsal root ganglion rechtstreeks door elektrische prikkels beïnvloed worden. Neuromodulatie is een verzamelnaam waaronder zowel implantatie valt van een neurostimulator als van een intrathecale catheter met pomp (voor toediening van medicatie rechtstreeks bij in de liquor rondom het myelum).

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij ‘duiding van zorg’.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de te beoordelen interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Voor de relevante wet- en regelgeving verwijzen wij naar bijlage 1a.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de te beoordelen interventie valt onder de omschrijving ‘geneeskundige zorg’; is de interventie ‘zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden’? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.²

Toetsing aan ‘het plegen te bieden-criterium’ speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Besluit zorgverzekering genoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

2.1.2 *Beoordeling ‘de stand van de wetenschap en praktijk’*

Het gaat in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de ‘netto-toevoeging’ van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015).^[1]

² Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk ‘de stand van de wetenschap en praktijk’.

2.1.3 *Beoordelingsstappen*

De beoordeling is gebaseerd op de principes van Evidence Based Medicine (EBM) en kent de volgende stappen:

- Formuleren van de relevante vergelijking door het opstellen van een PICOT;
- Zoeken en selecteren van de evidence;
- Samenvatten van de beschikbare gegevens uit literatuuronderzoek (de evidence) en beoordelen van de kwaliteit van de evidence;
- Vaststellen eindbeoordeling.

2.1.4 *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessment vraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van de wetenschappelijke onderzoeksgegevens over de effectiviteit van de behandeling en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de beoordeling spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

3 Achtergronden neuromodulatie bij chronische pijn

3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk gaan wij eerst in op het kwaliteitssysteem neuromodulatie (paragraaf 3.2.). Daarna geven we in paragraaf 3.3. kort de standpunten weer die wij eerder over neuromodulatie bij chronische pijn hebben uitgebracht. Vervolgens volgt in paragraaf 3.4 de achtergrondinformatie die relevant is voor de beoordelingen die wij in dit standpunt ter hand nemen.

3.2 Voorgeschiedenis en achtergronden kwaliteitssysteem neuromodulatie

3.2.1 *Neuromodulatie in Nederland: eerste initiatieven voor kwaliteitsborging*

Sedert 1967 wordt neuromodulatie in Nederland toegepast bij verschillende indicatiegebieden. In 1994 is op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Anaesthesiologie en de Vereniging van Neurochirurgie de Werkgroep Neuromodulatie opgericht met als doel om - door het opzetten van een kwaliteitssysteem - te komen tot borging van continuïteit en kwaliteit van de toepassing van neuromodulatie bij chronische, niet-oncologische pijn. Dit was gewenst vanwege het ontbreken van algemeen aanvaarde protocollen voor de selectie van patiënten en de te hanteren pre-, peri-, en postoperatieve procedures voor genoemd indicatiegebied. Ook waren geen voorschriften of eisen m.b.t. de deskundigheid, vaardigheid en praktijkvoering van implanteurs ontwikkeld. Bij ongewijzigd beleid zou, zo was de vrees van de werkgroep, de relatief kostbare techniek binnen de zorg verder versnipperd raken en controle en handhaving van kwaliteit van zorg niet goed mogelijk zijn^[2, 3]

3.2.2 *(Subsidiëring) ontwikkeling kwaliteitssysteem neuromodulatie*

Na overleg met de genoemde Werkgroep Neuromodulatie heeft de voorganger van het Zorginstituut³ in 1998 besloten om subsidie te verlenen voor een observationeel onderzoek, gericht op het tot stand brengen van een (door beroepsgroepen te ontwikkelen en gedragen) kwaliteitssysteem voor de toepassing van neuromodulatie.⁴ Na afloop van dit onderzoek concludeerde het CVZ destijds (in 2001) dat het gewenste kwaliteitssysteem voor pijnbestrijding operationeel was, maar dat voor verdere implementatie en beheer van het systeem in de toekomst voorzien moest worden in een aantal waarborgen. De belangrijkste aanbevelingen van het CVZ om dit te realiseren (en tevens te voorkomen dat het functioneren van het systeem zou verwateren als gevolg van de beëindiging van de subsidie) waren als volgt:

- Onderbrenging van neuromodulatie onder het regiem van artikel 8 van de Wet op bijzondere medische verrichtingen (WBMV). Dit artikel geeft de minister van VWS de mogelijkheid om in een zogenoemde beleidsvisie instellingen aan te wijzen die de verrichting neuromodulatie mogen uitvoeren en aan die aanwijzing de voorwaarde te verbinden dat financiering van de zorg alleen plaatsvindt indien men deelneemt aan het kwaliteitssysteem.

³ Ziekenfondsraad/ZFR resp. College voor zorgverzekeringen/CVZ.

⁴ Het betrof subsidiëring van de Studie Neuromodulatie. Hieraan ging een in 1995 en 1996 uitgevoerde (en eveneens door de Ziekenfondsraad gesubsidieerde) haalbaarheidsstudie vooraf. Doel van deze haalbaarheidsstudie was om na te gaan of er voldoende aanleiding en mogelijkheid aanwezig waren om te komen tot een onderzoek t.b.v. de totstandkoming van een kwaliteitssysteem voor neuromodulatie en daarbij behorende adequate financieringswijze. Op basis van de uitkomsten van dit haalbaarheidsonderzoek heeft de Ziekenfondsraad besloten ook voor de volgende stap - het daadwerkelijk ontwikkelen van het kwaliteitssysteem via de Studie Neuromodulatie - subsidie te verlenen.

- Onderbrenging van het kwaliteitssysteem in een onafhankelijke rechtspersoon. Ten tijde van het uitbrengen van het rapport van het CVZ in 2001 was dit al gerealiseerd met de oprichting door de betrokken beroepsgroepen van de Stichting Landelijk Kwaliteitssysteem Neuromodulatie (SLKN).^[3]

3.2.3

Stimulering verdere kennisontwikkeling neuromodulatie via WBMV

De minister van VWS heeft destijds - overeenkomstig het advies van het CVZ - de verrichting neuromodulatie door afkondiging van de Beleidsvisie behandelcentra neuromodulatie onder de werking van artikel 8 van de WBMV gebracht en wel per 1 januari 2003 (en voor een periode van twee jaar). Doel was om door concentratie van zorg tot kennisontwikkeling en gepast gebruik van neuromodulatie te komen. Op basis van de beleidsvisie heeft de minister behandelcentra voor neuromodulatie aangewezen die – onder de voorwaarde van onder meer deelname aan het landelijke Kwaliteitssysteem neuromodulatie – bij uitsluiting in aanmerking kwamen voor financiering van de zorg. VWS heeft de SLKN in de periode 2003 en 2004 subsidie verleend voor het beheren en ondersteunen van het kwaliteitssysteem.^[2]

Het CVZ heeft op verzoek van de minister van VWS eind 2004 de beleidsvisie geëvalueerd. Conclusie van het CVZ was toen dat de doelstellingen uit de beleidsvisie weliswaar niet alle waren gerealiseerd, maar dat de WBMV ook niet het juiste instrument was om de realisatie ervan alsnog te bevorderen. Volgens het CVZ was voor een optimaal functioneren vooral versterking van de operationele bedrijfsvoering van het kwaliteitssysteem door de SLKN van belang.⁵ Op basis van het CVZ-rapport uit 2004 heeft de minister van VWS destijds besloten de op artikel 8 van de WBMV steunende Beleidsvisie behandelcentra neuromodulatie niet te verlengen.

3.2.4

Kwaliteitssysteem neuromodulatie 'op eigen kracht verder'

De SLKN heeft – na de periode van toepassing van de WBMV – de werkzaamheden voortgezet op basis van de in het statuut en huishoudelijk reglement van de SLKN neergelegde taken en bevoegdheden en op basis van met behandelcentra gemaakte afspraken. Het in mei 2006 verschenen Handboek Neuromodulatie van de SLKN diende als ondersteuning van het beoogde dynamische systeem van kwaliteitsborging/verbetering. Dit kwaliteitshandboek bevat o.a. de aan behandelcentra te stellen kwaliteitseisen (zoals bijv. het minimaal vereiste implantaties), de visitatieprocedure en een set kwaliteitsindicatoren. Ook is het Protocol Chronische niet-oncologische pijn opgenomen, waarin onder meer zijn vastgelegd: de indicatiecriteria, een beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen en instructies voor de dataverzameling ten behoeve van de kwaliteitsregistratie.

Het CVZ (de voorganger van het Zorginstituut) is in de jaren na het einde van de WBMV-periode geregeld door verschillende partijen op de hoogte gesteld van problemen rond het kwaliteitssysteem neuromodulatie. Het betrof o.a. problemen met de financiering van de SLKN en de financiering van de dataregistraties in de behandelcentra. Ook waren er signalen over het niet optimaal verlopen van de samenwerking tussen (sommige) deelnemers aan het kwaliteitssysteem en de SLKN. Het CVZ heeft, vanwege het ontbreken van formele betrokkenheid en

⁵ Gesteld werd: "Hierbij speelt de Stichting als toezichhouder en beheerder een belangrijke rol. In de afgelopen jaren heeft de Stichting om uiteenlopende redenen nog niet optimaal gefunctioneerd. Het CVZ beveelt aan zo spoedig mogelijk een uitvoerend directeur te benoemen om de operationalisatie van de stichting te bevorderen en daarnaast het overleg met zorgverzekeraars over een adequate financiering van behandeling en kwaliteitssysteem te openen. Daarmee wordt aan de belangrijkste voorwaarden voldaan voor het functioneren binnen de reguliere zorg. De SLKN onderschrijft de conclusie van het CVZ dat continuering van de WBMV geen bijdrage zal leveren aan de implementatie en ontwikkeling van het kwaliteitssysteem. De financiering van de Stichting is voor 2005 veiliggesteld. Die periode zal zij gebruiken om verder te werken aan de implementatie en ontwikkeling van het systeem."^[4]

bevoegdheden, hierin geen partij gekozen, maar telkens wel benadrukt dat een adequaat werkend kwaliteitssysteem dat gedragen wordt door de betrokken beroepsgroepen gewenst is om een complexe en relatief dure interventie als neuromodulatie te reguleren. Uiteindelijk is – zo moet worden geconstateerd – in de loop van de tijd de steun vanuit (de) behandelcentra en (leden van) de werkgroep Neuromodulatie voor de SLKN weggevallen en is (mede) in verband daarmee in 2007 de Vereniging voor Neuromodulatie Nederland (VvNN) opgericht.⁶ Deze vereniging beheert de bij het LUMC ondergebrachte ProMise database, waarin thans de registratie van behandelgegevens betreffende de toepassing van neuromodulatie bij chronische pijn plaatsvindt.^[5] Dit betreft echter slechts een beperkt aantal gegevens en bovendien is deze database zeer beperkt gevuld.^[6] De VvNN heeft niet voorzien in een actueel handboek à la het Handboek Neuromodulatie uit 2006 van de SLKN.

Geconcludeerd moet worden dat over de status quo van het kwaliteitssysteem neuromodulatie onduidelijkheid bestaat en dat het in de afgelopen jaren niet adequaat heeft gewerkt.

3.2.5

Plan van aanpak voor ‘herstart’ kwaliteitssysteem neuromodulatie

Het Zorginstituut heeft lopende het beoordelingsproces (dat gevolgd wordt om tot een standpunt over neuromodulatie bij chronische pijn te komen) bij de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) aangedrongen op het verschaffen van helderheid en het treffen van maatregelen om te komen tot een adequaat werkend kwaliteitssysteem neuromodulatie. De NVA heeft toegezegd daarin het voortouw te nemen en binnen afzienbare tijd een kwaliteitssysteem voor de toepassing van neuromodulatie te realiseren “dat niet enkel kwaliteitseisen stelt, maar ook voorziet in registratie en handhaving. Daarmee kan ongewenste groei aan indicaties en behandeling voorkomen worden. En kan er longitudinaal inzicht verschaft worden in de kwaliteit van de behandeling waarbij we streven naar selectie op basis van fenotype van de patiënt”.⁷

De NVA heeft de concrete stappen en actiepunten om hiertoe te komen vastgelegd in een plan van aanpak (bijlage 1b).⁸ Het Zorginstituut kan zich hierin vinden en heeft er vooralsnog vertrouwen in dat de implementatie in de praktijk binnen afzienbare tijd plaatsvindt. Het voornemen is wel om dit de komende periode/jaren te monitoren en te evalueren. In paragraaf 13.4 van dit standpunt is daarover een aparte passage opgenomen.

Verder is nog relevant te vermelden dat wij een aantal in het plan van aanpak opgenomen actiepunten betrekken bij de conclusies in de hoofdstukken hierna over ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Dat betreft aspecten die de effectiviteit van neuromodulatie mede bepalen of beïnvloeden. Korthedshalve verwijzen wij hiervoor naar de betreffende hoofdstukken (zie met name de paragrafen 5.6.1, 6.7.1, 7.7.1).

⁶ Zorgverzekeraars Nederland heeft zich destijds positief uitgesproken over dit initiatief en de verdere plannen van de VvNN betreffende het opzetten van een landelijk registratiesysteem in samenwerking met het LUMC. Zie de brief van 6 maart 2008 van ZN aan de voorzitter van de VvNN.

⁷ Zie de brief van 30 april 2019 van de NVA aan het Zorginstituut in reactie op de consultatie van de (aan externe partijen) voorgelegde conceptversie van het huidige standpunt. De VvNN, die volgens haar zeggen verantwoordelijk is voor de ProMise database, heeft in de reactie van 30 april 2019 op de voorgelegde conceptversie laten weten graag mee te werken aan een door alle partijen gedragen kwaliteitssysteem dat via de NVA gecoördineerd wordt. De VvNN zal haar leden adviseren voor wat betreft de kwaliteitsbewaking over te gaan op een nieuw te ontwikkelen systeem.

⁸ “Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn; plan van aanpak” van Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie.

3.3

Neuromodulatie en verzekerde zorg (eerdere standpunten)

De twee officiële standpunten van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ, voorganger van Zorginstituut Nederland) stammen uit 2007.

Het standpunt van februari 2007 hield in dat neurostimulatie bij *failed back surgery syndrome (FBSS)* voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en daarmee verzekerde zorg is, mits de verzekerde de juiste indicatie heeft. Toegevoegd was: "Voor het stellen van de juiste indicatie is het Nederlandse kwaliteitssysteem een goede leidraad, alsmede het Handboek Neuromodulatie van de SLKN. Het College concludeert dat neurostimulatie (SCS) bij FBSS alleen tot de te verzekeren prestaties behoort als patiënten overeenkomstig de eisen van het Nederlandse kwaliteitssysteem zijn geselecteerd en het behandeltraject voldoet aan de in het systeem genoemde vereisten (psychologische evaluatie vooraf, behandeling door een multidisciplinair team, voorafgaande proefbehandeling en geprotocolleerde follow-up)."^[7] In maart 2007 volgde een standpunt waarin het CVZ concludeerde dat neuromodulatie (SCS) bij refractaire angina pectoris voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.^[8]

In de loop van de jaren is geregeld onduidelijkheid geweest over de vraag bij welke indicaties (en onder welke voorwaarden) er sprake is van verzekerde zorg. Zoals gezegd in paragraaf 1.1, is hier meer recent vanuit het Kenniscentrum van Zorgverzekeraars Nederland aandacht voor gevraagd, hetgeen voor het Zorginstituut de aanleiding vormt om (opnieuw) de interventie neuromodulatie toegepast bij patientengroepen met chronische pijn te beoordelen.

3.3.1

Pijn, begrippen

De International Association for the Study of Pain^[9] omschrijft pijn als "een onprettige, sensorische en emotionele ervaring die gepaard gaat met feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging of die beschreven wordt in termen van een dergelijke beschadiging".

Uit deze omschrijving volgt dat pijn een persoonlijke ervaring is die niet (of niet meer) noodzakelijkerwijs met weefselbeschadiging samenhangt. Sociale en maatschappelijke contextuele factoren kunnen de pijn beïnvloeden.

Binnen de definitie- en classificatiesystemen die in de geneeskunde gebruikt worden (zoals de ICD-10) werd (chronische) pijn doorgaans niet als afzonderlijke diagnose geassocieerd, maar viel dan onder andere diagnoses. Met ingang van mei 2019 wordt de diagnose chronische pijn opgenomen in de ICD-11.

Nociceptie en neuropathische pijn

De concepten nociceptieve en neuropathische pijn onderscheiden pijn naar de oorzaak.

- Nociceptieve pijn is de meest gangbare vorm van acute 'normale' pijn. Hierbij is weefsel beschadigd door een mechanische oorzaak (zoals trauma of verbranding) met als gevolg pijn. Deze soort pijn is voorbijgaand, tenzij de oorzaak van de weefselbeschadiging niet kan worden weggenomen.
- Neuropathische pijn wordt veroorzaakt door letsel of een aandoening van het somatosensorische zenuwstelsel zelf. Deze pijn kenmerkt zich door de aard van de pijn, de aanwezigheid van sensorische stoornissen en de locatie (in het verzorgingsgebied van de aangedane zenuw of zenuwortel). Het kan gevolg zijn van een structurele afwijking, een trauma of van een onderliggende ziekte (zoals diabetische polyneuropathie).
- Neuropathische en nociceptieve pijn kunnen ook in combinatie voorkomen.

Om neuropathische pijn te onderscheiden van pijn door een mechanische oorzaak is

een goede anamnese noodzakelijk: de aard van de pijn, een neurologische laesie in de voorgeschiedenis en/of een pijndistributie die neuro-anatomisch plausibel is. Bevindingen bij lichamelijk onderzoek zijn sensibele stoornissen in dezelfde neuro-anatomische distributie als de pijn. Daarnaast zijn er verschillende gevalideerde screeningstools om neuropathische pijn te onderscheiden van nociceptieve pijn.⁹

Chronische pijn

Van chronische pijn is volgens de Zorgstandaard Chronische Pijn (2017)^[10] sprake als de pijn langer bestaat dan van het normale beloop van herstel mag worden verwacht. Pijn die minstens zes maanden tot een jaar aanhoudt kan chronisch worden genoemd. Op dat ogenblik wordt de pijn zelf een aandoening en is het niet langer een bijkomende uiting van het onderliggende fysische probleem.¹⁰ In de NHG-Standaard Pijn (2015)^[12] en de Zorgstandaard Chronische Pijn (2017)^[10] wordt het begrip chronische pijn gedefinieerd als een *persisterend, multifactorieel gezondheidsprobleem waarbij lichamelijke, psychische en sociale factoren in verschillende mate en wisselende onderlinge samenhang bijdragen aan pijnbeleving, pijngedrag, ervaren beperkingen in het dagelijks functioneren en ervaren verminderde kwaliteit van leven*. Bij de diagnostiek en behandeling moet dan ook rekening worden gehouden met zowel lichamelijke als psychische en sociale factoren. Dit wordt de *biopsychosociale benadering* genoemd.¹¹

Chronische pijn heeft een forse impact op dagelijks functioneren, stemming en sociale interactie en kan leiden tot arbeidsverzuim en arbeidsongeschiktheid. Voor veel patiënten met chronische pijn is het zoeken naar een balans tussen mogelijkheden, verplichtingen en verwachtingen. Patiënten met chronische pijn scoren hun kwaliteit van leven lager dan patiënten met andere ernstige aandoeningen (Lamé 2005)^[13].

Aandoeningen

In deze duiding beoordelen we de invasieve pijnbehandeling 'neuromodulatie' bij de volgende aandoeningen die met chronische pijn gepaard (kunnen) gaan, namelijk:

- failed back surgery syndroom (FBSS)
- 'failed neck surgery syndroom'¹² (FNSS)
- complex regionaal pijnsyndroom (CRPS)
- pijnlijke diabetische neuropathie (PDN)
- postherpetische neuralgie (PHN)
- neuropathische pijn door letsel (waaronder perifere zenuwletsel en plexuslesie)
- refractaire angina pectoris
- perifere arterieel vaatlijden (PAV) / ischemische pijn

De keuze voor deze aandoeningen komt o.a. voort uit de documentatie die de NVA en VvNN naar het Zorginstituut zonden (op 22 december 2016 het document 'Toepassing van neuromodulatie bij chronische pijn', op 14 juni 2017 de voorlopige versie van 'Evidence-Based Interventional Pain Medicine According to Clinical Diagnoses') en de bijeenkomst, gehouden met de verschillende betrokken beroepsverenigingen, patiëntenorganisaties en zorgverzekeraars, op 12 maart 2018.

⁹ Bijvoorbeeld Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and signs, Douleur Neuropathique, Neuropathic pain questionnaire, neuropathic pain symptom inventory.^[10]

¹⁰ Daarnaast gaan bepaalde aandoeningen gepaard met chronische pijn zonder dat normaal herstel plaatsvindt, zoals reumatoïde artritis, en zijn er aandoeningen waarin periodes met en zonder pijnklachten elkaar afwisselen, zoals bij migraine^[11, 10].

¹¹ Deze integrale benadering is ook uitgangspunt van de multidisciplinaire zorg^[10]

¹² Tussen aanhalingstekens aangezien dit niet opgenomen is / nader gespecificeerd is in de orthopedische en neurologische literatuur en richtlijnen (o.a. richtlijnen-database en PubMed, geraadpleegd februari 2019).

Deze indicaties worden beschouwd als neuropathische pijn of als mengvormen van neuropathische en nociceptieve pijn.

In de consultatie van de PICOT¹³ kwam naar voren dat enkele partijen 'perifere zenuwpijn' c.q. neuropathische pijn als algemene term wilden opvoeren, waar verschillende van de hierboven genoemde aandoeningen onder geschaard zouden moeten worden. Andere partijen gaven aan dat clusteren van aandoeningen weliswaar goed is, maar ook dat het onderscheid tussen de verschillende zenuwpijnen belangrijk blijft zolang niet bewezen is dat de interventie voor alle indicatiegroepen gelijk zal werken, verschillende zenuwpijnen hebben immers een verschillende origine.

Een beknopte uitleg over de genoemde aandoeningen volgt in de volgende hoofdstukken.

3.3.2

Prevalentie

Exacte cijfers over het vóórkomen van chronische pijn zijn niet bekend. Het begrip 'chronische pijn' is breed gedefinieerd en de gerapporteerde epidemiologie in de literatuur is dan ook afhankelijk van de gehanteerde definities (KCE, 2012). Volgens de Zorgstandaard Chronische pijn (2017) zou chronische pijn vaker voorkomen dan de geschatte prevalenties van andere chronische aandoeningen aangeven.¹⁴

Exacte cijfers over het aantal patiënten met ernstige, invaliderende chronische pijn, ondanks optimale conservatieve behandeling, zijn ons niet bekend. Volgens een Europese studie is er een grote variatie aan behandelingen en zou tot 80% van de behandelde patiënten de behandeling als inadequaaf ervaren (Breivik 2006, Dutch Pain Society, 2017).

Volgens het document 'Rapportage Landelijke Registratie Neuromodulatie 2010-2017', opgesteld door de Vereniging voor Neuromodulatie Nederland (VvNN) ten behoeve van het Zorginstituut, zijn in 2017, tot eind september 2017, bij 1586 patiënten implantaties geregistreerd.¹⁵ Eén derde hiervan betrof proefimplantatie, volgens de VvNN krijgen daarnaast jaarlijks ruim 500 nieuwe patiënten een systeem geïmplantatoerd en 500 tot 600 patiënten een revisie of vervanging van de batterij. Deze aantallen zijn gebaseerd op data van de 29 ziekenhuizen / behandelcentra die participeren in deze registratie. De VvNN geeft in genoemd document aan dat de aangeleverde registraties nog niet volledig zijn, dat nog niet alle centra deelnemen aan de registratie en dat zij inschatten dat er 20-25% onderregistratie is.

Al met al ontbreken exacte cijfers over de incidentie en prevalentie, c.q. over het werkelijke aantal patiënten dat mogelijk in aanmerking zou kunnen komen voor neuromodulatie.¹⁶

3.3.3

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Zoals eerder aangegeven, is het bij chronische pijn van belang om bij diagnostiek en behandeling rekening te houden met zowel lichamelijke als psychische en sociale factoren (biopsychosociale benadering). Deze integrale benadering betekent een multidisciplinaire aanpak. Centraal in de behandeling van chronische pijn staat het

¹³ Geconsulteerd werden de bij chronische pijn betrokken beroepsverenigingen en patiëntenorganisaties en zorgverzekeraars (zowel schriftelijk als tijdens een bijeenkomst op 12-3-2018)

¹⁴ Ter vergelijking: volgens huidige cijfers is naar schatting de jaarprevalentie in Nederland van (niet per definitie chronische) nek- en rugklachten circa 1.982.000, van diabetes mellitus circa 1.111.000, van coronaire hartziekten circa 732.200 en van COPD circa 607.300 (bron: www.volksgezondheidszorg.info/ranglijst/ranglijst-aandoeningen-op-basis-van-v%C3%B3rkomen, geraadpleegd november 2018).

¹⁵ Per email dd 20 februari 2018 via de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie aan het Zorginstituut.

¹⁶ In de door VvNN aangeleverde rapportage wordt aangegeven dat naast spinal cord stimulation ook infuuspompen voor intrathecale medicatietoediening onder deze registratie vallen (zowel medicatie bij chronische pijn als baclofen bij spasmen). Deze vormen een zeer klein gedeelte van het totaal; het overgrote deel van de implantaten betreft spinal cord stimulation.

bevorderen van zelfmanagement en begeleiden van een actieve leefstijl.^[10, 12]

Bij chronische pijn is een systematisch onderzoek naar verschillende factoren (dimensies) van belang. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van de zogeheten 'SCEGS', het uitvragen van de vijf dimensies: somatisch, cognitief, emotioneel, gedragsmatig en sociaal.^[12] Op basis van de uitkomsten wordt een individueel, multidimensionaal integraal zorgplan opgesteld, met ook een belangrijke plaats voor zelfmanagement, en gebaseerd op een stepped care benadering.¹⁷ Stappen hierin zijn:

- Preventie¹⁸, voorlichting, vroege herkenning en zelfzorg.
- Pijneducatie. Dit is meer dan alleen voorlichting en is gericht op het veranderen van zogeheten maladaptieve pijn cognities (bijvoorbeeld het idee dat pijn altijd een teken is van weefselschade) die kunnen leiden tot catastrofen.¹⁹ Educatie, zelfinzicht en zelf aan het roer staan van de behandeling spelen een belangrijke rol bij pijnbeleving en bij het voorkómen/verminderen van chroniciteit.
- Doorverwijzing door de huisarts, indien nodig, naar fysiotherapeut, zorgverlener voor begeleiding op psychosociaal gebied en/of voor multidisciplinaire diagnostiek, pijneducatie en behandeling (in de eerste lijn) in samenwerking met de tweede lijn.
- Bij complexe problematiek doorverwijzing naar een gespecialiseerd multidisciplinair behandelteam in de tweede of derde lijn. Naast het belang van nauwe samenwerking en onderlinge afstemming tussen de verschillende eerste- en tweedelijns behandelaren is het van belang dat alle betrokken zorgprofessionals dezelfde informatie geven.

Een multidisciplinair pijnbehandelteam bestaat uit een revalidatiearts, met kennis en ervaring op gebied van biopsychosociale diagnostiek en behandeling van pijn, psycholoog/psychiater en/of maatschappelijk werker, pijnconsulent, en paramedici die zich gespecialiseerd hebben in begeleiding van patiënten met chronische pijn; bij arbeidsgerelateerde problematiek kan een bedrijfsarts aan dit team worden toegevoegd. Op indicatie kunnen ook andere disciplines ingeschakeld worden.^[10, 14]

- Invasieve/interventionele behandelingen worden in de NHG-Standaard Pijn als laatste stap genoemd. Het effect van veel interventionele pijnbehandelingen bij chronische pijn is vaak van tijdelijke aard. Deze dienen dan ook altijd te worden uitgevoerd in een multidisciplinaire gecertificeerde pijnkliniek zodat deze zorg samenhangt met een multidimensionaal / biopsychosociaal behandelplan dat past bij het individuele zorgplan^[10] (Zorgstandaard Chronische Pijn, 2017).

De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, Sectie Pijn- en Palliatieve geneeskunde (NVA) heeft in samenwerking met de Vlaamse Anesthesiologische Vereniging voor Pijnbestrijding (VAVP) in 2012 aanbevelingen over deze invasieve behandelingen uitgewerkt in richtlijnen, deze worden momenteel geupdated.²⁰

Medicamenteuze behandeling

Medicamenteuze behandeling bij patiënten met chronische, niet-oncologische pijn moet onderdeel zijn van een multidimensionaal, biopsychosociaal behandelplan, en rekening moet worden gehouden met veiligheid, gezien de bijwerkingen en medicatieafhankelijkheid. Bepalend voor de keuze van medicatie is het onderscheid tussen neuropathische en nociceptieve pijn en vaststelling of pijn gevolg is van (aanhoudende) centrale sensitisatie is.

¹⁷ Welke zorgverlener dit zorgplan opstelt staat in de zorgstandaard Chronische pijn niet beschreven, er wordt gesproken van hoofdbehandelaar/centrale zorgverlener. De NHG-standaard betreft uiteraard zorg door de huisarts.

¹⁸ Preventie kan ook voorlichting betreffen, en vroegtijdige, adequate behandeling van acute pijn om chroniciteit te voorkómen.

¹⁹ Catastrofen of doemdenken is een van de factoren die bijdraagt aan het in stand houden van chronische pijn door sensitisatie. Doordat de aandacht zich steeds richt op de ervaren pijn leidt dit tot vermijdingsgedrag, disfunctioneren en verergering van pijn.

²⁰ www.anesthesiologie.nl/publicaties. Autorisatie volgt nog, volgens de inleidende tekst op www.anesthesiologie.nl/uploads/files/Algemene_tekst_richtlijn_25_jan_2019.pdf (geraadpleegd februari 2019).

Voor *nociceptieve pijn* geldt de stapsgewijze aanpak gebaseerd op de pijnladder van de WHO.²¹ De sterk werkende opiaten in stap 4 (oraal of pleister) zijn voor chronische pijn door niet-oncologische oorzaak niet gewenst en moeten alleen op strikte indicatie voorgeschreven worden, gezien de beperkte pijnreductie en bijwerkingen (waaronder opiaatverslaving).

Bij *neuropathische pijn* zijn paracetamol en NSAID's doorgaans niet werkzaam. Geneesmiddelen die wel gebruikt worden zijn antidepressiva (zoals amitriptyline), anti-epileptica (zoals gabapentine) en opiaten (inclusief tramadol). Bij specifieke aandoeningen worden ook wel andere medicamenten toegepast (zoals DMSO crème en intraveneuze ketamine bij CRPS).^[12, 15]

3.4 De te beoordelen interventies

Er zijn verschillende vormen van neuromodulatie. Bij de behandelingen die in dit rapport worden beoordeeld is sprake van in het lichaam geïmplanteerde neuromodulatoren, namelijk Spinal Cord Stimulation (SCS), Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRGS) en Intrathecal Drug Delivery (ITDD). In paragraaf 3.4.1 e.v. worden deze nader toegelicht.

De claim is dat neuromodulatie de ervaren pijn verlicht door pijnsignalen tussen het ruggenmerg en de hersenen te verstoren; de oorzaak van de pijn wordt niet weggenomen.^[16-18]

De termen 'neurostimulatie' en 'neuromodulatie' worden soms door elkaar gebruikt. Onder *neurostimulatie* verstaat Zorginstituut Nederland het implanteren van een neurostimulator (pulsgenerator) waarbij via een of meer leads met elektrodes het ruggenmerg (dorsale kolom of dorsale hoorn) of het dorsale wortel ganglion (dorsal root ganglion) rechtstreeks door elektrische prikkels beïnvloed worden.

Neuromodulatie is een verzamelnaam voor een technologie die direct op het myelum of zenuwweefsel werkt. Hieronder valt zowel implantatie van een neurostimulator (voor toediening van elektrische prikkels) als van een intrathecale catheter met pomp (voor toediening van medicatie rechtstreeks in de liquor rondom het ruggenmerg).

Neuromodulatie wordt op dit moment toegepast als een 'einde van de lijn' behandeling.²² De behandeling zou in gespecialiseerde centra toegepast moeten worden en is reversibel, in die zin dat de geïmplanteerde materialen weer uit het lichaam verwijderd kunnen worden.

Indicaties per vorm van neuromodulatie

Uit de consultatie van de partijen kwam naar voren dat neurostimulatie (SCS en DRGS) bij de verschillende indicaties wordt toegepast. Voor intrathecale toediening van medicatie werd alleen FBSS als indicatie genoemd. Zie de volgende tabel:

- failed back surgery syndroom (FBSS)	SCS, DRGS, ITDD
- 'failed neck surgery syndroom' (FNSS)	SCS, DRGS
- complex regionaal pijnsyndroom (CRPS)	SCS, DRGS
- pijnlijke diabetische neuropathie (PDN)	SCS, DRGS
- posttherpetische neuralgie (PHN)	SCS, DRGS
- neuropathische pijn door letsel	SCS, DRGS
- refractaire angina pectoris	SCS
- Perifeer arterieel vaaltijden (PAV)/ ischemische pijn	SCS

²¹ Hierbij is stap 1 paracetamol de eerste keus; stap 2 is een NSAID, indien er geen contra-indicaties zijn en in zo laag mogelijke dosering en zo kort mogelijk i.v.m. de mogelijke ernstige bijwerkingen. Stap 3 betreft het zwak werkende opiaat tramadol.

²² Toepassing van neuromodulatie bij chronische pijn is onderdeel van het behandelspectrum van de anesthesioloog-pijnspecialist.^[19]

NB Uit de gegevens van de DIS (opendisdata.nl) komt naar voren dat neuromodulatie bij chronische pijn ook bij andere diagnoses wordt toegepast. Dit betreft onder andere een aantal voor meerdere uitleg vatbare diagnoses zoals 'neurogeen cervicaal / thoracaal' en 'arthralgie'. Daarnaast zijn sommige zeer specifieke diagnoses onder een meer globale noemer geregistreerd (zoals posttherpetische pijn onder perifere zenuwpijn).

3.4.1

Spinal Cord Stimulation

Bij Spinal Cord Stimulation (ook ESES, epidurale spinale elektrostimulatie, genoemd) vindt stimulatie van het ruggenmerg plaats via elektrodes die epiduraal (aan de buitenzijde van het ruggenmergvlies oftewel de dura mater) geplaatst worden. Deze brengen elektrische stimuli over op zenuwbanen in het ruggenmerg. De elektroden worden onderhuids verbonden met een elektrische pulsgenerator die elders in het lichaam (vaak de flank of bil) wordt geïmplant.

De epidurale elektroden bestaan uit een reeks arrays (4, 8 en 16 elektroden). Deze elektroden kunnen van het percutane type zijn (die percutaan worden ingebracht) of van het peddeltype (waarvoor een laminotomie nodig is). De plaatsing moet de bij het pijnlijke verzorgingsgebied behorende zenuw(banen) zo goed mogelijk bedekken. Het voordeel van percutane elektroden is dat ze gemakkelijker zijn in te brengen met minder invasieve technieken en met minder risico. Voordelen van het peddeltype zijn dat er lagere stimulatie-amplituden nodig zijn (waardoor levensduur van de batterij langer is) vanwege de grotere contactoppervlakken. Ook zou er minder sprake zijn van verschuiving van de leads.

Er zijn verschillende elektrodeontwerpen en -configuraties beschikbaar op de markt. Deze hebben elk specifieke geclaimde voor- en nadelen. Er is weinig bewijs dat de technisch meer geavanceerde typen SCS-systemen effectiever zouden zijn dan de meer eenvoudige quadripolaire percutane elektroden.^[11]

SCS systemen worden op de markt gebracht door:

- Medtronic^[17]
- St Jude Medical / Abbott (voorheen ANS) (o.a. Proclaim™ SCS en DRGS) [www.neuromodulation.abbott/us/en/global-sites.html]
- Boston Scientific (Precision™ Neurostimulator)^[20]
- Nevro (Senza, Nevro HF10, hoogfrequent ruggenmergstimulatie)^[20]
- Saluda Medical (Evoke™) [www.saludamedical.com]
- Stimwave Technologies / Freedom Neuro B.V. (Stimwave Freedom SCS System) [<http://stimwave.com>]

Fasen van SCS

Toepassing van SCS bestaat in principe uit twee fases. In de eerste fase, de proefperiode, wordt onderzocht of de behandeling effectief is. In deze proefperiode worden alleen de elektrodes geïmplant, deze worden aangesloten op een niet-geïmplant stimulator. De duur van de proefperiode varieert, volgens de informatie van verschillende zorgaanbieders in Nederland van enkele dagen tot enkele weken; volgens het KCE Rapport Neuromodulatie bij Chronische Pijn (2012) wordt in België een testperiode van vier weken gehanteerd.²³ Als de patiënt goed reageert op deze proefbehandeling (positieve testfase is gedefinieerd als een reductie van tenminste 50% in pijn) volgt de tweede, definitieve, fase, waarin door een operatie de stimulator onderhuids wordt geïmplant.

²³ Volgens de NVA (brief 30 april 2019) is de proefperiode in 2016 bijgesteld naar drie weken, omdat bij een langere testperiode de kans op infectie groter is.

Bij de indicatie refractaire angina pectoris wordt niet / niet altijd een periode van proefstimulatie toegepast.

Instellingen

Het neurostimulatiesysteem wordt na implantatie ingesteld. Instellen en technische controle worden gedaan door een pijnconsulent, verpleegkundig specialist of physician assistant. De patiënt zelf kan door middel van een afstandsbediening de instellingen wijzigen binnen beperkte en vooraf bepaalde grenzen.

Conventionele (oftewel standaard) stimulatie betreft op dit moment tonische stimulatie in lage frequenties. In de literatuur vonden wij geen eenduidige definitie van 'standaard stimulatie'.²⁴ Kriek et al (2017) verwijzen naar het Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee (NACC), volgens welke de standaardstimulatie frequenties tussen 30 en 300 Hz betreft, en kozen in hun studie voor 40 Hz als standaard, omdat deze al in de dagelijkse praktijk werd gebruikt. Brouwer et al (2017) geven in hun artikel aan dat van conventionele SCS wordt gesproken bij een stimulatiefrequentie van 30-80Hz en pulsebreedte van ongeveer 200 usec.^[21] Inmiddels zijn er studies verschenen naar stimulatie met hogere frequenties (in de orde van kHz, zoals de 'High Frequency', 10 kHz stimulatie (HF10)), en met andere (dan tonische) golfsoorten, zoals burst stimulatie.²⁵

Voor de werking is SCS aangewezen op batterijen. Een batterij gaat doorgaans maar enkele jaren mee. Als de patiënt nog steeds voldoende baat heeft bij de behandeling dan zal de batterij moeten worden vervangen en daarvoor moet een nieuwe chirurgische ingreep worden uitgevoerd. Batterijen van nieuwere SCS implantaten zouden een langere levensduur hebben. Ook oplaadbare batterijen worden toegepast. De levensduur van deze batterijen zou langer zijn dan de niet-oplaadbare batterijen.²⁶

Werkingsmechanisme SCS

Dierexperimenteel en translationeel onderzoek heeft het inzicht vergroot in de mechanismen die ten grondslag liggen aan de werking van ruggenmergstimulatie bij behandeling van neuropathische pijn; het exacte werkingsmechanisme van de verschillende vormen van neurostimulatie is nog niet volledig bekend.^[22]

Er bestaan verschillende theorieën over het werkingsmechanisme van neuromodulatie bij pijn, bijvoorbeeld uitgaand van de poort theorie (gate control-theory) en van de interactie met neurotransmitters door hun effect op het autonome zenuwstelsel.

Brouwer et al. 2017^[21] beschrijven dat conventionele SCS pijnstilling zou kunnen bewerkstelligen door de hoeveelheid intracellulaire gabapentine (GABA) te verminderen en de hoeveelheid extracellulaire GABA in de achterhoorn te verhogen en dit zou gecorreleerd zijn met vermindering van pijn. Verder zou door SCS de secretie van de neurotransmitter glutamaat verminderen. Bij non-responders op SCS is het effect van SCS op GABA afgifte veel minder dan bij de SCS responder. Met andere woorden: de concentratie extracellulaire GABA wordt niet verhoogd bij de non-responder. Deze bevindingen versterken de theorie dat SCS een belangrijke invloed heeft op de regulatie van de GABA-afgifte in de achterhoorn.

Bovenstaande is in lijn met de *gate control theory*. Deze theorie stelt dat informatie als gevolg van nociceptieve prikkeling verandert wanneer deze van perifere zenuwvezels in de achterhoorn wordt overgedragen naar zenuwvezels in het

²⁴ Ook over de manier van stimuleren (over de dag; intensiteit etc) zijn er verschillende mogelijkheden. Zo kunnen patiënten zelf de stimulator bedienen (aan en uit zetten; intensiteit verhogen of verlagen binnen door de specialist ingestelde marges), of wordt bijv. gestimuleerd op vaste momenten op een dag (in studieverband, zie literatuur)

²⁵ Bij burst stimulatie wordt steeds een salvo van enkele pulsen, gevolgd door een korte pauze, gegeven.

²⁶ Brief NVA 30 april 2019.

ruggenmerg. De achterhoorn zou hierbij functioneren als een 'poort'. Door een open poort wordt informatie doorgeleid naar de hersenen. Door een (gedeeltelijk) gesloten poort wordt minder of geen informatie doorgeleid. De instelling van de poort hangt af van de balans in activiteit tussen dikke en dunne opstijgende en afdalende zenuwvezels van en naar hogere centra. Door dikke opstijgende (A- β) vezels te stimuleren (bijvoorbeeld door te wrijven over het pijnlijke lichaamsdeel) worden pijnsignalen in de achterhoorn gedempt waardoor minder pijnsignalen naar de hersenen worden geleid. Ook informatie vanuit hogere centra heeft invloed op de poort. Zo kan angst ertoe leiden dat pijnsignalen gemakkelijker worden doorgegeven, terwijl troost, geruststelling en afleiding het tegengestelde effect hebben (Zorgstandaard chronische pijn). SCS zou de balans in activiteit tussen dikke en dunne opstijgende en afdalende zenuwvezels beïnvloeden. Recente studies met functionele MRI tijdens SCS en andere stimuli laten activering van specifieke regio's in de hersenen zien tijdens toepassing van deze stimuli. Verder zou in geval van ischemische pijn, pijnstilling ook verband lijken te houden met herstel van microcirculatoire doorbloeding.^[23]

Typisch aangrijpingspunt voor stimulatie is meerdere wervelniveaus hoger dan de spinale zenuwen van het betreffende dermatoom of dermatomen waar de pijn wordt ervaren. Conventionele SCS geeft paresthesiën: een gevoel van gevoelloosheid en/of tintelingen. Om effectief te zijn moet bij SCS de paresthesie overeenkomen met het gebied van de pijn. Dit wordt 'gebied van concordante paresthesie' genoemd. Zelfs wanneer paresthesie-superpositie wordt bereikt, veroorzaakt dit echter niet noodzakelijkerwijs pijnverlichting. Bij de meer recent toegepaste stimulatieparameters (burst en hoge frequentie / HF10 stimulatie) voelt de patiënt geen paresthesiën.

3.4.2 *Dorsal Root Ganglion Stimulation*

Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRGS) is relatief nieuw. Het beoogde aangrijpingspunt is het 'dorsal root ganglion', de zenuwknoop behorend bij de achterwortel van het ruggenmerg.

Evenals bij SCS wordt bij DRGS een elektrische pulsgenerator in het lichaam geïmplanteerd die onderhuids verbonden is met elektroden. De DRG-lead wordt via een midline ingebrachte naald in de laterale epidurale ruimte geplaatst. Het dorsal root ganglion wordt omgeven door een epidurale manchet. De lead wordt gepositioneerd op de plaats waar de zenuwwortel door het foramen gaat. Ook bij DRGS vindt voorafgaand aan definitieve implantatie een periode van proefstimulatie plaats.

3.4.3 *Intrathecal Drug Delivery*

Bij Intrathecal Drug Delivery (ITDD, IDD, ook Continuous Intrathecal Drug Delivery (CIDD), Spinally Administered Narcotics (SAN), Intrathecal Analgesic Delivery Pump (IADP) of Drug Administration System genoemd) wordt pijnstillende medicatie toegediend nabij het ruggenmerg. De medicatie wordt vanuit een pomp via een katheter in het ruggenmergkanaal toegediend. In tegenstelling tot SCS, waarbij de electrode buiten de dura blijft, wordt bij ITDD de katheter door de dura heen geplaatst zodat de medicatie in het hersen-/ ruggenmergsvocht (de liquor) terechtkomt (intrathecally oftewel binnen het ruggenmergvlies).

3.4.4 *Mogelijke bijwerkingen / complicaties en nadelen*

Neuromodulatie betreft een invasieve procedure. Aangezien er bij neuromodulatie lichaamsvreemd materiaal in het lichaam wordt geïmplanteerd en de toepassing van neuromodulatie in principe jarenlang tot levenslang is, verdienen de mogelijke bijwerkingen en complicaties extra aandacht. Volgens de literatuur zijn ernstige bijwerkingen zeldzaam, maar kunnen deze wel optreden.

Een eenduidige indeling van bijwerkingen en complicaties is in de literatuur niet gevonden. Om een overzicht te geven kunnen bijwerkingen / complicaties ingedeeld worden naar aard, respectievelijk naar ernst.

Naar aard:

- Procedure gerelateerde complicaties: tijdens/na operatie. Voorbeelden zijn: doorprikken van de dura met als gevolg liquorlekkage en postpunctie-hoofdpijn; bloeding (subcutaan danwel epiduraal hematoom); infectie.
- Apparaat / stimulatie gerelateerde complicaties, bijvoorbeeld technische problemen van het systeem, niet optimale locatie van de elektrode of beperkte levensduur van de batterij. Daarnaast kunnen onderdelen (elektrodes, stimulator) verschuiven, losraken of kapot gaan.
- Stimulatie gerelateerde complicaties zoals hinderlijke tintelingen.
- Combinatie van procedure-, apparaat- en/of stimulatie gerelateerde complicaties.
- Ook kan een infectie op langere termijn ontstaan t.g.v. de aanwezigheid lichaamsvreemd materiaal.

Naar ernst:

- Mild: voorbijgaand, met eenvoudige therapie te herstellen; weinig impact.
- Matig ernstig: waarvoor heropname of heroperatie nodig; weinig impact,
- Ernstig: waarvoor heropname of heroperatie nodig; veel impact.
- Zeer ernstig: gevaarlijk / levensbedreigend.
- De volgende bijwerkingen kunnen variëren in ernst (mild, ernstig danwel zeer ernstig): infectie, hematomen (subcutaan of epiduraal), liquorlekkage, allergische reactie. Ernstige complicaties zijn o.a. intrathecale bloeding, neurologische uitval (waaronder verlamming) en levensbedreigende infectie.

Het Belgische federale kenniscentrum KCE ^[11]noemt verder in hun rapport een aantal nadelen van neuromodulatie, waaronder:

- Het geneest de onderliggende aandoening/oorzaak niet.
- Het is duurder dan conventionele medische behandeling.
- Het is doorgaans geen op zichzelf staande therapie. Het vereist regelmatige follow-upcontroles.
- Vanwege interactie of onverenigbaarheid zijn er relatieve en absolute contra-indicaties voor / bij SCS ten aanzien van verschillende andere behandelingen en diagnostiek, waaronder neuraxiale blokkade (inclusief epidurale anesthesie), diathermie, pacemakers en MRI-onderzoek (al zijn meer recente systemen wel verenigbaar hiermee). Indien toch toegepast kan dit resulteren in onverwachte veranderingen in stimulatie, uitval van apparatuur en/of ernstig letsel bij de patiënt of zelfs overlijden.

Verder zouden extreme activiteiten of herhalende bewegingen mogelijk schade kunnen toebrengen aan de neurostimulator of geleidingsdraden en het neuromodulatiesysteem kan deze dagelijkse activiteiten dus beperken.^[17]

3.4.5 *Positionering en claim neuromodulatie ten opzichte van standaardbehandeling en/of shambehandeling*

Op dit moment wordt neuromodulatie gezien als een 'einde van de lijn' behandeling en toegepast bij patiënten met ernstige chronische pijn voor wie er geen andere behandelopties zijn. In de bijeenkomst van 12 maart 2018 werd door enkele aanwezigen aangegeven dat de behandeling ook eerder in het ziekteproces toegepast zou kunnen of moeten worden.

Neuromodulatie neemt de oorzaak van de pijn niet weg, maar zou de ervaren pijn

verlichten.

3.5 Beschrijving in richtlijnen

Zorgstandaard Chronische pijn

In de Zorgstandaard Chronische pijn wordt neurostimulatie niet expliciet in de vier stappen van behandeling van chronische pijn genoemd.

Wel wordt spinale neuromodulatie genoemd als interventionele behandeling onder 'pijnverlichting', waarbij de indicatie voor interventionele pijnbehandelingen wordt gesteld op basis van een uitgebreide pijnanamnese en gericht lichamelijk onderzoek waarbij specifiek aandacht besteed dient te worden aan radicaire, neuropathische en viscerale of somatische, gerefereerde uitstralingspatronen en kenmerken. Omdat het effect van interventionele pijnbehandelingen bij chronische pijn vaak van tijdelijke aard is, dienen deze behandelingen altijd te worden uitgevoerd in een multidisciplinaire NVA-gecertificeerde pijnkliniek zodat er samenhang is met een multidimensionaal (biopsychosociaal) behandelplan dat past bij het Individueel Zorgplan.

Nederlandse en internationale richtlijnen

In de Richtlijndatabase van de Federatie Medisch Specialisten^[24] zijn multidisciplinaire richtlijnen opgenomen over CRPS 1^[15], PDN^[25] en perifeer arterieel vaatlijden^[26]. FBSS wordt genoemd in de Richtlijn Wervelkolomgerelateerde pijnklachten van de lage rug^[27].

Multidisciplinaire richtlijnen over FNSS, PHN, perifeer zenuwletsel en angina pectoris ontbreken in de Richtlijndatabase.

De website van de NVVC bevat een verwijzing naar de richtlijn over angina pectoris van de European Society of Cardiology (2013).^[28]

In de hierboven genoemde richtlijnen wordt ruggenmergstimulatie genoemd als mogelijke optie bij FBSS (indien beenpijn op de voorgrond staat en conservatieve therapie onvoldoende effect geeft), CRPS 1 (bij nauwkeurig geselecteerde patiënten en niet indien er allodynie is), PDN (bij patiënten met ernstige PDN bij wie conservatieve therapie heeft gefaald) en refractaire AP; neuromodulatie is niet opgenomen in de Richtlijn Perifeer arterieel vaatlijden.

Op de website van de NVA zijn richtlijnen gepubliceerd over interventionele pijnbehandelingen. Deze betreffen onder meer neuromodulatie bij FBSS, CRPS, PDN, PHN, traumatisch plexusletsel, chronische ischemische pijn van de extremiteiten en refractaire angina pectoris. SCS wordt bij deze indicaties aanbevolen, waarbij de aanbevelingen variëren van zeer zwak (PHN), zwak (FBSS, traumatische plexuslesie, angina pectoris), matig (CRPS, PDN) tot sterk (chronische ischemische pijn in de extremiteiten). Deze richtlijnen zijn voorzover bekend nog niet geautoriseerd^[29] en zijn een update van de in 2012 verschenen richtlijnen van de NVA, Sectie Pijn- en Palliatieve geneeskunde, en de Vlaamse Anesthesiologische Vereniging voor Pijnbestrijding (VAVP)^[30].

Voor de richtlijnen met betrekking tot de specifieke aandoeningen verwijzen we naar de hoofdstukken over de betreffende aandoeningen.

Een overzicht van de Nederlandse en internationale richtlijnen en samenvatting van de aanbevelingen is opgenomen in de eerste bijlage 2.

4 Methode systematisch literatuuronderzoek

4.1 Opstellen PICOT en onderzoeksprofiel

De centrale vraag is: voldoet neuromodulatie bij chronische pijn aan het in de Zorgverzekeringswet gestelde criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'?

Bij het beantwoorden van deze vraag gaan wij uit van de PICOTs, die voor dit standpunt geconsulteerd en afgestemd zijn met alle relevante stakeholders.

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = bestaande interventie (controle-interventie);
- Outcome = de cruciale uitkomsten;
- Time = de minimale behandel en/of follow-up periode per uitkomst.

Daarnaast is van belang:

- De klinische relevantie grens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- Het passend onderzoeksprofiel.

4.2 Passend onderzoeksprofiel

De optimale studieopzet is een gerandomiseerde gecontroleerde trial van voldoende omvang en kwaliteit waarin neuromodulatie wordt vergeleken met sham- of placebobehandeling.²⁷

In geval van neurostimulatie worden bij de patiënten in de interventiegroep en in de controlegroep elektrode(s) en stimulator geïmplanteerd, maar wordt er bij de controlegroep niet of niet-effectief gestimuleerd.^{28 29}

In deze beoordeling worden, naast sham-gecontroleerde studies, ook studies meegenomen waarin neuromodulatie wordt vergeleken met optimale (para) medische behandeling. Door verschillen in uitvoering van de behandeling is in het laatste geval blinding van de patiënt en behandelaar niet altijd mogelijk; waar dit wel mogelijk is, is er minder kans op overschatting van het effect. Uitkomsten worden bij voorkeur beoordeeld door een geblindeerde effectbeoordelaar; bij uitkomstmaten die door de patiënt zelf beoordeeld worden (zoals pijn) is dit niet mogelijk.

Indien voor één of meerdere uitkomstmaten geen RCT's beschikbaar zijn worden observationele studies meegenomen (vergelijkende studies, case series, retrospectieve studies). Voor het beoordelen van de bijwerkingen/complicaties

²⁷ In de gevonden studies werden de termen 'sham' en 'placebo' gebruikt met eenzelfde betekenis.

²⁸ In de beoordeelde studies bleken verschillende manieren van sham stimulatie / placebo gebruikt te zijn, waaronder stimuleren met zeer lage stroomsterkte^[31]; in het geheel niet stimuleren^[32, 33]; niet stimuleren en wel uitputten van de batterij om sham-stimulatie te laten lijken op de daadwerkelijke stimulatie^[34]. Een meer uitgebreide beschrijving van 'sham stimulatie' staat bij de kenmerken van deze studies in de betreffende hoofdstukken.

²⁹ De NVA geeft in de reactie op consultatie dd 30-4-2019 aan dat tot 2016 (geblindeerde) studies waarin neuromodulatie wordt vergeleken met sham stimulatie niet mogelijk waren, omdat zenuwstimulatie tot 2016 altijd paresthesieën gaf. Om die reden werd vóór 2016 vaak gekozen voor laag frequente, tonische stimulatie, die weinig tot geen effect had op de uitkomst en daarmee een betere vergelijking mogelijk maakte. Ook geeft de NVA aan dat studies met sham stimulatie / zonder neurostimulator als comparator niet door de FDA geaccepteerd worden en dat medisch ethische commissies het uitvoeren van sham studies met een langdurige sham tak niet goedkeuren.

worden eveneens observationele studies geraadpleegd.

Beoordeling effectiviteit

Aangezien neuromodulatie in tegenstelling tot de gebruikelijke optimale (para) medische behandeling invasief is, moet bij neuromodulatie sprake zijn van meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling.

4.3 Zoeken en selecteren van de evidence

In juni 2018 is een zoekactie uitgevoerd naar gepubliceerde studies en systematische reviews voor de verschillende PICOTs. De zoekactie en doorzochte databases zijn weergegeven in de bijlagen bij de betreffende hoofdstukken. Daarnaast is gezocht naar richtlijnen, standpunten van andere organisaties en naar lopende klinische studies. Deze zijn weergegeven in bijlage 2 en 4.

4.4 Samenvatten van de evidence

Indien de studies voldoende klinisch en methodologisch homogeen waren zijn de resultaten gepoold in een meta-analyse. De statistische heterogeniteit is beoordeeld aan de hand van de overlap van de betrouwbaarheidsintervallen, de Chi² toets en I² waarde. Bij substantiële heterogeniteit (I² >50%) is gekozen voor een random-effects-model in plaats van een fixed-effects-model.

4.5 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence

Risico op bias

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. RCT's zijn beoordeeld met de Cochrane Risk of bias tool, observationele studies met 'the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tool'.

Grade methode

De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Per uitkomst is een gradering van de kwaliteit van de evidence toegekend: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn. Hoe hoger de kwaliteit van de evidence, hoe meer zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect. Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCT's als hoge kwaliteit, evidence van observationele studies (cohortstudies, patiënt controle onderzoeken, patiëntenseries) start als lage kwaliteit door gebrek aan randomisatie. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistente, niet precieze resultaten, indirectheid van het bewijs en publicatie bias leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit. Voor observationele studies zonder beperkingen in opzet en uitvoering van de studie kunnen een sterk effect, een dosis-respons relatie en overwegingen over de richting van vertekening van de resultaten leiden tot opwaardering. Voor een uitgebreide beschrijving van deze methode verwijzen wij naar het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015).^[1]

4.6 Leeswijzer

De volgende hoofdstukken betreffen de beoordelingen per indicatie.

In ieder hoofdstuk beschrijven we per indicatie de volgende onderdelen:

- PICOT
- Uitkomstmaten, meetinstrumenten, klinische relevantiegrenzen
- Resultaten van de literatuursearch
- Kenmerken van de geselecteerde studies
- Effecten van de interventie
- Beschrijving bestaande standpunten, richtlijnen, lopende studies
- Overwegingen t.a.v. de beoordeling
- Conclusie.

5 Failed back surgery syndroom en 'Failed neck surgery syndroom'

Failed back surgery syndroom (FBSS) is een verzamelnaam voor een aantal aandoeningen en wordt meestal gedefinieerd als persisterende pijnklachten na één of meerdere lumbosacrale rugoperaties.^{30,31} FBSS wordt gekenmerkt door aanhoudende rugpijn al dan niet uitstralend naar het been (volgens radiculair patroon). De pijn kan een mengvorm zijn van neuropathische en nociceptieve pijn.^[11]

In de huidige richtlijnen en literatuur is geen exacte omschrijving of definitie van FNSS te vinden.³² Analoog aan FBSS is er bij FNSS sprake van één of meerdere voorafgaande nekoperatie(s) en persisterende pijn. Bij chronische pijn na een nekoperatie (cervicale operatie) moet onderscheid gemaakt worden tussen beschadiging / compressie van het ruggenmerg (myelum) en beschadiging / compressie van de cervicale wortel (welke radiculaire pijn geeft). Myelumcompressie vormt een contra-indicatie voor neurostimulatie; bij wortelcompressie kan SCS een behandeloptie zijn.

Diagnostiek van FBSS en FNSS bestaat in ieder geval uit grondig lichamelijk onderzoek en het opnemen van de anamnese door een wervelkolomchirurg aangevuld met beeldvormend onderzoek. Neurologische evaluatie is belangrijk om eventuele neurologische uitval te objectiveren, om andere oorzaken van de pijn uit te sluiten en, bij FNSS, om het onderscheid tussen myelum- en radiculaire problematiek te objectiveren.^[27]

De centrale vragen zijn:

Voldoen respectievelijk spinal cord stimulation (SCS) en dorsal root ganglion stimulation (DRGS), als behandeling van chronische pijn door Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) en door 'Failed neck surgery syndroom' (FNSS) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

Voldoet Intrathecal Drug Delivery (ITDD) als behandeling van chronische pijn door Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

Bij het beantwoorden van deze vraag gaan wij uit van de volgende PICOT:

Tabel 1: PICOT

P = patient	A. Volwassen patiënten met Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) of 'Failed Neck Surgery Syndrome' (FNSS), zich uitend in persisterende been- respectievelijk armpijn volgens radiculair patroon (radiculaire pijn), ondanks optimale medische en paramedische behandeling.* De VAS en/of NRS pijnscore is ≥ 5 . ^[35]
-------------	---

³⁰ Voorbeelden van operaties die kunnen leiden tot FBSS zijn lumbale laminectomie (verwijderen van een wervelboog) en een operatie vanwege een hernia nuclei pulposi.

³¹ In het KCE rapport komt naar voren dat FBSS aanhoudende pijn na een anatomisch geslaagde chirurgische ingreep kan betreffen, echter ook wordt aangegeven dat er aanwijzingen zijn dat de indicatiestelling voor rugchirurgie niet altijd terecht was.

³² Omdat bij deze aandoening sprake is van een nekoperatie in de voorgeschiedenis, ligt het in de rede dat vanuit de betrokken specialismen (orthopedie, neurologie, neurochirurgie) consensus is, of in ieder geval meer bekend is over de verschillende aspecten van deze aandoening. Voorzover ons bekend komt 'failed neck surgery syndrome' als los staande aandoening c.q. syndroom niet voor in richtlijnen en publicaties (behoudens in studies naar SCS) van genoemde specialismen (o.a. richtlijndatabase.nl en PubMed, geraadpleegd augustus 2019)

	<p>B. Volwassen patiënten met Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) of 'Failed Neck Surgery Syndrome' (FNSS), zich uitend in persisterende rug- respectievelijk nekpijn, ondanks optimale medische en paramedische behandeling.* De VAS en/of NRS pijnscore is ≥ 5.</p> <p>* Optimale (para)medische behandeling bestaat uit een stepped-care aanpak; zie voor de beschrijving van deze stappen o.a. de NHG-standaard pijn of de Zorgstandaard Chronische pijn.^[12, 10]</p> <p>NB Behandeling hoeft niet noodzakelijkerwijs tijdens de studie gestaakt te worden.</p>
I = intervention	<p>Eén van de volgende interventies:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spinal Cord Stimulation (SCS) (toegepast bij FBSS en 'FNSS') 2. Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRGS) (toegepast bij FBSS en 'FNSS') 3. Intrathecal Drug Delivery (ITDD) (toegepast bij FBSS)
C = comparator	Sham stimulatie, optimale (para)medische behandeling
O = outcome	<p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pijn - Responders op pijn - Functioneren - Bijwerkingen/complicaties. <p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kwaliteit van leven - Globaal ervaren effectscore (Global Perceived Effect) / Patient's Global Impression of Change - Medicatiegebruik
T = time	<p>Effectiviteit: 1 jaar</p> <p>Veiligheid: korte en lange termijn complicaties (tenminste meerdere jaren (voorkeur 5 jaar))</p> <p>Wanneer de effectbeoordeling door de patiënt zelf gedaan moet worden (zoals bij de uitkomst 'pijn') is er kans op initiële overschatting van het effect. Daarnaast zijn er aanwijzingen in de literatuur dat de positieve effecten in de loop van de tijd ook kunnen afnemen.</p> <p>Om de effectiviteit van neuromodulatie te meten is ons inziens een follow-up periode van 1 jaar noodzakelijk.</p> <p>Op grond van het feit dat het om een chronische aandoening gaat en dat bij neuromodulatie 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 (bij voorkeur 5 jaar).</p>

Tabel 2: Meetinstrumenten & Klinische relevantiegrenzen (tussen groepen)

Cruciale uitkomsten	Meetmethode/instrumenten	Klinische relevantie grens
Pijn	Visual Analogue Scale (VAS)	MIC 2* punten of 30% afname
	Numeric Rating Scale (NRS)	MIC*2 punten of 30% afname
	Pain Severity Index (subschaal van de Brief Pain Inventory)	Standardized mean difference (SMD) van 0,5
	Patient Reported Pain Relief (PRPR)	30% verbetering
	Percentage responders	Relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25.
Functioneren	Pain Interference Index (subschaal	Standardized mean difference

	van de Brief Pain Inventory)	(SMD) van 0,5
	SF-36	Standardized mean difference (SMD) van 0,5
	Oswestry Disability Index (ODI)	een verschil van 10 punten of Standardized mean difference (SMD) van 0,5
	Pain Disability Index (PDI)	Standardized mean difference (SMD) van 0,5

* Minimal important change

Toelichting op de klinisch relevantiegrenzen en meetinstrumenten

Voor de uitkomstmaten waar geen wetenschappelijke literatuur voorhanden is ter onderbouwing van klinische relevantiegrenzen hanteren we de door GRADE voorgestelde default waarden die overeenkomen met een matig effect. Voor continue uitkomstmaten is dit een standardized mean difference (SMD) van 0,5; voor dichotome uitkomstmaten is dit een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25.

Pijn

Voor pijnbeleving worden de volgende meetinstrumenten gebruikt:

- De Numeric Rating Scale (NRS) is een meetschaal, bestaande uit 11 punten van 0–10. Daarbij betekent 0 geen enkele pijn en 10 de ergst voorstelbare pijn. Aan de linkerkant staat de minimumscore, aan de rechter kant staat de maximumscore. De patiënt moet het getal omcirkelen dat het best de ernst van zijn/haar pijn weergeeft in de afgelopen periode.
- Visual Analogue Scale (VAS) is een meetschaal, bestaande uit een horizontale of verticale lijn van doorgaans 100 mm (10 cm) lengte. Aan de linker of onderkant staat de minimumscore, aan de rechter of bovenkant staat de maximumscore. De patiënt moet loodrecht op de lijn aanstrepen in welke mate hij of zij pijn ervaart, waarbij 0 geen pijn is en 100 mm (10 cm) de ergst denkbare pijn. Het aantal millimeter tussen de door de patiënt aangegeven streep en de minimumscore is de score op de VAS.
- Met behulp van de Patient Reported Percentage of Pain (PRPR) schaal wordt de pijnverlichting weergegeven als percentage van de pijn score.

Voor pijn beoordeeld met de NRS of VAS gaan we uit van een minimal important change (MIC) van 2 punten. Dit is in lijn met Ostelo (2008)^[36] waarin beschreven wordt dat lagere MIC waarden gebruikt moeten worden bij minder belastende non-invasieve interventies, terwijl een hogere MIC meer geschikt is voor risicovolle behandelingen. Aangezien neuromodulatie tot de laatste categorie behoort is de MIC op 2 punten of 30% verbetering gehanteerd³³.

Functioneren

Voor het beoordelen van fysiek functioneren hanteren we de Oswestry Disability Index (ODI) en subschaal fysiek functioneren van de SF-36.

- De Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (OLBPDQ) of Oswestry Disability Index (ODI) is een gevalideerd meetinstrument om de mate van functionele beperkingen door pijn bij patiënten met lage rugklachten te kwantificeren. De vragenlijst bevat 10 items over het algemeen dagelijks functioneren van een patiënt. De totaalscore varieert van 0 (geen invaliditeit) tot 100 (maximale invaliditeit). Een verschil van 10 punten wordt beschouwd als klinisch relevant^[36].
- De SF-36 is een meetinstrument voor 'kwaliteit van leven' waarbij door middel van een vragenlijst ervaren gezondheid en gezondheid-gerelateerde kwaliteit

³³ Patiënten die voor neuromodulatie in aanmerking komen hebben een hoge VAS score. 30% verbetering betekent bij een VAS op baseline van > 6 een verbetering van > 2 punten.

van leven gemeten wordt. Het instrument bevat schalen voor fysiek functioneren, sociaal functioneren, rolbeperkingen door fysieke of emotionele problemen, mentale gezondheid, energie, pijn en algemene gezondheidsbeleving. Een hoge score (0-100) komt overeen met een betere ervaren gezondheidstoestand. Voor deze beoordeling zijn met name de fysieke componenten relevant, zoals gemeten in de subschaal 'fysiek functioneren'.

- De Pain Disability Index (PDI), een korte vragenlijst over de invloed van pijnklachten op iemands leven.^[37] Het instrument meet iemands beperkingen in het uitvoeren van allerlei dagelijkse activiteiten die men normaliter zou willen doen. De vragenlijst bestaat uit zeven items die elk een deelgebied vertegenwoordigen.³⁴ Per item wordt gescoord op een 11-puntsschaal: 0 betekent geen beperkingen en 10 volledig beperkt. De scores op de afzonderlijke items worden bij elkaar opgeteld; de range van de totaalscore is 0-70, waarbij een hoge score overeenkomt met veel beperkingen bij het uitvoeren van dagelijkse activiteiten.

5.1

Resultaten zoekactie

De zoekstrategie resulteerde in 520 referenties over FBSS; vier van deze studies voldeden aan de inclusiecriteria (4 RCT's), verder waren er negen niet-vergelijkende studies die aan de P, I en de O voldeden.

In de RCT's werd onderscheid gemaakt tussen uitstralende pijn (PICOT A) en persisterende rugpijn (PICOT B).

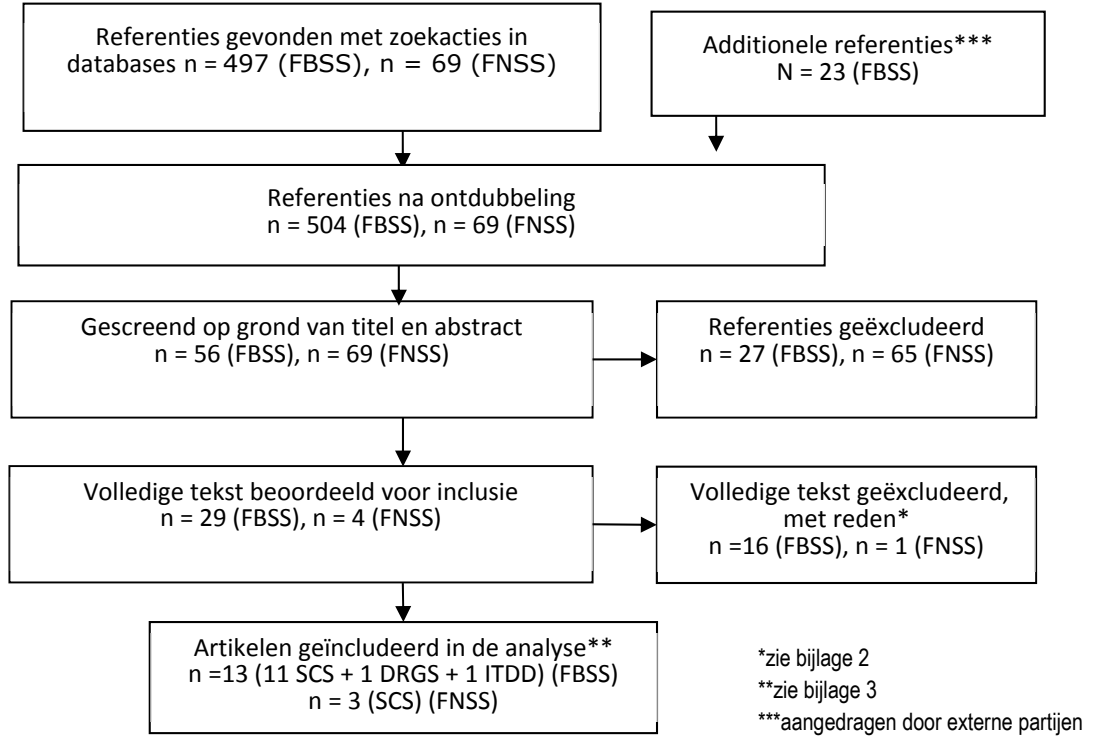
De zoekactie resulteerde in 69 referenties over 'FNSS'. Er zijn geen vergelijkende studies gevonden. Er waren drie niet-vergelijkende studies die aan de P, I en O voldeden.

In geen van de studies wordt onderscheid gemaakt tussen uitstralende pijn volgens radiculair patroon (PICOT A) of persisterend nekpijn (PICOT B).

De studies die zijn geëxcludeerd na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 2.

³⁴ De deelgebieden zijn: familiale/huishoudelijke verantwoordelijkheden, recreatie, sociale activiteiten, beroep, seksuele activiteiten, zelfverzorging en basale levensbehoeften.

Figuur 1 Flowchart inclusie studies



Van een externe partij kregen wij 22 referenties aangereikt. Zestien van deze referenties waren ook bij onze search naar boven gekomen, de overige zes sloten niet aan bij de PICOT. Gedurende het beoordelingstraject is een relevante RCT gepubliceerd die eveneens is meegenomen in deze beoordeling.

Omdat in de studies over FBSS onderscheid gemaakt wordt passend bij PICOT A respectievelijk PICOT B, maar dit onderscheid niet duidelijk is in de studies over FNSS, zijn de beschrijvingen en resultaten in de volgende paragrafen als volgt weergegeven:

- PICOT A (FBSS)
- PICOT B (FBSS)
- PICOT A en B (FNSS)

5.2 PICOT A (FBSS)

Patiënten: Volwassen patiënten met Failed Back Surgery Syndrome (FBSS), zich uitend in persisterende beenpijn volgens radiculair patroon, ondanks optimale medische en paramedische behandeling.

5.2.1 Kenmerken geïnccludeerde studies spinal cord stimulation (PICOT A, FBSS)

Voor het beoordelen van het effect van SCS op de uitkomsten pijn en functioneren bij patiënten met overwegend radiculare beenpijn zijn twee RCT's opgenomen. De PROCESS-trial waarover vier publicaties zijn verschenen^[38-40] ^[41] en Morozov (2015)^[42].

De systematische review van Bala 2008^[43] wordt niet gebruikt voor het beschrijven van de uitkomsten pijn en functioneren. Dit omdat deze SR de studie van Kumar 2007^[38] includeert en deze studie als zelfstandige studie opgenomen is in deze beoordeling. Ook includeert Bala 2008^[43] de studie van North 2005 (deze studie is

geëxcludeerd vanwege verkeerde vergelijkende behandeling). Bala 2008^[43] wordt wel opgenomen in deze beoordeling voor het beschrijven van de complicaties van SCS.

Voor het beoordelen van de complicaties van SCS is geen onderscheid gemaakt tussen PICOT A en PICOT B. Hiervoor zijn de twee bovengenoemde RCT's opgenomen, één systematische review (Bala 2008) en zes case series^[44-46] [47-49].

Bijlage 3 geeft een gedetailleerd overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies.

Kenmerken RCT's

PROCESS-trial (Kumar 2007, Kumar 2008, Manca 2008, Eldabe 2009)

Kumar 2007

De internationale PROCESS-trial is een multicenter gerandomiseerde studie (n = 100) met als doel het bepalen van de effectiviteit van Spinal Cord Stimulation (SCS) in aanvulling op optimale medische behandeling bij patiënten met Failed Back Surgery Syndrome (FBSS). Patiënten hebben overwegend radiculaire beenpijn. Patiënten werden in deze studie gerandomiseerd voor SCS en conventionele medische behandeling (CMM) (n=52) of CMM alleen (n=48).

De patiënten van de SCS groep ondergingen eerst een proefplaatsing. Alleen bij patiënten die tijdens de proefplaatsing 80% overlap van hun pijn met de door stimulatie veroorzaakte paresthesieën ervaarden en een vermindering van 50% van de beenpijn werd een SCS geïmplant. De duur van de proefplaatsing is niet omschreven. Negen patiënten kwamen niet in aanmerking voor definitieve plaatsing, waarvan vijf hebben aangedrongen op plaatsing van een stimulator en die ook kregen. De onderzoekers hebben aangetoond dat inclusie van deze vijf patiënten de uitkomst van de groep niet heeft beïnvloed. Nadat een klein aantal patiënten zich teruggetrokken had bestond de SCS groep uit 50 patiënten en de CMM groep uit 44 patiënten.

Primaire uitkomst van dit onderzoek was: vermindering van de pijn in het been met tenminste 50%, gemeten met de Visueel Analoge Schaal (VAS). Secundaire uitkomsten zijn: vermindering beenpijn ($\geq 30\%$ en $\geq 80\%$), gemiddelde rugpijn en gemiddelde beenpijn, kwaliteit van leven (Short-Form 36), functioneren (Oswestry disability index), medicatiegebruik, andere niet medicamenteuze therapieën (revalidatie, psychotherapie, acupunctuur, massage, TENS) en patiënttevredenheid. Door de SCS veroorzaakte complicaties en andere ongewenste uitkomsten zijn gerapporteerd.

Bij aanvang van de studie was de gemiddelde VAS-score (schaal 0-100) voor rugpijn 54.5 (SD 24.3) in de SCS groep en 44.8 (23.2) in de CMM groep. Deze uitgangssituatie is significant verschillend. De auteurs hebben in de analyse voor deze verschillen gecorrigeerd. Voor beenpijn was de gemiddelde VAS-score bij aanvang studie 76.0 (13.0) in de SCS groep en 73.4 (14.0) in de CMM groep. Follow-up duur was zes maanden. Na zes maanden konden patiënten op eigen verzoek overstappen naar de andere groep. Uit de SCS groep stapten vijf patiënten over naar de CMM groep en 32 patiënten uit de CMM groep stapten over naar de SCS groep.

De studie is gesponsord door Medtronic Inc. Twee van de auteurs zijn werkzaam als consultant van Medtronic.

Kumar 2008^[39] beschrijft de uitkomsten van de 42 patiënten uit de SCS-groep die na 24 maanden nog stimulaties ontvangen.

Manca 2008^[40] beschrijft de aan de gezondheid gerelateerde kwaliteit-van-leven en de kosten van de behandelingen. Kwaliteit-van-leven wordt gemeten met de EQ-5D.

Een hogere score betekent betere kwaliteit-van-leven. Bij aanvang van de studie was de gemiddelde EQ-5D score in de SCS +CMM groep 0.13 (SD 0.30). In de CMM groep was de gemiddelde aanvangsscore 0.18 (SD 0.31).

Eldabe 2009^[41] beschrijft gedetailleerd de scores van pijn en kwaliteit van leven.

Morozov 2015

De Russische studie Morozov 2015^[42] is een single-centre RCT. FBSS-patiënten met overwegend radiculare beenpijn, VAS \geq 50mm werden geïncludeerd. De interventiegroep (n=45) werd behandeld met SCS (stimulatieparameters zijn niet beschreven). Tijdens de proefplaatsing hadden vijf patiënten onvoldoende of geen effect van de behandeling, uiteindelijk werd bij 40 patiënten de definitieve stimulator geplaatst. De vergelijkende behandeling (n=35) bestond uit medicatie, therapeutische bloks, epidurale injecties met steroïden, fysiotherapie en psychotherapie.

Onderzoekers schrijven dat de samenstelling van de groepen door randomisatie tot stand is gekomen, de wijze van randomisatie is niet beschreven.

Bij aanvang van de studie was de mediane pijnscore (VAS) en de interkwartielrange (25%;75%) in de interventiegroep 7.9(10,0;5,0), in de controlegroep 8.0 (10,0;5,0).

De studie is niet gefinancierd en er is geen sprake van belangenverstremming van de onderzoekers.

Kenmerken systematische review

Bala 2008

De Pools/Engelse Systematic Review van Bala (2008)^[43] evalueert de (kosten)effectiviteit van SCS voor de behandeling van chronische pijn bij patiënten met FBSS. De review includeert twee RCT's van gemiddelde kwaliteit, Kumar 2007^[38] (PROCESS trial) en North 2005^[50], één retrospectieve cohort studie en dertien case series van lage kwaliteit. Deze review werd gefinancierd door het College van Zorgverzekeringen (voormalig ZIN).

Primaire uitkomsten waren: de afname van pijn gemeten met de 'McGill Pain Questionnaire' of de VAS. Secundaire uitkomsten: Kwaliteit van leven, algemene dagelijkse levensverrichtingen, functionele status, depressie en bijwerkingen.

Kenmerken case series

Nissen 2018, Zucco 2014, Hayek 2015, Leveque 2001, Remacle 2017 en North 1991

Er zijn zes case series geïncludeerd. De studies variëren in aantal patiënten van 30-234, in totaal 549. Alle zes studies includeren patiënten met FBSS. De follow-up-duur liep uiteen van 1 jaar tot 10 jaar. In twee studies wordt gerapporteerd dat er sprake is van sponsoring.

Complicaties worden verschillend gerapporteerd.

5.2.2

Effecten Spinal cord stimulation (PICOT A, FBSS)

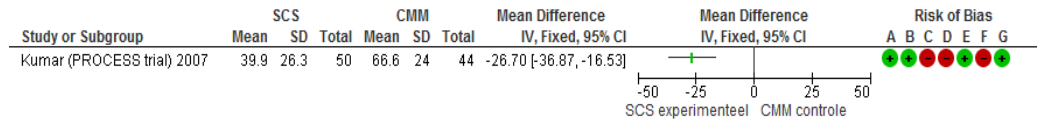
De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 3). De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 4.

De studies van Kumar 2007 en Morozov 2015 zijn vergelijkbaar wat betreft opzet, maar niet te poolen omdat Morozov 2015 de uitkomsten rapporteert als mediaan met interkwartiel range en Kumar als gemiddelden met standaarddeviaties. Kumar 2007 rapporteert de uitkomsten van rugpijn en beenpijn afzonderlijk, Morozov 2015 rapporteert één pijnscore.

Cruciale uitkomstmaten, Kumar 2007, Morozov 2015:

Beenpijn na 6 maanden

Het is waarschijnlijk dat SCS leidt tot een positief effect op de VAS-beenpijn 0-100 na 6 maanden (MD -26.70 [95% BI -36,87 tot -16.53])^[38] (Kumar 2007). De kwaliteit van het bewijs is middelmatig vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) (tabel 3).



Risk of bias legend

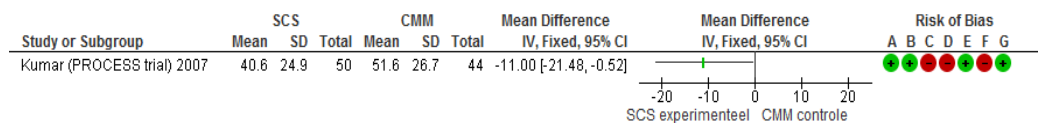
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 1. Beenpijn na 6 maanden

In de studie van Morozov 2015 is het mogelijk dat het effect van SCS leidt tot een afname van beenpijn. Bij aanvang van de studie was de mediane pijnscore (VAS) en de interkwartielrange (25%;75%) in de interventiegroep 7.9 (5,0; 10,0), in de controlegroep 8.0 (5,0; 10,0). De mediane pijnscore en de interkwartielrange was na 6 maanden behandeling 5,1 (2,0; 6,0) in de interventiegroep en 6.9 (5,0; 10,0) en de controlegroep (p=0.001). De kwaliteit van het bewijs is laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid.

Rugpijn na 6 maanden

Het is mogelijk dat SCS leidt tot een afname van rugpijn de VAS (0-100mm) na zes maanden. De groepen verschillen op de baseline (p=0.03). Wanneer we ondanks deze uitgangsverschillen de uitkomsten vergelijken zien we een verschil van gemiddeld -11 [95%BI -21.48 tot -0.52]. Het bewijs is van lage kwaliteit vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid (tabel 3).



Risk of bias legend

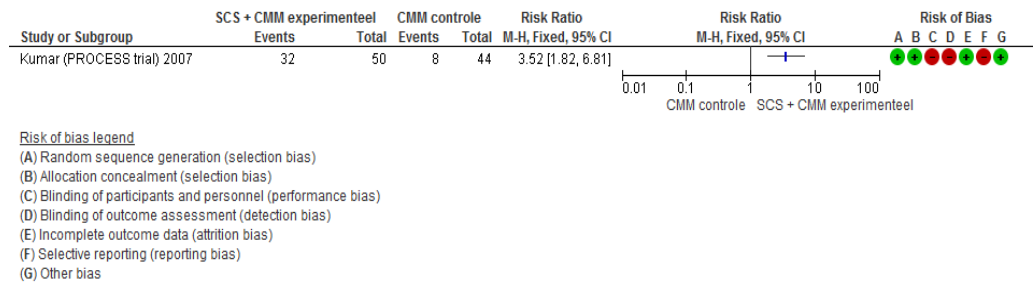
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 2. Rugpijn na zes maanden

Percentage responders ($\geq 30\%$ afname van de beenpijn) na zes maanden

De behandeling met SCS leidt na zes maanden waarschijnlijk tot een (aanzienlijk) hoger percentage patiënten dat tenminste 30% verbetering ervaart op de uitkomst beenpijn. In de interventiegroep was het percentage responders 64% en in de controlegroep 18% (RR 3.52 [95% BI 1.82 tot 6.81]). De kwaliteit van bewijs is middelmatig vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) (tabel 3).³⁵

³⁵ Morozov 2015: Na zes maanden had 80% van de patiënten uit de interventiegroep en 20% uit de controlegroep een afname van pijn > 50%.



Figuur 3. Percentage responders na zes maanden met tenminste 30%

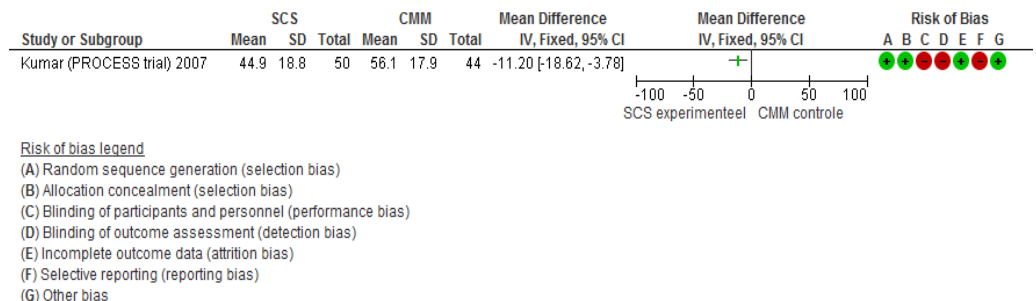
Beenpijn tot 24 maanden

De in de studie van Kumar³⁶ gerapporteerde uitkomsten over beenpijn na 24 maanden gaan alleen over de SCS + CMM groep, de uitkomsten van de controle groep ontbreken waardoor vergelijking niet mogelijk is. Het is mogelijk dat SCS leidt tot een afname van pijn na 24 maanden. Na één jaar heeft 69% (29/42 patiënten) een afname van de beenpijn met tenminste 30%. Na 2 jaar is dat gelijk gebleven. De kwaliteit van bewijs is laag.

Functioneren na zes maanden

Kumar 2007 (ODI)

Het effect van SCS na zes maanden op functioneren is zeer onzeker (ODI-score 11.2 punten lager [95%BI -18.62 tot -3.78]). Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias), indirectheid en onnauwkeurigheid (tabel 3).



Figuur 4. Oswestry disability index na zes maanden, SCS + CMM versus CMM

Fysiek functioneren (SF-36 subschaal fysiek functioneren) Kumar 2007

Het effect van SCS na zes maanden op functioneren is zeer onzeker (gemiddelde SF-36 score 16.30 punten hoger [95%BI 8.33 tot 24,27])³⁷. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias), indirectheid en onnauwkeurigheid (tabel 3).

³⁶ Na zes maanden konden patiënten overstappen naar de andere arm van de studie. In de SCS groep zijn na 24 maanden nog 42 patiënten van de oorspronkelijke groep aanwezig.

³⁷ SMD 0.8 [95%BI 0.38 tot 1.23]

Literatuur: Kumar 2007, Morozov 2015 voor de uitkomsten pijn en functioneren.
Daarnaast zijn Bala 2008, Kumar 2008, Nissen 2018, Zucco 2014, Hayek 2015, Leveque 2001, Remacle 2017 en North 1991 opgenomen voor het beoordelen van complicaties.

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS	CMM	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Beenpijn (follow up: 6 maanden; vastgesteld met: Visual Analogue Scale; Scale from: 0 tot 100)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{ab}	niet ernstig	niet ernstig ^c	niet ernstig ^d	niet gevonden	50	44	-	MD 26.7 lager (36.87 lager tot 16.53 lager)	⊕⊕ ⊕ ○ MIDDE LMATING	CRUCIAAL
Rugpijn (follow up: 6 maanden; vastgesteld met: Visual Analogue Scale; Scale from: 0 tot 100)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{ab}	niet ernstig	niet ernstig ^c	ernstig ^e	niet gevonden	50	44	-	MD 11 lager (21.48 lager tot 0.52 lager)	⊕⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAAL
Responder, 30% of meer vermindering van de beenpijn (follow up: gemiddeld 6 maanden; vastgesteld met: Visual Analogue Scale (0-100))												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{ab}	niet ernstig	niet ernstig ^c	niet ernstig	niet gevonden	32/50 (64.0%)	8/44 (18.2%)	RR 3.52 (1.82 tot 6.81)	458 meer per 1.000 (from 149 meer tot 1.000 meer)	⊕⊕ ⊕ ○ MIDDE LMATING	CRUCIAAL
Responder, 30% of meer vermindering van de beenpijn (follow up: 24 maanden; vastgesteld met: Visual Analogue Scale (0-100))												
1	observatieve studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	29/42 (69.0%)		Niet te berekenen		⊕⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAAL
Functioneren (follow up: 6 maanden; vastgesteld met: Oswestry Disability Index; Scale from: 0 tot 100)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{ab}	niet ernstig	ernstig ^f	ernstig ^e	niet gevonden	50	44	-	MD 11.2 lager (18.62 lager tot 3.78 lager)	⊕ ○ ○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Functioneren (follow up: 6 maanden; vastgesteld met: SF-36 schaal fysiek functioneren; Scale from: 0 tot 100)												

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS	CMM	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerd trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	ernstig ^f	ernstig ^e	niet gevonden	50	44	-	MD 16.3 hoger (8.33 hoger tot 24.27 hoger)	⊕ ○ ○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Complicaties (follow up: range 6 maanden tot 10 jaar)												
10	observatieve studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Complicaties die zijn opgetreden in de interventie-arm: Infectie: 5% (range 2-14%). Infectie waarvoor verwijdering van systeem nodig was: 3% (1-8%). Pijn bij de elektrode of stimulator: 12% (range 2-23%) Hardware falen: 28% (range 2-71%) of van 1.6 tot 2.81 per patiënt. Overig complicaties: 11% (range 3-18%)			⊕⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAAL	

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

a. Patiënt is niet geblindeerd en vult zelf vragenlijsten in

b. Aan onafhankelijkheid van onderzoekers kan getwijfeld worden, gezien sponsoring en ontvangen honoraria (reporting bias)

c. PICOT hanteert minimaal 1 jaar follow-up. Het effect op pijn en percentage responders wordt beoordeeld na zes maanden stimulatie. Er is niet afgewaardeerd op indirectheid omdat het effect bij zes maanden op pijn en percentage responders erg groot is. Het is onwaarschijnlijk dat na 1 jaar geen sprake meer zou zijn van een klinisch relevant voordeel van SCS. Een positief effect van SCS op langere termijn wordt bevestigd door case series over een langere periode.

d. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook niet klinisch relevante waarden. Echter ook de studie van Morozov laat een klinisch relevant effect (mediaan) zien. We verwachten dat indien pooling mogelijk zou zijn geweest dit geleid zou hebben tot een smallere betrouwbaarheidsinterval waarbij het betrouwbaarheidsinterval alleen klinisch relevante waarden zou omvatten. Daarom is er in dit geval niet afgewaardeerd op onnauwkeurigheid.

e. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant, echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook niet klinisch relevante waarden.

f. PICOT hanteert minimaal 1 jaar follow-up. Het effect op functioneren wordt beoordeeld na zes maanden stimulatie. Dat is mogelijk niet representatief voor na 1 jaar.

5.2.3 *Kenmerken geïncludeerde studies dorsal root ganglion stimulation (PICOT A)*
Voor het beoordelen van het effect van DRGS op de uitkomsten pijn, functioneren en complicaties bij patiënten met overwegend radiculare beenpijn zijn geen studies gevonden.

5.2.4 *Kenmerken geïncludeerde studies Intrathecal Drug Delivery (PICOT A)*
Voor het beoordelen van het effect van ITDD op de uitkomsten pijn, functioneren en complicaties bij patiënten met overwegend radiculare beenpijn zijn geen studies gevonden.

5.3 PICOT B (FBSS)

Patiënten: Volwassen patiënten met Failed Back Surgery Syndrome (FBSS), zich uitend in persisterende rugpijn, ondanks optimale medische en paramedische behandeling.

Voor het beoordelen van het effect van SCS op de uitkomsten pijn en functioneren bij patiënten met overwegend rugpijn zijn twee RCT's opgenomen,^[34, 51] (Al-Kaisy 2018 en Rigoard 2019). De tweede studie is zeer recent geaccepteerd voor publicatie en werd niet gevonden tijdens de literatuursearch.

Bijlage 3 geeft een gedetailleerd overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies.

5.3.1 *Kenmerken geïncludeerde studies spinal cord stimulation (PICOT B, FBSS)*

Al-Kaisy 2018

Deze Engelse studie is een singlecenter, dubbelblinde, sham gecontroleerde, 12 weken durende cross-over studie (n = 24) met als doel het bepalen van de veiligheid en de effectiviteit van verschillende frequenties SCS bij patiënten met FBSS. De verschillende stimulaties zijn onder de subjectieve waarnemingsdrempel (subperceptueel). Geïncludeerde patiënten hebben overwegend rugpijn. Volwassen FBSS-patiënten die de laatste zes opeenvolgende maanden voor rugpijn een pijnscore hebben ≥ 6 en onvoldoende reageren op conventionele medische behandeling waaronder minimaal invasieve pijninterventies.

Bij aanvang van de studie werden 53 patiënten gescreend. Patiënten werden geëxcludeerd wanneer zij al een actieve neurostimulator hadden of medisch of psychologisch niet geschikt werden bevonden voor de behandeling.

Bij 36 patiënten vond een proefplaatsing plaats tot maximaal 17 dagen. Tot definitieve plaatsing werd overgegaan wanneer de patiënt een vermindering van 50% op de VAS-score van rugpijn ervaarde. Drie patiënten voldeden niet aan dit criterium. Uiteindelijk kregen 33 patiënten de stimulator; van deze groep werden alsnog 9 patiënten geëxcludeerd, zij trokken zich terug of werden alsnog niet geschikt bevonden.

De geselecteerde 24 patiënten werden in een gerandomiseerde volgorde behandeld met drie verschillende frequenties/pulsbreedtes (1200Hz@180µsec, 3030Hz@60µsec en 5882Hz@30µsec Hz) en een sham-stimulatie. De amplitude werd bij iedere individuele patiënt zo geprogrammeerd dat de stimulaties subperceptueel waren.

Tijdens de sham-stimulatie werd geen elektrische energie afgegeven aan de elektrodes. Om de sham-stimulatie te laten lijken op de werkelijke stimulatie stond de generator wel aan en werd de batterij uitgeput. Hierdoor moest de stimulator op dezelfde wijze worden bijgeladen als bij de daadwerkelijke stimulaties. De verschillende instellingen werden gedurende een periode van drie weken toegepast. De primaire uitkomst van de behandeling was de gemiddelde pijnscore (VAS schaal 0-10) van de laatste drie dagen van iedere behandeling en het beoordelen van de veiligheid van de verschillende behandelingen. De gemiddelde VAS-score (0-10cm) voor pijn is bij aanvang van de studie 7.75 (SD 1.13). De studie is gesponsord door Medtronic en Nevro Corp, waarbij auteurs financiële belangen hebben.

Rigoard 2019

De internationale PROMISE-trial is een multicenter (28 klinieken in Europa en de Verenigde Staten) gerandomiseerde studie (n =218) met als doel het bepalen van de effectiviteit van multicolumn Spinal Cord Stimulation (SCS) in aanvulling op optimale medische behandeling bij patiënten met Failed Back Surgery Syndrome (FBSS). Geïncludeerde patiënten hebben overwegend rugpijn.

In het totaal werden 2858 FBSS patiënten gescreend voor deelname aan de studie, 1199 van hen waren potentiële kandidaten. Van deze groep besloten 548 (46%) patiënten niet deel te nemen. Nog 373 (31%) patiënten vielen af vanwege contra-indicaties. Van de 278 patiënten vielen nog 60 patiënten om verschillende redenen af. Uiteindelijk werden 218 patiënten gerandomiseerd opgenomen in de studie. Voor de multicolumn-SCS en optimale medische behandeling groep (SCS) waren dit 110 patiënten, voor de groep alleen OMM 108 patiënten.

De patiënten van de SCS groep ondergingen eerst een proefplaatsing. De proefplaatsing werd succesvol bevonden wanneer de patiënt adequate verlichting

van de pijn waarnam, dit werd beoordeeld door de onderzoeker. De proefplaatsing werd bij 69,9% (71/102) patiënten uitgevoerd met een multicolumn elektrode, bij 30,4% (31/102) gebeurde dit met een percutaan ingebrachte elektrode. De duur van de proefplaatsing is niet omschreven. Twintig patiënten kwamen niet in aanmerking voor definitieve plaatsing, uiteindelijk werd bij 82 patiënten (80,3%) een definitieve stimulator ingebracht.

Primaire uitkomst van dit onderzoek was: Responder 50%, gedefinieerd als $\geq 50\%$ reductie van de rugpijn na 6 maanden, gemeten met de Numeric Pain Rating Scale (NPRS). Secundaire uitkomsten zijn: intensiteit rug- en beenpijn (NPRS), functioneren (Oswestry Disability Index), kwaliteit van leven (Short-Form 36) Physical Component Score.

Aanvullende uitkomsten: Responder 30% gedefinieerd als $\geq 30\%$ reductie van de rugpijn na 6 maanden, afname van de rugpijn met 2 punten op de NPRS. Door de SCS veroorzaakte complicaties en andere ongewenste uitkomsten zijn gerapporteerd.

Bij aanvang van de studie was de gemiddelde NPRS-score voor rugpijn 7,1. De uitgangssituatie in beide groepen is gelijk.

Na zes maanden konden patiënten op eigen verzoek overstappen naar de andere groep. Van de 110 patiënten uit de OMM groep hebben 58 patiënten ook een definitieve stimulator gekregen. Eén van de patiënten kreeg deze stimulator al eerder dan de follow-up van 6 maanden.

Follow-up vond plaats 1,3,6,12 en 24 maanden na randomisatie.

De studie is gesponsord door Medtronic. Medtronic was betrokken bij het studiedesign, de data-collectie, de data-analyse, de data-interpretatie en het schrijven van het rapport.

Voor het beoordelen van de complicaties van SCS is geen onderscheid gemaakt tussen PICOT A en PICOT B. Voor een beschrijving van de kenmerken van deze studies zie hoofdstuk 3.2.

5.3.2 *Effecten van spinal cord stimulation (PICOT B, FBSS)*

De studies van Al-Kaisy 2018 en Rigoard 2019 zijn niet vergelijkbaar waardoor de resultaten niet te poolen zijn. De resultaten worden apart beschreven.

Shamgecontroleerde studie (Al-Kaisy 2018)

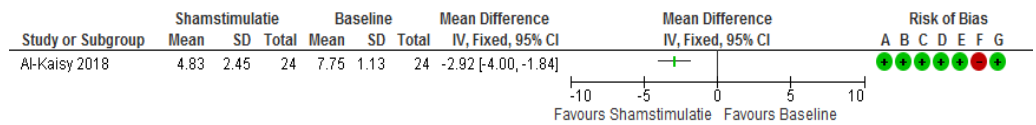
De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 4). De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 4.

Cruciale uitkomsten

Rugpijn, SCS Sham-stimulatie versus baseline na 3 weken

Sham-stimulatie verlaagt mogelijk de kans op rugpijn. Wanneer we sham-stimulatie vergelijken met de baselinescore vinden we een gemiddeld verschil van VAS-pijn (0-10) van -2.92 [95% BI -4.00 tot -1.84]³⁸. De kwaliteit van het bewijs is laag vanwege indirectheid en onnauwkeurigheid.

³⁸ SMD -1.51 [95% BI -2.15 tot -0.86]



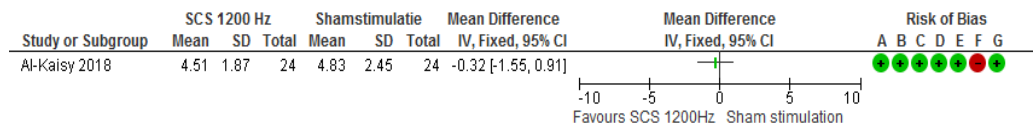
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 6. Pijn na 3 weken SCS sham-stimulatie versus baselinescore.

Rugpijn, SCS 1200 Hz @180µsec versus sham stimulatie na 3 weken

Wanneer we het effect van 1200 Hz @180µsec stimulatie vergelijken met sham stimulatie vinden we een gemiddeld verschil op de VAS-pijn (0-10cm) van -0.32 [95% BI -1.55 tot 0.91]³⁹. SCS stimulatie met 1200 Hz @180µsec heeft waarschijnlijk een vergelijkbaar effect op rugpijn als sham-stimulatie. De kwaliteit van het bewijs is middelmatig vanwege indirectheid.



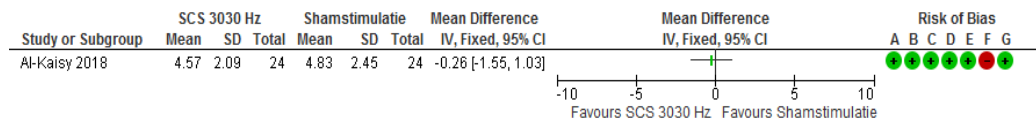
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 7. Pijn na 3 weken SCS stimulatie 1200 Hz@180µsec versus sham stimulatie

Rugpijn, SCS 3030 Hz @60 µsec versus sham stimulatie na 3 weken

Stimulatie met 3030 Hz @60 µsec heeft waarschijnlijk een vergelijkbaar effect op rugpijn als sham-stimulatie. Wanneer we het effect van 3030 Hz @60 µsec stimulatie vergelijken met sham stimulatie vinden we een gemiddeld verschil op de VAS-pijn (0-10cm) van -0.26 [95% BI -1.55 tot 1.03]⁴⁰. De kwaliteit van het bewijs is middelmatig vanwege indirectheid.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

³⁹ SMD -0.14 [95% BI -0.71 tot 0.42]

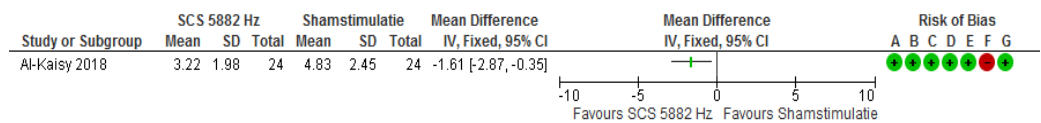
⁴⁰ SMD -0.11 [95% BI -0.68 tot 0.45]

Figuur 8. Pijn na 3 weken SCS stimulatie 3030 Hz@60 µsec versus sham stimulatie

Rugpijn, SCS 5882 Hz @30 µsec versus sham stimulatie na 3 weken

Wanneer we het effect van stimulatie met 5882 Hz @30 µsec vergelijken met sham stimulatie vinden we een gemiddeld verschil van op de VAS-pijn (0-10) van -1.61 [95% BI -2.87 tot -0.35]⁴¹. Stimulatie met 5882 Hz @30 µsec verlaagt mogelijk de kans op rugpijn.

De kwaliteit van het bewijs is laag vanwege indirectheid en onnauwkeurigheid.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 9. Pijn na 3 weken SCS stimulatie 5882 Hz @30µsec versus sham stimulatie

Beenpijn na drie weken

Al-Kaisy 2018^[34] presenteert de gemiddelde waarden, zonder vermelding van standaarddeviaties. Daarom kan er geen forest-plot gepresenteerd worden. Sham stimulatie en stimulatie met de drie verschillende frequenties resulteert niet of nauwelijks in een afname van de beenpijn.

De gemiddelde score voor beenpijn bij baseline (gemeten op de VAS) is 3.06 (SD niet gepresenteerd). De gemiddelde pijnscore na sham stimulatie is 2.51. Na stimulatie met 1200 Hz @180µsec is de gemiddelde pijnscore 2.37, na stimulatie met 3030 Hz @60µsec is de gemiddelde pijnscore 2.20, na stimulatie met de hoogste frequentie, 5882 Hz @30µsec, hebben patiënten een gemiddelde pijnscore van 1.81. De kwaliteit van het bewijs is laag vanwege indirectheid en onnauwkeurigheid.

Functioneren

Geen gegevens bekend.

Complicaties

De complicaties van SCS staan beschreven onder PICOT A (3.3.7.)

Tabel 4: GRADE Evidence Profile- verschillende frequenties SCS versus sham bij FBSS

Literatuur: Al-Kaisy 2018 voor de uitkomst pijn.

Bala 2008, Kumar 2007, Kumar 2008, Nissen 2018, Zucco 2014, Hayek 2015, Leveque 2001, Remacle 2017 en North 1991 opgenomen voor het beoordelen van complicaties.

⁴¹ SMD -0.71 [95% BI -1.30 tot -0.13]

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS (verschillende frequenties)	sham stimulatie	Relatief (95% CI)	Absoloot (95% CI)		
Pijn-VAS bij shamstimulatie t.o.v. Baseline (follow up: gemiddeld 3 weken; vastgesteld met: VAS (0-10))												
1	gerando miseerde trial	niet ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	24	24	-	MD 2.92 lager (4 lager tot 1.84 lager)	⊕⊕ ○○ LAAG	CRUCIAL
Rugpijn-VAS bij 1200 Hz t.o.v. Shamstimulatie (follow up: gemiddeld 3 weken; vastgesteld met: VAS (0-10))												
1	gerando miseerde trial	niet ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	24	24	-	MD 0.32 lager (1.55 lager tot 0.91 hoger)	⊕⊕ ⊕○ MIDDEL MATIG	CRUCIAL
Pijn-VAS bij 3030 Hz t.o.v. Shamstimulatie (follow up: gemiddeld 3 weken; vastgesteld met: VAS (0-10))												
1	gerando miseerde trial	niet ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	24	24	-	MD 0.26 lager (1.55 lager tot 1.03 hoger)	⊕⊕ ⊕○ MIDDEL MATIG	CRUCIAL
Pijn-VAS bij 5882 Hz t.o.v. shamstimulatie (follow up: gemiddeld 3 weken; vastgesteld met: VAS (0-10))												
1	gerando miseerde trial	niet ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	24	24	-	MD 1.61 lager (2.87 lager tot 0.35 lager)	⊕⊕ ○○ LAAG	CRUCIAL
Beenpijn-VAS 1200 Hz, 3030 Hz, 5882 Hz spinal cord stimulation (follow up: gemiddeld 3 weken; vastgesteld met: VAS (0-10))												
1	gerando miseerde trial	niet ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	De gemiddelde VAS beenpijn bij baseline voor stimulatie is 3.06 (SD niet gepresenteerd). VAS beenpijn na stimulatie: Sham: 2.51. 1200 Hz : 2.37 3030 Hz : 2.20 5882 Hz: 1.81.			⊕⊕ ○○ LAAG	CRUCIAL	

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS (verschillende frequenties)	sham stimulatie	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Complicaties												
9	1 SR, 2 RCT's (interventietarmen) en 6 case series	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	Infectie: 5% (range 2-14%) Infectie waarvoor verwijdering van systeem nodig was: 3% (1-8%) Pijn bij de elektrode of stimulator: 12% (2-23%) Overig complicaties: 11% (3-18%) Hardware falen: 28% (2-71%) of van 1.6 tot 2.81 per patiënt. In de kenmerkentabel (bijlage 3) staan de complicatie beschreven.				⊕ ⊙ ⊙ ⊙ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

a. Aan onafhankelijkheid van onderzoekers kan getwijfeld worden, gezien sponsoring en ontvangen honoraria (reporting bias)

b. PICOT hanteert minimaal 1 jaar follow-up. Het effect op pijn wordt beoordeeld na drie weken stimulatie. Dat is niet representatief voor de pijn na 1 jaar.

c. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is niet klinisch relevant echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook klinisch relevante waarden.

d. Van een aantal case-series is niet duidelijk of opeenvolgende patiënten zijn geïncludeerd; daarmee is selectiebias niet uit te sluiten (bijlage 5).

e. Betrouwbaarheidsintervallen niet vermeld.

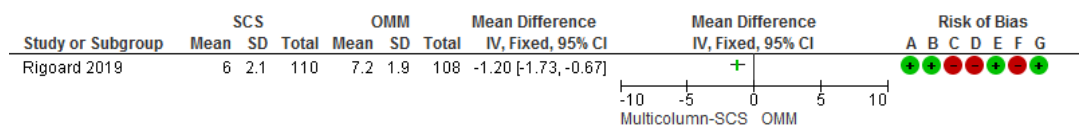
Multicolumn SCS versus optimal medical care (Rigoard 2019)

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 5). De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 4.

Cruciale uitkomsten

Rugpijn na 6 maanden

Behandeling met multicolumn-SCS stimulatie verlaagt waarschijnlijk niet of nauwelijks de rugpijn na zes maanden. Wanneer we na 6 maanden de multicolumn-SCS groep vergelijken met de OMM groep zien we een gemiddeld verschil van -1,2 [95% BI -1,73 tot -0,67]. Het bewijs is van middelmatige kwaliteit vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias).



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 9. Rugpijn na zes maanden

Rugpijn na 12 maanden

Na zes maanden konden de patiënten uit de OMM groep overstappen naar de multicolumn-SCS groep. Een Intention to treat-analyse is tot een half jaar na randomisatie gedaan. In de studie worden (niet vergelijkende) uitkomsten gerapporteerd van rugpijn na 12 maanden van de patiënten in de SCS-SCS groep (dit zijn de 68 overgebleven oorspronkelijke patiënten van de multicolumn-SCS groep). Het effect van multicolumn-SCS op rugpijn is zeer onzeker na 12 maanden. De gemiddelde pijnscore van de SCS-SCS groep is na 12 maanden 5,2 (SD 2,3). Bij

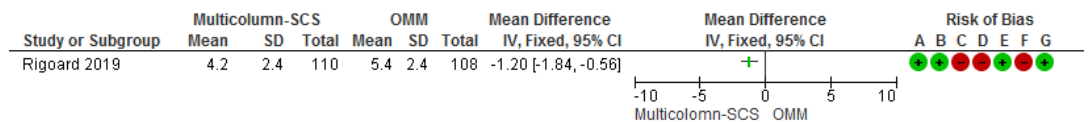
baseline was de pijnscore van deze patiënten score 7,5 (SD 1,2). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid.

Rugpijn na 24 maanden

Ook de pijnscores van rugpijn na 24 maanden zijn niet vergelijkend. Het effect van multicolumn-SCS op rugpijn is zeer onzeker na 24 maanden; de gemiddelde pijnscore is 5,2 (SD 2,3). Er zijn dan nog 63 patiënten met stimulator over. Bij baseline was de pijnscore van deze patiënten score 7,5 (SD 1,1). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid.

Beenpijn na 6 maanden

Behandeling met multicolumn-SCS stimulatie verbetert waarschijnlijk niet of nauwelijks de beenpijn zes maanden. Wanneer we na 6 maanden de multicolumn-SCS groep vergelijken met de OMM groep zien we een gemiddeld verschil van -1,2 [95% BI -1,84 tot -0,56]. Het bewijs is van middelmatige kwaliteit vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias).



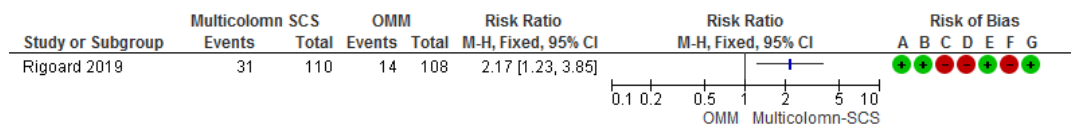
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 10. Beenpijn na zes maanden

Responder tenminste 30% vermindering van de rugpijn na 6 maanden

Behandeling met multicolumn-SCS stimulatie leidt na 6 maanden mogelijk tot een hoger percentage responders op de uitkomst rugpijn. Wanneer we na 6 maanden de multicolumn-SCS groep vergelijken met de OMM groep zien we een percentage responders van 28% in de multicolumns-SCS groep en van 13% in de OMM groep (een RR van 2,17 [95% BI 1,23 tot 3,58]). Het bewijs van kwaliteit is laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 11. Percentage responders na zes maanden

Responder tenminste 30% vermindering van de rugpijn na 12 maanden

De uitkomsten na 12 maanden worden niet vergelijkend weergegeven. Het effect van multicolumn-SCS op het percentage responders na 12 maanden is zeer onzeker. Na 12 maanden is het aantal responders van nog 68 van de oorspronkelijke patiënten gerapporteerd. Van hen ervaart 44,1% (30/68 patiënten)

een verbetering van tenminste 30% op de uitkomst pijn. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid.

Responder tenminste 30% vermindering van de rugpijn na 24 maanden

De uitkomsten na 24 maanden worden eveneens niet vergelijkend weergegeven. Het effect van multicolumn-SCS op het percentage responders na 24 maanden is zeer onzeker. Na 24 maanden is het aantal responders van nog 63 van de oorspronkelijke patiënten gerapporteerd. Van hen ervaart 38,1% (24/63 patiënten) een verbetering van tenminste 30% op de uitkomst pijn. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid.

Tabel 5: GRADE evidence tabel

Literatuur: Rigoard 2019

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Ander factor en	Multicolumn-SCS	Optimal Medical Management	Relatief (95% CI)	Absoloot (95% CI)		
Rugpijn follow-up 6 maanden vastgesteld met NRPS (0-10)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig ^c	niet ernstig	niet gevonden	110	108	-	MD 1.2 lager (1.73 lager tot 0.67 lager)	⊕⊕⊕ ○ REDELIJK	CRUCIAL
Rugpijn follow-up 12 maanden vastgesteld met NRPS (0-10)												
1	observationale studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^f	niet gevonden	Na 6 maanden konden de patiënten uit de OMM groep overstappen naar de multicolumn-SCS groep. De gemiddelde pijnscore van de oorspronkelijk patiënten van de multicolumn-SCS groep (SCS-SCS) is na een jaar 5,2 (SD 2,3). Er zijn dan nog 68 patiënten met stimulator over. Bij baseline was deze score 7,5 (SD 1,2).			⊕○ ○○ ZEER LAAG	CRUCIAL	
Rugpijn follow-up 24 maanden vastgesteld met NRPS (0-10)												
1	observationale studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^f	niet gevonden	Na 6 maanden konden de patiënten uit de OMM groep overstappen naar de multicolumn-SCS groep. De gemiddelde pijnscore van de oorspronkelijke patiënten van de multicolumn-SCS groep (SCS-SCS) is na 24 maanden 5,4 (SD 2,2). Er zijn dan nog 63 patiënten met stimulator over. Bij baseline was deze score 7,5 (SD 1,1)			⊕○ ○○ ZEER LAAG	CRUCIAL	
Beenpijn follow-up 6 maanden vastgesteld met NRPS (0-10)												

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Anderen factoren	Multicolour-mn-SCS	Optimal Medical Management	Relatief (95% CI)	Absoloot (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig ^d	niet ernstig	niet gevonden	110	108	-	MD 1.2 lager (1.84 lager tot 0.56 lager)	⊕⊕⊕ ○ MIDDELMATIG	CRUCIAL
Responders 30% follow-up 6 maanden vastgesteld met NRPS (0-10)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig ^c	ernstig ^d	niet gevonden	31/110 (28.2%)	14/108 (13.0%)	RR 2.17 (1.23 tot 3.85)	152 meer per 1.000 (from 30 meer tot 369 meer)	⊕⊕ ○○ LAAG	CRUCIAL
Responders 30% follow-up 12 maanden vastgesteld met NRPS (0-10)												
1	observationale studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^f	niet gevonden	30/68 (44.1%)		Niet te berekenen		⊕○ ○○ ZEER LAAG	CRUCIAL
Responders 30% follow-up 24 maanden vastgesteld met NRPS (0-10)												
1	observationale studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^f	niet gevonden	24/63 (38.1%)		Niet te berekenen		⊕○ ○○ ZEER LAAG	CRUCIAL
Functioneren (follow-up 6 maanden, vastgesteld met de Oswestry Disability Index 0-100)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	ernstig ^e	ernstig ^d	niet gevonden	110	108	-	MD 6.2 lager (10.85 lager tot 1.55 lager)	⊕○ ○○ ZEER LAAG	CRUCIAL

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

a. Patiënt is niet geblindeerd en vult zelf vragenlijsten in

b. Aan onafhankelijkheid van onderzoekers kan getwijfeld worden, gezien sponsoring en ontvangen honoraria (reporting bias)

c. PICOT hanteert minimaal 1 jaar follow-up. Het effect op pijn en percentage responders wordt beoordeeld na zes maanden stimulatie. Er is niet afgewaardeerd op indirectheid omdat het effect bij zes maanden op pijn en percentage responders vergelijkbaar is met het effect na 1 en 2 jaar.

d. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde verschil is niet klinisch relevant.

e. De PICOT hanteert minimaal 1 jaar follow-up. Het effect op functioneren wordt beoordeeld na zes maanden stimulatie. Er is afgewaardeerd op indirectheid omdat het effect op functioneren na 1 jaar onbekend is.

f. Betrouwbaarheidsintervallen niet vermeld.

- 5.3.3 *Kenmerken geïncludeerde studies dorsal root ganglion stimulation (PICOT B, FBSS)*
 Voor het beoordelen van het effect op de uitkomsten pijn, functioneren en complicaties van DRGS bij patiënten met overwegend rugpijn is één case-serie opgenomen (Huygen 2018)^[52]. De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5. Bijlage 3 geeft een gedetailleerd overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies.

Huygen 2018

Deze Nederlandse kleine case serie^[52] onderzoekt het effect van stimulatie van DRGS op de uitkomst pijn bij patiënten met FBSS (n = 12). Patiënten in twee klinieken in de Europese Unie ondergingen een implantatie van een DRG-stimulatie-systeem. Van deze patiënten is een subgroep van 12 patiënten retrospectief geïdentificeerd en opgenomen in deze studie. Patiënten werden geïncludeerd wanneer zij rugpijn veroorzaakt door FBSS ervaren, aangegeven axiaal in de lage rug (als primair of secundair gebied van de pijn) met een VAS-pijn-score van tenminste 60 mm of meer. Tijdens de proefstimulatie werd een verlichting van tenminste 50% ervaren. De duur van de proefplaatsing en de intensiteit van de stimulaties zijn niet omschreven. Het DRG-stimulatie-systeem werd geïmplanteed ter hoogte van lumbale wervel (L)2 of L3. Peroperatief werd getest hoeveel elektrodes nodig waren voor optimale pijnbehandeling. Eén tot maximaal 4 elektrodes werden geïmplanteed. Prospectieve data over pijnscores, stemming en kwaliteit van leven na een week, een maand, drie, zes en twaalf maanden werden geanalyseerd. De studie werd gesponsord door Abbott Laboratories, twee auteurs zijn medewerker van Abbott Laboratories.

- 5.3.4 *Effecten dorsal root ganglion stimulation (PICOT B, FBSS)*
 De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van DRGS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 6). De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5.

De uitkomsten van deze case series zijn niet vergelijkend en worden daarom niet met een forest-plot gepresenteerd.

Cruciale uitkomsten DRGS, Huygen 2018

Rugpijn na 1 jaar

Het effect van behandeling met DRGS op rugpijn is zeer onzeker. Bij baseline was de VAS lage rugpijn 73.9 mm (SEM 3.7) (n=12). Na 12 maanden was de pijn in de lage rug afgenomen met 45.5% naar 40.4 mm (SEM 9.7)(n=12). De kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid.

Beenpijn na 1 jaar

Het effect van behandeling met DRGS op beenpijn is zeer onzeker. Bij baseline was de gemiddelde VAS van de beenpijn 69.6 mm(SEM 4.8) (n=12). Na 12 maanden was de beenpijn afgenomen met 60.8% tot 25.8 mm (SEM 9.3). De kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid.

Responders > 50% verlichting van rugpijn na één jaar

Het effect van behandeling met DRGS na 12 maanden op percentage responders is zeer onzeker. Na 12 maanden heeft 7/12 (58.3%) van de patiënten een pijnverlichting van meer dan 50%. De gemiddelde afname van de pijn is bij deze patiënten 76.9%. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid.

Functioneren

Geen gegevens bekend

Complicaties

Bij een patiënt (n = 1/12, 8,3%) was sprake van tijdelijk verlies van kracht in het been na de procedure. Bij één patiënt trad hoofdpijn na de durale punctie op. Twee patiënten hadden een niet direct aan de implantatie gerelateerde complicatie (blaasontsteking respectievelijk depressie). Discomfort op de plaats van implantatie, waarvoor revisie van de geïmplanteerde stimulator, en wondinfectie na deze revisie, waarvoor antibiotica, deden zich voor bij één patiënt (n = 1/12, 8,3%). Bij vier patiënten (n= 4/12, 33,3%) was revisie van de elektrode nodig (verplaatsing naar juiste gebied (n = 2), verplaatsing na verlies van werkzaamheid (n = 2)). Het percentage ernstige complicaties (tijdelijke parese benen, durapunctie met hoofdpijn) bedroeg 16,7%. Hoewel de auteurs aangeven dat deze niet gerelateerd zijn aan de devices is de relatie tussen durapunctie en DRGS waarschijnlijk en de relatie tussen DRGS en krachtsverlies niet uit te sluiten.

Tabel 6 GRADE Evidence Profile- DRGS bij FBSS

Vraagstelling: Should DRGS be used for FBSS?

Literatuur: Huygen 2018

Kwaliteit van het bewijs							Impact	Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauw keurigheid	Andere factoren			
Ruggijn (follow up: gemiddeld 12 maanden; vastgesteld met: VAS (0-100mm))									
1	case series	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	Bij baseline was de VAS lage ruggijn 73.9 mm (SEM 3.7) (n=12). Na 12 maanden was de pijn in de lage rug afgenomen met 45.5% naar 40.4 mm (SEM 9.7)(n=12).	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Beenpijn (follow up: gemiddeld 12 maanden; vastgesteld met: VAS (0-100mm))									
1	case series	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	Bij baseline was de gemiddelde VAS van de beenpijn 69.6 mm(SEM 4.8) (n=12). Na 12 maanden was de beenpijn afgenomen met 60.8% tot 25.8 mm (SEM 9.3).	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Responders >50% afname VAS (follow up: gemiddeld 12 maanden; vastgesteld met: VAS (0-100mm))									
1	case series	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	Na 12 maanden heeft 7/12 (58.3%) van de patiënten een pijnverlichting van meer dan 50%. De gemiddelde afname van de pijn is bij deze patiënten 76.9%.	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Complicaties (follow up: gemiddeld 12 maanden)									

Kwaliteit van het bewijs							Impact	Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauw keurigheid	Andere factoren			
1	case series	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	Eén (n = 1/12, 8,33%) ernstige complicatie werd gemeld (tijdelijk verlies van kracht in het been na de procedure, drie matige complicaties (hoofdpijn na de durale punctie, blaasontsteking, depressie). Milde complicaties (discomfort bij de implantatie regio waarvoor revisie, wondinfectie na de revisie) deden zich voor bij één patiënt (n = 1/12, 8,3%). Bij vier patiënten (n = 4/12, 33,3%) was een revisie van de elektrode nodig (verplaatsing naar juiste gebied (n = 2), verplaatsing na verlies van werkzaamheid (n = 2)).	⊕○○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

a. Retrospectieve studie, het is onzeker of patiënten opeenvolgend zijn geïncludeerd; daarmee is selectiebias niet uit te sluiten
b. Kleine studie (n=12); bij een paar patiënten meer of minder kan het effect anders uitvallen

5.3.5

Kenmerken geïncludeerde studies Intrathecal Drug Delivery (PICOT B, FBSS)

Voor het beoordelen van het effect van ITDD op de uitkomsten pijn, functioneren en complicaties bij patiënten met overwegend rugpijn is één case-series opgenomen (Doleys 2006)^[53]. In deze studie worden complicaties niet beschreven.

Doleys 2006

Deze studie uit de Verenigde Staten is een vergelijkende studie met een follow-up van vier jaar (n = 130). Volwassenen patiënten die één of meer lumbale operaties voorafgaand aan de behandeling hebben ondergaan zijn geïncludeerd. De pijn bestaat tenminste twee jaar en is primair gelokaliseerd in de lumbale wervelkolom. Zowel patiënten met als zonder beenpijn zijn geïncludeerd. De pijn is voornamelijk nociceptief of nociceptief/neuropathisch.

FBSS patiënten met drie verschillende behandelingen werden (retrospectief) geselecteerd. De drie groepen werden gematcht op grond van gemiddelde leeftijd opleiding, duur van de pijn, duur van de behandeling en het aantal operaties. De drie behandelingen zijn: Medicatie toegediend via een intrathecale pomp (ITDD, met de katheter ingebracht via niveau L3-4 naar boven, met de tip op niveau Th 10-11 richting het hoofd), standaard medicatie met de nadruk op orale opioïden (OO) en een residentieel pijn- en revalidatieprogramma (RPRP). De patiënten uit de RPRP groep verblijven gedurende 4 weken in een motel op het terrein van de kliniek en nemen deel aan een dagprogramma. De intrathecale medicatie betrof morfine sulfaat; in sommige gevallen werd morfine vervangen door hydromorfon, en in zeldzame gevallen, in de loop van de behandeling, door fentanyl. Bij patiënten met vermoeden van een neuropathische component van de pijn werd aan het opioïd een (lokaal) anestheticum toegevoegd. De drie groepen bestonden uit 50 (ITDD), 40 (OO) en 40 (RPRP) patiënten. Ziektespecifieke uitkomsten zoals numerical rating scale (NRS, schaal 0-10), the McGill Pain Questionnaire, the Oswestry Disability Scale, medicijngebruik en generieke uitkomsten met betrekking tot kwaliteit-van-leven zijn onderzocht. De data bestond uit door patiënten gerapporteerde uitkomsten.

5.3.6

Effecten Intrathecal Drug Delivery (PICOT B, FBSS)

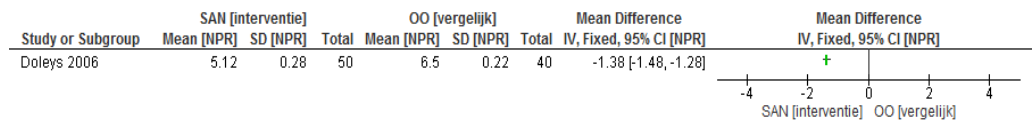
De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van ITDD worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 7). De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5.

De uitkomsten van deze case serie zijn niet vergelijkend en worden daarom niet met een forest-plot gepresenteerd.

Cruciale uitkomsten ITDD, Doleys 2006

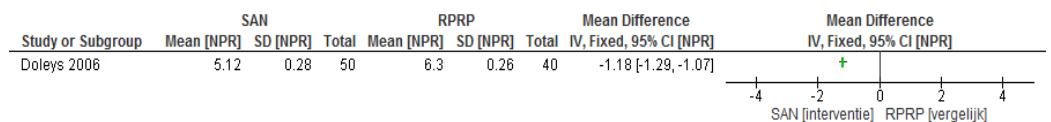
Rugpijn na vier jaar

Het effect van ITDD op de rugpijn na vier jaar is zeer onzeker. Ten opzichte van de OO groep zien we na vier jaar behandeling een grotere afname van pijn in de ITDD-groep dan in de OO-groep. Het gemiddelde verschil tussen beide groepen op de NRS (0-10) is -1.38 [95% BI -1.48 tot -1.28]. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias).



figuur 10. Afname van de pijn in de ITDD-groep versus de OO-groep

Het effect van ITDD op de rugpijn na vier jaar is zeer onzeker. Ten opzichte van de RPRP-groep zien we na vier jaar behandeling een grotere afname van pijn in de ITDD-groep dan in de RPRP-groep. Het gemiddelde verschil tussen beide groepen is -1.18 [95% BI -1.29 tot -1.07]. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias).

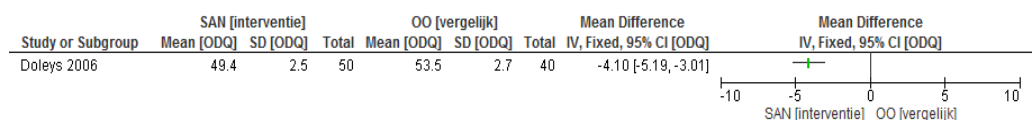


figuur 11. Afname van de pijn in de ITDD-groep versus de RPRP-groep

Functioneren na 4 jaar

Het effect van ITDD op het functioneren na 4 jaar is zeer onzeker. Na behandeling is de ODQ score (0-100) in de ITDD-groep 49.4% (SD 2.5), in de OO groep 53.5% (SD 2.7) en in de RPRP-groep 48.5% (SD 3.5). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias).

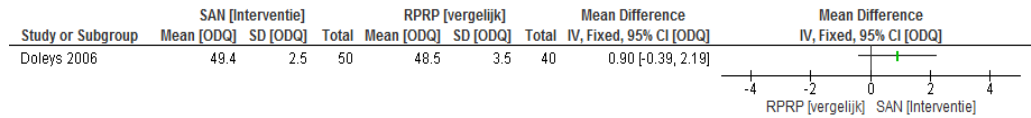
Wanneer we de ODQ-score van de ITDD-groep vergelijken met de OO-groep zien we een klein gemiddeld verschil van -4.10 [95% BI -5.19 tot -3.01].



figuur 12. ODQ-score in de ITDD groep versus de OO-groep

Wanneer we de ODQ-score van de ITDD-groep vergelijken met de RPRP-groep zien we een klein gemiddeld verschil van 0.90 [95% BI -0.39 tot 2.19]. Dit verschil is

niet significant.



figuur 13. ODQ-score in de ITDD groep versus de RPRP-groep

Complicaties

Geen gegevens bekend

Tabel 7 GRADE Evidence Profile - ITDD bij FBSS

Vraagstelling: Should ITDD versus OO and vs RPRP be used for FBSS?

Literatuur: Doleys 2006

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistency	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ITDD	OO	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Pijn (ITDD versus OO) (follow up: gemiddeld 4 jaar; vastgesteld met: NPR (0-10); Scale from: 0 -10)												
1	case series	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	50	40	-	MD 1.38 lager (1.48 lager tot 1.28 lager)	⊕○○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Functioneren (ITDD versus OO) (follow up: gemiddeld 4 jaar; vastgesteld met: Oswestry Disability Questionnaire (0-100))												
1	case series	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	50	40	-	MD 4.1 lager (5.19 lager tot 3.01 lager)	⊕○○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Pijn (ITDD versus RPRP) (follow up: gemiddeld 4 jaar; vastgesteld met: NPR (0-10))												
1	case series	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	50	40	-	MD 1.18 lager (1.29 lager tot 1.07 lager)	⊕○○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Functioneren (ITDD versus RPRO) (follow up: gemiddeld 4 jaar; vastgesteld met: Oswestry Disability Questionnaire (0-100))												
1	case series	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	50	40	-	MD 0.9 hoger (0.39 lager tot 2.19 hoger)	⊕○○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

a. De studie includeert patiënten retrospectief, daarmee is selectiebias niet uit te sluiten.

5.4 PICOT A en B (FNSS)

5.4.1 *Kenmerken geïncludeerde studies SCS bij FNSS*

Voor het beoordelen van het effect van SCS op uitkomsten pijn, functioneren en complicaties zijn drie case series in deze beoordeling opgenomen, Hunter 2018, Chivicula 2014 en Vallejo 2007^[54-56].

Kenmerken geïncludeerde studies met betrekking tot uitkomsten pijn, functioneren en complicaties

Hunter 2018

Deze Amerikaanse studie^[55] is een case serie naar de effecten van de behandeling van FNSS met SCS (n=15). Gegevens uit twee registraties van (gepubliceerd) prospectief onderzoek uit meerdere centra zijn gebruikt voor de analyses. Dit is een selectie uit de registraties van Abbott, hiermee is onduidelijk hoe de selectie heeft plaatsgevonden. Geïncludeerde patiënten hadden FNSS na een operatie aan de nek. Onderzoekers hebben niet aangegeven of patiënten overwegend nek- of armpijn hebben. Na een succesvolle proefplaatsing met een SCS-stimulator volgde definitieve plaatsing. De duur van de proefplaatsing is niet gerapporteerd. Patiënten werden geëxcludeerd wanneer data onvoldoende beschikbaar waren. De instellingen van de stimulator zijn niet beschreven. Relevante uitkomsten van het onderzoek zijn: Patient Reported Pain Relief (PRPR) en Pain Disability Index (PDI). Eventuele complicaties zijn door de onderzoekers niet gerapporteerd. De follow-up-duur was twaalf maanden. Drie van de vier auteurs zijn als consultant werkzaam bij één of meerdere fabrikanten, zoals Abbott en Nevro.

Chivicula 2014

De Amerikaanse studie van Chivicula^[54] is een retrospectieve case serie (n=23 FNSS). Geïncludeerde patiënten zijn door één specialist behandeld met cervicale SCS of met SCS van het cervico-medullaire knooppunt (toegepast bij pijn in het hoofd of het gezicht). Meerdere indicaties zijn in de studie opgenomen. De inclusiecriteria vermelden niet of patiënten overwegend nek- of armpijn hadden. Bij de uitkomsten staat wel beschreven in welk gebied de pijnverlichting voornamelijk plaats vond. In totaal werden 121 patiënten geïncludeerd van wie n = 27 met FNSS. Na een proefperiode van drie dagen ontvingen 100 patiënten (FNSS, n=23) de definitieve stimulator. Inclusie vond plaats vanaf januari 1991. Uitkomsten zijn verkregen door telefonische interviews. Uitkomstmaten zijn: pre- en post-pijn (NRS), pijn-reductie, aantal revisies, complicaties en medicatiebehoefte. De gemiddelde follow-up-duur was 4.4 jaar (SD 3.7, range 0.3-13.6). In het artikel is niet beschreven door wie de studie is gefinancierd.

Vallejo 2007

Deze Amerikaanse studie^[56] is een case serie van vijf opeenvolgende FNSS patiënten behandeld met SCS-stimulatie (n=5). Geïncludeerde patiënten hadden ondanks (invasieve) interventies gedurende tenminste drie maanden onbeheersbare pijn zowel aan de nek als aan de bovenste extremiteiten. Het doel van de studie is het beoordelen van de pijnverlichting (weergegeven als percentage pijnverlichting) en het beschrijven van eventuele complicaties. Na een proefplaatsing van vijf tot zeven dagen volgde bij vier patiënten definitieve plaatsing van een stimulator. De instellingen van de stimulator zijn niet beschreven. De follow-up beslaat een periode van één tot negen maanden. In het artikel is niet beschreven door wie de studie is gefinancierd.

5.4.2

Effecten van spinal cord stimulation PICOT A en B (FNSS)

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 3). De beoordeling van het risico op bias staat in de bijlage 4. De uitkomsten van deze case series zijn niet vergelijkend en worden daarom niet met een forest-plot gepresenteerd.

Cruciale uitkomstmaten

Pijn na 4.4 jaar

Het effect van SCS op pijn (NRS 0-10) is zeer onzeker. In één studie (Chivucula 2014) was bij aanvang de pijn gemiddeld 8.8 (SD 1.0) (n = 23). Na een gemiddelde follow-up van 4.4 jaar SCS behandeling was de pijnscore 3.8 (SD 0.7); een gemiddelde reductie van 56.2% (SD 10.7). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege indirectheid en onnauwkeurigheid (tabel 3).

Responders ($\geq 50\%$ pijnverlichting) na 1 tot 12 maanden

Het effect van SCS op het percentage responders is zeer onzeker. De studie van Vallejo 2007 rapporteert pijnverlichting bij (n = 4) na één tot negen maanden. Deze vier patiënten beschrijven een verlichting van de pijn van meer dan 50%. De kwaliteit van bewijs is zeer laag, vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) (tabel 3).

De studie van Hunter 2018 rapporteert de PRPR⁴² na drie, zes en 12 maanden. Na drie maanden (n= 15) is het gemiddelde percentage responders 65% (SD 18), na zes maanden (n = 14) gemiddeld 62% (SD 25) en na 12 maanden (n =10) gemiddeld 72% (SD 20). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid (tabel 3).

Functioneren na 12 maanden

Het effect van SCS op functioneren is zeer onzeker. De PDI bij baseline (n = 15) was 51 (SD 11). Na twaalf maanden is de PDI afgenomen tot 24 (SD 17) (n = 15), $p < 0.001$. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid (tabel 3).

Complicaties

In één studie^[54](n= 23) zijn enkele complicaties beschreven. Dit betrof één revisie (4,3%), één liquor lekkage (4,3%), één infectie (4,3%) en twee patiënten hadden aanhoudende pijn of gevoelloosheid ter hoogte van de elektrode of het stimulatiesysteem (8,7%). De ernst van de infectie en de ernst/impact⁴³ van de liquorlekkage wordt niet beschreven. Vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid is de kwaliteit van bewijs zeer laag (tabel 3). Het percentage ernstige complicaties wordt uit de publicatie niet duidelijk, en zou kunnen variëren van 0 - 8,7%.

⁴² De patient reported percentage of pain relief is een maat voor het beschrijven van pijnverlichting en wordt weergegeven als een percentage. Een afname van tenminste 50% op de PRPR wordt gedefinieerd als een responder.

⁴³ Bijvoorbeeld of het enkel kortdurende hoofdpijn betrof of dat ziekenhuisopname nodig was.

Tabel 3 GRADE evidence tabel SCS

Vraagstelling: should SCS be used for FNSS?

Literatuur: Hunter 2018, Chivicula 2014, Vallejo 2007

Kwaliteit van het bewijs							Impact	Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	onnauwkeurigheid	Andere factoren			
Pijn na 4.4 jaar (follow up: gemiddeld 4.4 jaar; vastgesteld met: NRS schaal 0-10)									
1	case serie	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	ernstig ^a	niet gevonden	De pre-pijn-score was gemiddeld 8.8 (SD 1.0). Na een gemiddelde follow-up van 4.4 jaar (SD 3.7, range 0.3-13.6 jaar) was de gemiddelde pijnscore 3.8 (SD 0.7), een gemiddelde reductie van 56.2% (SD 10.7).	⊕○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Percentage responders (follow-up: 12 maanden en range 1-9 maanden, vastgesteld met > 50% verlichting van de pijn of > 50% verbetering op de PRRP door patiënt gerapporteerde percentage pijnverlichting)									
2	case series	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	ernstig ^a	niet gevonden	In de studie 'Vallejo 2007' rapporteren alle patiënten (n = 4) een pijnverlichting van meer dan 50% In de studie 'Hunter 2018' is het percentage responders na drie maanden 65% (sd 18), na zes maanden (n = 14) gemiddeld 62% (sd 25) en na 12 maanden (n = 10) gemiddeld 72% (sd 20).	⊕○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Functioneren na 12 maanden (follow up: gemiddeld 12 maanden; vastgesteld met: PDI Questionnaire schaal (0-70))									
1	case serie	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	ernstig ^a	niet gevonden	De PDI bij baseline (n = 15) was 51 (SD 11). Na twaalf maanden is de PDI afgenomen tot 24 (SD 17), p < 0.001.	⊕○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Functioneren: activiteiten in het dagelijkse leven (follow-up gemiddeld 4.4 jaar, vastgesteld met: één vraag))									
1	case serie	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	ernstig ^a	niet gevonden	18/23 (78%) van de patiënten geven aan dat hun activiteiten in het dagelijks leven verbeterd zijn.	⊕○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Complicaties (follow up: gemiddeld 4.4 jaar)									

Kwaliteit van het bewijs							Impact	Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	onnauwkeurigheid	Andere factoren			
2	Case series	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	Alle bij SCS gerapporteerde complicaties zijn opgenomen in de kenmerkentabel (bijlage 3). Na SCS komen complicaties voor: (1 liquor-lekkage (4%), 1 infectie (4%), 2 aanhoudende pijn/gevoelloosheid) (n =9.7%).	⊕○ ○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

a. klein aantal (n= ≤23) patiënten geïncludeerd; bij een aantal patiënten meer of minder kan het effect anders uitvallen.

b. Bij één van de studies is de selectie van patiënten retrospectief gedaan, waarmee selectiebias niet valt uit te sluiten.

c. Het is niet benoemd of patiënten overwegend nek- of armpijn hebben.

5.4.3

Kenmerken geïncludeerde studies dorsal root ganglion stimulation FNSS

Voor het beoordelen van het effect van DRGS op uitkomsten pijn, functioneren en complicaties zijn geen studies gevonden.

5.5

Standpunten, richtlijnen en lopende studies

De gevonden standpunten, richtlijnen en lopende studies zijn weergegeven in de bijlagen 2 en 4.

Standpunten buitenlandse organisaties

De Amerikaanse zorgverzekeraars United HealthCare, CIGNA, Aetna, BlueCross BlueShield NC beschouwen de behandeling van FBSS met SCS als medisch noodzakelijk, de behandeling valt onder de vergoeding. Ook volgens het Belgische federale kenniscentrum KCE kan SCS bij FBSS vergoed worden. Hierbij geldt dat SCS alleen toegepast moet worden bij geselecteerde patiënten met FBSS, bij wie een stapsgewijze, geïntegreerde en multidisciplinaire aanpak geen effect had. Patiënten komen pas in aanmerking voor SCS na zorgvuldige beoordeling door een multidisciplinair team en implantatie vindt alleen plaats na een positieve proefstimulatie. De behandeling dient plaats te vinden in gespecialiseerde centra. Volgens United HealthCare, Aetna en Cigna is er onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van DRGS bij deze indicatie en BlueCross BlueShield NC beschouwt DRGS als 'investigational' voor de behandeling van ernstige en chronische rugpijn. De Amerikaanse zorgverzekeraar CIGNA beschouwt ITDD als medisch noodzakelijk bij FBSS met rugpijn en/of radiculaire pijn, de behandeling valt onder de vergoeding. United HealthCare vergoedt ITDD bij onbehandelbare chronische pijn van oncologische en niet-oncologische oorsprong, zonder specifieke aandoeningen te noemen. Het moet hierbij gaan om patiënten bij wie minder invasieve medicatie niet heeft geholpen. Er moet een positieve proefperiode aan vooraf zijn gegaan (adequate pijnafname en effect op activiteiten in het dagelijkse leven en acceptatie van de patient).

Door de Amerikaanse zorgverzekeraars United Healthcare, CIGNA en BlueCross BlueShield NC wordt indicatie 'FNSS' niet apart genoemd. De Amerikaanse verzekeraar Aetna noemt FNSS ('failed cervical spine surgery syndrome', zich presenterend met armpijn) wel en beschouwt behandeling met SCS bij deze indicatie als experimenteel. De Belgische KCE noemt FNSS niet bij de aanbevelingen

voor SCS-behandeling. Wel wordt SCS genoemd bij cervicaal radiculair syndroom (zonder voorafgaande operatie) waarbij de aanbeveling is dat deze alleen in studieverband mag plaatsvinden in gespecialiseerde centra.

Nederlandse en buitenlandse richtlijnen

Er zijn geen Nederlandse richtlijnen gevonden die specifiek over FBSS en/of FNSS gaan. Wel wordt in de Nederlandse Richtlijn Wervelkolomgerelateerde pijnklachten van de lage rug (NVA, 2012, geautoriseerd door Nederlandse Orthopaedische Vereniging en Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie) neuromodulatie aanbevolen bij patiënten met FBSS waarbij beenpijn op de voorgrond staat en die onvoldoende of geen effect hebben van conservatieve therapie (dus bij patiënten uit PICOT A).

In buitenlandse richtlijnen waaronder NICE, Health Information and Quality Authority (HIQA, Ierland) en European Federation of Neurological Societies (EAN), wordt een (zwak) positieve aanbeveling gedaan voor SCS bij FBSS. Het gaat om patiënten waarbij de gebruikelijke behandeling geen effect heeft gehad. Het moet hierbij gaan om patiënten met een minimale VAS score van 50 (VAS 0-100mm) en tenminste zes maanden klachten waarbij de gebruikelijke behandeling geen effect heeft gehad en waarbij de proefstimulatie positief is geweest (tenminste 50% afname van de pijn). Ook wordt nadrukkelijk genoemd dat neuromodulatie slechts overwogen kan worden bij een selecte groep van patiënten waarbij de indicatiestelling door een multidisciplinair team van een pijnkliniek dient te gebeuren. Verder betreft het een 'last resort' behandeling, die ingezet kan worden nadat een stapsgewijze, geïntegreerde en multidisciplinaire aanpak geen effect had. De Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NASS) stelt dat SCS voor FBSS een effectieve behandeling is en dat er zwak bewijs is voor de effectiviteit van DRGS bij FBSS. In deze richtlijnen wordt FNSS niet genoemd.

Lopende klinische studies

Ten tijde van deze beoordeling wordt in België een studie uitgevoerd naar High Density Stimulation (HDS) bij FBSS, waarbij vergeleken wordt met conventionele SCS en met sham (trial nummer NCT03462147). Het betreft een kleine, kort lopende studie (n=10, studieduur 28 dagen), verwachte afronding verzamelen data is december 2018.

Franse onderzoekers onderzoeken drie verschillende vormen van stimulatie (conventionele, Burst en Hoge Frequentie) met SCS bij FBSS-patiënten. Dit is een prospectieve, gerandomiseerde, cross-over studie (n=28). De resultaten worden in juli 2020 verwacht (trial nummer NCT03014583).

Van de ON/OFF studie van Van Buyten naar High frequency SCS bij FBSS, geregistreerd in 2011 onder trial nummer ISRCTN33292457, zijn geen publicaties gevonden.

In het trialregister zijn geen lopende klinische studies gevonden over de behandeling van FNSS met SCS of DRGS.

5.6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

5.6.1 Bespreking relevante aspecten

5.6.1.1 Claim en positionering

Neuromodulatie wordt ingezet voor behandeling van pijn bij patiënten met FBSS respectievelijk 'FNSS' bij wie conservatieve behandeling geen effect heeft gehad, de pijnklachten ernstig zijn en er geen andere behandelopties meer zijn. Het gaat om een stapsgewijze aanpak waarbij een complexe, invasieve interventie, zoals neuromodulatie, pas als mogelijke laatste stap wordt aangeboden. Bij FBSS wordt

neuromodulatie toegepast in de vorm van spinal cord stimulation (SCS), dorsal root ganglion stimulation (DRGS) of Intrathecal Drug Delivery (ITDD). Bij FNSS wordt neuromodulatie toegepast in de vorm van spinal cord stimulation (SCS) of dorsal root ganglion stimulation (DRGS). Neuromodulatie neemt de oorzaak van de pijn niet weg, maar zou de ervaren pijn verlichten.

5.6.1.2 Werkingsmechanisme

Hiervoor verwijzen wij naar paragraaf 3.4.1.

Ervanuitgaand dat de pathofysiologie van FNSS met radiculaire armpijn door compressie van de zenuwwortel en die van FBSS met radiculaire beenpijn vergelijkbaar zijn, zijn we van mening dat de bevindingen bij FBSS ook toepasbaar zijn op FNSS met radiculaire armpijn door wortelcompressie. We baseren ons voor de effectiviteit van FNSS met radiculaire armpijn door wortelcompressie dan ook op de onderzoeksgegevens die gevonden zijn voor FBSS met overwegend radiculaire beenpijn.

5.6.1.3 Passend onderzoek en effecten

Voor het aantonen van de effectiviteit is een goed uitgevoerde randomized controlled trial (RCT) vereist. Gezien het feit dat de cruciale uitkomsten (pijn, percentage responders en functioneren) subjectief zijn, is blinding van belang. Een shamgecontroleerde studie is daarom de meest optimale vergelijking. Voor het beoordelen van complicaties worden naast RCT's ook case series meegenomen.

Spinal cord stimulation

Voor de beoordeling van SCS bij radiculaire klachten zijn twee RCT's bij FBSS gevonden en geen RCT's over SCS bij FNSS.

In de RCT's worden een grote klinisch relevante afname van pijn en een groot percentage responders na behandeling met SCS gezien ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Op functioneren wordt een klinische relevante verbetering gevonden ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstmaten pijn en percentage responders is als middelmatig beoordeeld en voor de uitkomst functioneren als zeer laag.

Voor de beoordeling van SCS zijn twee RCT's over SCS bij FBSS met overwegend rugpijn gevonden en geen RCT's over SCS bij FNSS met overwegend armpijn. De RCT's betreffen een sham-gecontroleerde studie en een RCT waarin multicolumn SCS wordt vergeleken met optimale medische behandeling (OMM). Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor een grotere afname van pijn na behandeling met SCS ten opzichte van sham-stimulatie. De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstmaat pijn is als laag tot zeer laag beoordeeld. Er zijn geen gegevens over functioneren. Er wordt een niet klinische relevante afname van de rugpijn gezien na behandeling met multicolumn SCS ten opzichte van OMM na zes maanden. De kwaliteit van bewijs is middelmatig. De pijnafname houdt aan tot 24 maanden. De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er wordt een groter percentage responders na behandeling met SCS gezien ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. De kwaliteit van bewijs is laag. Het percentage responders blijft hoger in de SCS groep dan in de OMM groep na 24 maanden. De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat het functioneren beter is bij multicolumn SCS ten opzichte van OMM. De kwaliteit van bewijs is beoordeeld als zeer laag.

Complicaties na permanente SCS implantatie zijn onderzocht in elf observationele studies. Verschillende complicaties komen voor in 2-23% van de patiënten met FBSS en bij 21,7% van de patiënten met FNSS. Het percentage (zeer) ernstige complicaties varieert van 0 - 8,7%. De kwaliteit van het bewijs voor deze uitkomstmaat is laag (FBSS) tot zeer laag (FNSS).

Dorsal root ganglion stimulation

Voor de beoordeling van DRGS is één kleine case serie gevonden over DRGS bij FBSS bij patiënten met overwegend rugpijn en geen passende studie naar DRGS bij FNSS. In de case serie zijn aanwijzingen gevonden dat DRGS leidt tot afname van de been- en rugpijn ten opzichte van baseline. De kwaliteit van het bewijs is als zeer laag beoordeeld. Functioneren is in deze studie niet als uitkomstmaat meegenomen. Complicaties ten gevolge van DRGS zijn onderzocht in één case serie. Zij komen vaak (8.3-33.3%) voor en zijn soms (zeer) ernstig (16.7%). De kwaliteit van het bewijs voor deze uitkomstmaat is zeer laag.

Intrathecal Drug Delivery

Voor de behandeling van ITDD bij FBSS bij patiënten met overwegend rugpijn is één retrospectieve studie gevonden. In deze studie werden patiënten in drie gematchte groepen vergeleken (ITDD versus medicatie, ITDD versus een klinisch revalidatieprogramma). Er zijn aanwijzingen dat ITDD leidt tot een klinisch relevante afname van pijn ten opzichte van medicatie of een klinisch revalidatieprogramma. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat ITDD leidt tot beter functioneren ten opzichte van medicatie of een revalidatieprogramma. De kwaliteit van het bewijs voor pijn en functioneren is als zeer laag beoordeeld. Gegevens over complicaties ontbreken.

5.6.1.4

Richtlijnen en standpunten

In de Zorgstandaard 'Chronische pijn' en de NHG-standaard 'Pijn' wordt neuromodulatie als behandeloptie genoemd als laatste stap in de stapsgewijze benadering van patiënten met chronische pijn. In het hoofdstuk over FBSS in de 'Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding' (2018) van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie Sectie Pijn- en Palliatieve geneeskunde (NVA) en Vlaamse Anesthesiologische Vereniging voor Pijnbestrijding (VAVP) wordt SCS aanbevolen bij patiënten met FBSS met overwegend radiculare beenpijn, bij wie conservatieve behandeling niet heeft geholpen. Het betreft een matig sterke aanbeveling met matige kwaliteit van bewijs. Een zwakke aanbeveling, zonder GRADE beoordeling, is gedaan voor hoge frequentie SCS bij patiënten met FBSS die naast beenpijn ook rugpijn hebben. ITDD wordt niet in de aanbevelingen genoemd. In buitenlandse richtlijnen waaronder NICE, Health Information and Quality Authority (HIQA, Ierland) en European Federation of Neurological Societies (EAN), wordt een (zwak) positieve aanbeveling gedaan voor SCS bij FBSS. Het gaat om patiënten waarbij de gebruikelijke behandeling geen effect heeft gehad. Het moet hierbij gaan om patiënten met een minimale VAS score van 50 (VAS 0-100mm) en tenminste zes maanden klachten waarbij de gebruikelijke behandeling geen effect heeft gehad en waarbij de proefstimulatie positief is geweest (tenminste 50% afname van de pijn). Ook wordt nadrukkelijk genoemd dat neuromodulatie slechts overwogen kan worden bij een selecte groep van patiënten waarbij de indicatiestelling door een multidisciplinair team van een pijnkliniek dient te gebeuren. Verder betreft het een 'last resort' behandeling, die ingezet kan worden nadat een stapsgewijze, geïntegreerde en multidisciplinaire aanpak geen effect had. De Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NASS) stelt dat SCS voor FBSS een effectieve behandeling is en dat er zwak bewijs is voor de effectiviteit van DRGS bij FBSS. In deze richtlijnen wordt FNSS niet genoemd.

5.6.1.5

Overige aspecten

Uit de literatuur komt naar voren dat een aantal aspecten de effectiviteit van de behandeling bij FBSS met overwegend radiculare beenpijn en FNSS met radiculare armpijn door compressie van de wortel mede bepalen of beïnvloeden, te weten:

- Zorgvuldige indicatiestelling: de behandeling is geïndiceerd voor patiënten met

neuropathische c.q. radriculaire pijn. De diagnose neuropathische pijn is echter niet eenvoudig te stellen. Bij FBSS en FNSS kan (bovendien) sprake zijn van een mengbeeld van neuropathische en nociceptieve pijn. Verder moet bij FNSS myelumcompressie uitgesloten zijn. Zorgvuldige indicatiestelling op basis van eenduidige definitie van FBSS resp. FNSS is daarom noodzakelijk. De NVA heeft in verband hiermee in samenspraak met NVN, NVvN, NOV en DSS een definitie opgesteld van FBSS en van FNSS.⁴⁴ Deze luiden als volgt:

Het *Failed Back Surgery Syndroom* (FBSS) is een chronisch pijnsyndroom dat kan ontstaan na wervelkolomchirurgie (chirurgische eindfase na één of meerdere ingrepen in de lumbale wervelkolom, geïndiceerd om lage rugklachten, radriculaire pijn of de combinatie van beide te verlichten, zonder effect). De oorzaak kan multifactorieel zijn zoals persisterende wortelcompressie, recidief herniatioe, littekenvorming, en tevens beschadiging van de wortel.

Hierbij zijn de klinische symptomen de belangrijkste overwegingen om over te gaan op SCS.

Overweeg SCS bij patiënten met FBSS waarbij de beenpijn en neuropathische rugpijn op de voorgrond staan en waarbij een state-of-the-art conservatieve behandeling niet tot voldoende pijnvermindering heeft geleid en een operatieve ingreep niet aan de orde is. Tevens dienen daarbij psychologische factoren behandeld te zijn en dienen er geen psychologische contra-indicaties te zijn voor toepassing van SCS.

Het *Failed Neck Surgery Syndroom* (FNSS) is een chronisch pijnsyndroom dat kan ontstaan na wervelkolomchirurgie (chirurgische eindfase na één of meerdere ingrepen in de cervicale wervelkolom, geïndiceerd om nekpijn, radriculaire armpijn of de combinatie van beide te verlichten, zonder effect). De oorzaak kan multifactorieel zijn zoals persisterende wortelcompressie, recidief herniatioe, littekenvorming, en tevens beschadiging van de wortel.

Hierbij zijn de klinische symptomen de belangrijkste overwegingen om over te gaan op SCS.

Overweeg SCS bij patiënten met FNSS waarbij de armpijn en neuropathische nekpijn op de voorgrond staan waarbij een state-of-the-art conservatieve behandeling niet tot voldoende pijnvermindering heeft geleid en een operatieve ingreep niet aan de orde is. Tevens dienen daarbij psychologische factoren behandeld te zijn en dienen er geen psychologische contra-indicaties te zijn voor toepassing van SCS.

- 'Last resort' behandeling: onduidelijk is welke behandelingen een patiënt gehad moet hebben, voordat hij/zij in aanmerking komt voor neuromodulatie.⁴⁵ Deze aspecten (wanneer heeft een nieuwe operatie geen zin meer, welke (operatieve) behandelingen moet de patiënt hebben gehad voordat sprake is van last resort) worden meegenomen in één van de actiepunten in het plan van aanpak van de NVA betreffende het kwaliteitssysteem neuromodulatie. Dat betreft het opstellen van "een nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen". Volgens het plan van aanpak bestaat dat uit een algemeen deel en een diagnose specifiek deel en zal de NVA deze beschrijving ter autorisatie voorleggen aan de relevante wetenschappelijk

⁴⁴ De NVA heeft de definities per email van 6 augustus 2019 toegestuurd.

⁴⁵ Richtlijnen daarover ontbreken op dit moment. Er is als gevolg daarvan sprake van praktijkvariatie. Zorgverzekeraars signaleren dit ook: patiënten worden soms meerdere malen geopereerd aan de rug, zonder het gewenste effect.

verenigingen. De NVA verwacht dit in december 2019 te hebben afgerond. Wij voegen hier nog aan toe: door prospectief de voorgeschiedenis van de patiënt vast te leggen wordt het mogelijk om dit punt (wanneer heeft een nieuwe operatie geen zin meer) op termijn scherper in het betreffende protocol vast te leggen.

- Voldoende ervaring en expertise behandelaren: zorgvuldige indicatiestelling is - zoals gezegd - vereist. Dit betekent dat de indicatiestelling moet plaatsvinden door een multidisciplinair team, waarin - vanwege de diagnostisering van neuropathische pijn en het uitsluiten van psychologische contra-indicaties - naast een anesthesioloog-pijnspecialist, een orthopedisch chirurg en/of neurochirurg, ook een neuroloog en een psycholoog zitting hebben. Wij gaan ervan uit dat in de in het plan van aanpak van de NVA voorziene "nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen" ook dit punt wordt meegenomen. Daarbij kan ook worden meegenomen in welke gevallen het medisch inhoudelijk gewenst is om een revalidatie-arts te betrekken.
- Proefplaatsing: voorafgaand aan de definitieve plaatsing van een implantaat bij een patiënt moet altijd eerst een proefstimulatie worden gedaan om na te gaan of daadwerkelijk effect (> 50% afname van de pijn) te verwachten is van een definitieve plaatsing. Dit is al vast behandelbeleid en zal daarom in de in het plan van aanpak van de NVA voorziene "nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen" worden opgenomen.
- Effectiviteit op lange termijn. Het is onduidelijk wat de effecten op lange termijn zijn. Daarom moeten het vervolgtraject en de nazorg helder zijn: hoe vaak moeten controles bij de patiënt plaatsvinden en wanneer kan/moet eventueel gestopt worden met neuromodulatie? Een set van heldere stopcriteria is hiervoor noodzakelijk. Ook dit zal worden meegenomen in de in het plan van aanpak van de NVA voorziene "nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen".
- Patiëntenregistratie: mede gelet op voorstaande punten, dient er een patiëntenregistratie te komen waarin (lange termijn) uitkomsten (pijn, functioneren en kwaliteit van leven) en complicaties/bijwerkingen (in relatie tot type stimulator) worden vastgelegd en geëvalueerd. Dit betekent per saldo dat het beoogde kwaliteitssysteem neuromodulatie opnieuw moet worden ingericht en geïmplementeerd. Het eerder genoemde plan van aanpak van de NVA is erop gericht om daarin te voorzien.
- Beperkt aantal gecertificeerde centra: gelet op de lastige indicatiestelling, de complexiteit van de behandeling die specifieke expertise van behandelaren vergt en de vele verschillende indicaties, is het wenselijk dat de behandeling in een bij voorkeur beperkt aantal gecertificeerde centra wordt uitgevoerd, waarbij getoetst wordt aan door de relevante beroepsgroep(en) opgestelde kwaliteitscriteria voor behandelcentra. In het eerder genoemde plan van aanpak van de NVA is dit als aandachtspunt opgenomen. ZN heeft in reactie op het plan van aanpak laten weten dat men een volume-norm van 50-70 behandelingen per jaar gewenst vindt en wil komen tot een beperkt aantal centra per regio, waarbij zorgverzekeraars de zorg kunnen inkopen en ook afspraken kunnen maken over adequate registratie van behandeluitkomsten. Dit kunnen wat de zorgverzekeraars betreft ook regionale multidisciplinaire samenwerkingsverbanden tussen ziekenhuizen zijn. ZN en NVA zijn hierover met elkaar in gesprek en een voorbeeld-samenwerkingsovereenkomst die daartoe gebruikt kan worden, is in de maak (zie bijlage 1c).

5.6.1.6 Afwegen relevante aspecten

Om van meerwaarde voor de patiënt te kunnen spreken is het van belang dat de patiënt minder pijn heeft na behandeling met neuromodulatie vergeleken met de

controlebehandeling(en). Vanwege het ontbreken van kwalitatief goede studies weten we niet of DRGS tot een relevante afname van de pijn leidt bij zowel FBSS met overwegend radiculaire beenpijn, FBSS met overwegend rugpijn, 'FNSS' met radiculaire armpijn en 'FNSS' met nekpijn. Ook ontbreken er kwalitatief goede studies over ITDD bij FBSS. We weten daarom niet of ITDD tot een relevante afname van de pijn leidt bij zowel FBSS met overwegend radiculaire beenpijn als FBSS met overwegend rugpijn. Er is ook geen meerwaarde aangetoond voor SCS bij FBSS met overwegend rugpijn en FNSS bij overwegend nekpijn. Uit de betreffende studies komt niet naar voren of het is zeer onzeker dat sprake is van een voor de patiënt relevante vermindering van pijn ten opzichte van de controlebehandeling(en). Op de uitkomst functioneren is geen klinisch relevante verbetering gezien danwel zijn geen gegevens bekend.

Op basis van de beschikbare evidence voor effectiviteit lijkt alleen bij patiënten met FBSS die overwegend radiculaire beenpijn en bij patiënten met FNSS die radiculaire armpijn door compressie van de wortel hebben en voor wie geen alternatieve behandeling bestaat (last resort), sprake te zijn van meerwaarde van SCS op pijn en percentage responders op pijn in vergelijking met de gebruikelijke behandeling. Het effect op functioneren is onduidelijk.

Het Zorginstituut gaat er vooralsnog van uit dat de overige aspecten die de effectiviteit mede bepalen (zie de uiteenzetting in paragraaf 5.6.1.5), in de praktijk voldoende geborgd zijn resp. zullen zijn binnen afzienbare tijd. Het plan van aanpak betreffende het kwaliteitssysteem neuromodulatie van de NVA is erop gericht daarin te voorzien. Op basis daarvan en in combinatie met de gevonden evidence voor effectiviteit, concludeert het Zorginstituut dat de behandeling met SCS bij FBSS bij overwegend radiculaire beenpijn en de behandeling bij 'FNSS' met radiculaire armpijn voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5.6.2 *Conclusie*

5.6.2.1 Conclusie DRGS, ITDD en SCS

Wij concluderen op basis van bovenstaande dat DRGS en ITDD bij FBSS met overwegend radiculaire beenpijn en FNSS met radiculaire armpijn en bij FBSS met overwegend rugpijn en FNSS met overwegend nekpijn niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Dit geldt ook voor SCS bij FBSS met overwegend rugpijn en FNSS met overwegend nekpijn. Gevolg hiervan is dat deze behandelingen bij bedoelde indicaties niet behoren tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

5.6.2.2 Conclusie SCS

Wij concluderen op basis van bovenstaande dat SCS bij FBSS met overwegend radiculaire beenpijn en bij 'FNSS' met radiculaire armpijn voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. Dat is uitsluitend het geval als indicatiestelling en behandeling plaatsvinden overeenkomstig de beschrijving van de NVA van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen. In december 2019 zal – volgens plan van de NVA – een nieuwe, geactualiseerde beschrijving beschikbaar zijn. Wij zullen deze geactualiseerde beschrijving tegen die tijd – in samenspraak met NVA, ZN en patiëntenverenigingen – bezien, uitgaande van de bevindingen in dit standpunt (als onderdeel van onze voorgenomen monitoring en evaluatie van het standpunt; zie paragraaf 13.4.2). In ieder geval moet vooralsnog worden aangehouden dat het uitsluitend een te verzekeren prestatie is als het volwassen patiënten betreft bij wie:

- de definitie FBSS respectievelijk FNSS van toepassing is;

- radriculaire beenpijn (FBSS) respectievelijk armpijn (FNSS) op de voorgrond staat, ondanks optimale medische en paramedische behandeling;
- de VAS- en/of NRS-pijnscore ≥ 5 is;
- de proefbehandeling positief is (afname van de pijn met tenminste 50%);
- de indicatiestelling plaatsvindt in multidisciplinair teamverband.⁴⁶

Het is van belang dat de zorgverzekeraars dit bij het maken van afspraken met zorgaanbieders in het kader van de zorginkoop betrekken en daarmee borgen. Via die weg kunnen zorgverzekeraars ook zorgaanbieders ertoe verplichten consequent te voldoen aan de overeenkomstig het kwaliteitssysteem neuromodulatie vereiste registratie van gegevens van patiënten(zorg). Voor de goede orde: het eventueel niet nakomen door een zorgaanbieder van een aldus contractueel vastgelegde registratieverplichting kan uiteraard niet aan een verzekerde worden tegengeworpen en er dus niet toe leiden dat deze de behandeling (gedeeltelijk) voor eigen rekening moet nemen. Registratieafspraken tussen zorgverzekeraar en zorgaanbieder laten de aanspraken op (vergoeding van) zorg van de verzekerde op grond van zijn/haar zorgverzekering ongemoeid.

Verder kan een zorgverzekeraar ervoor kiezen om de zorg uitsluitend in te kopen bij een gecertificeerde zorgaanbieder. Wil de zorgverzekeraar tevens regelen dat de zorg alleen een verzekerde prestatie is en dus alleen aan de verzekerde wordt vergoed indien deze de zorg van een gecertificeerde zorgaanbieder ontvangt, dan zal de zorgverzekeraar deze beperking met zoveel woorden (expliciet) moeten opnemen in de met de verzekerde te sluiten zorgverzekering (dus opnemen in de modelovereenkomst(en) die de zorgverzekeraar op de markt brengt).

⁴⁶ Dit zijn de aspecten op basis waarvan wij de relevante literatuur hebben geselecteerd en hebben beoordeeld teneinde een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van de behandeling.

6 Complex regionaal pijnsyndroom

Complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) is een pijnsyndroom met regionale pijn (niet beperkt tot het innervatiegebied van een specifieke zenuw of dermatoom) en daarnaast oedeem, vasomotore, sudomotore en/of trofische stoornissen. Het betreft doorgaans één van de extremiteiten. CRPS ontstaat meestal na fracturen en/of weke delen letsel, soms is er geen duidelijke oorzaak of trauma. De pijn is disproportioneel in duur en ernst in vergelijking met het normale pijnbeloop na trauma. De progressie van het syndroom over de tijd is variabel.^{47,48}

De centrale vraag is: voldoen spinal cord stimulation (SCS) en dorsal root ganglion stimulation (DRGS) als behandeling van chronische pijn door complex regionaal pijn syndroom (CRPS) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

Bij het beantwoorden van deze vraag gaan wij uit van de volgende PICOT:

Tabel 1 PICOT

P = patient	<p>Volwassen patiënten met Complex Regionaal Pijn Syndroom (CRPS) ondanks optimale medische en paramedische behandeling*. De VAS en/of pijnscore is ≥ 5 en de klachten zijn minimaal 1 jaar aanwezig.^{49, 50}</p> <p>*Optimale (para)medische behandeling bestaat uit een stepped-care aanpak; zie voor de beschrijving van deze stappen o.a. de NHG-standaard pijn en Zorgstandaard Chronische pijn.^[12, 10]</p> <p>NB Behandeling hoeft niet noodzakelijkerwijs tijdens de studie gestaakt te worden.</p>
I = intervention	<p>Eén van de volgende interventies:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spinal Cord Stimulation (SCS) 2. Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRGS)
C = comparator	Sham stimulatie, optimale (para) medische behandeling
O = outcome	<p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pijn - Responders op pijn - Functioneren - Bijwerkingen/complicaties <p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kwaliteit van leven

⁴⁷ Voor meer informatie over de pathofysiologie van CRPS verwijzen wij naar de Richtlijn Complex Regionaal Pijnsyndroom type 1 (2014)

⁴⁸ Er wordt wel onderscheid gemaakt tussen CRPS-I en CRPS-II: CRPS-I ontstaat na iedere vorm van trauma, in het bijzonder een fractuur of weke delen laesie. CRPS-II ontstaat na beschadiging van een zenuw. Op basis van de reacties bij consultatie van de PICOT nemen we CRPS I en CRPS II in onze beoordeling mee, in principe zonder onderscheid te maken.

⁴⁹ SLKN, Stichting Landelijk Kwaliteitssysteem Neuromodulatie

⁵⁰ Er zal in de praktijk minimaal zes maanden tot een jaar nodig zijn om alle conservatieve behandelingen te doorlopen.

	<ul style="list-style-type: none"> - Globaal ervaren effectscore (Global Perceived Effect) / Patient's Global Impression of Change - Medicatiegebruik
T = time	<p>Effectiviteit: 1 jaar</p> <p>Veiligheid: korte en lange termijn complicaties (tenminste meerdere jaren (voorkeur 5 jaar))</p> <p>Wanneer de effectbeoordeling door de patiënt zelf gedaan moet worden (zoals bij de uitkomst 'pijn') is er kans op initiële overschatting van het effect. Daarnaast zijn er aanwijzingen in de literatuur dat de positieve effecten in de loop van de tijd ook kunnen afnemen.</p> <p>Om de effectiviteit van neuromodulatie te meten is ons inziens een follow-up periode van 1 jaar noodzakelijk.</p> <p>Op grond van het feit dat het om een chronische aandoening gaat en dat bij neuromodulatie 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 (bij voorkeur 5 jaar).</p>

Tabel 2 Meetinstrumenten & Klinische relevantiegrenzen (tussen groepen)

Cruciale uitkomsten	Meetmethode/instrumenten	Klinische relevantie grens
Pijn	Visual Analogue Scale (VAS)	MIC* 2 punten of 30% afname
	McGill Pain Questionnaire – NRS (MPQ-NRS)	MIC* 2 punten of 30% afname
Responders	Percentage responders	Relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25.
Functioneren	Test functioneren handen en voeten	Standardized mean difference (SMD) van 0,5

* Minimal important change

Toelichting op de klinisch relevante verschillen

Voor de uitkomstmaten waar geen wetenschappelijke literatuur voorhanden is ter onderbouwing van klinische relevantiegrenzen, hanteren we door de GRADE voorgestelde default waarden die overeenkomen met een matig effect. Voor continue uitkomstmaten is dit een standardized mean difference (SMD) van 0,5; voor dichotome uitkomstmaten is dit een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25.

- Pijn

Voor pijn worden de volgende meetinstrumenten gebruikt:

- Visual Analogue Scale (VAS) is een meetschaal, bestaande uit een horizontale of verticale lijn van doorgaans 100 mm (10 cm) lengte. Aan de linker of onderkant staat de minimumscore, aan de rechter of bovenkant staat de maximumscore. De patiënt moet loodrecht op de lijn aanstrepen in welke mate hij of zij pijn ervaart, waarbij 0 geen pijn is en 100 mm de ergst denkbare pijn. Het aantal millimeter tussen de door de patiënt aangegeven streep en de minimumscore is de score op de VAS.
- MPQ-NRS registreert de Numerical Rating Scale (NRS) van gemiddelde pijn, minimale pijn, maximale pijn en pijn tijdens inspanning (schaal 0-10: 0 = geen pijn en 10 = slechtste pijn ooit).

Voor pijn beoordeeld met de VAS en NRS gaan we uit van een minimal important change (MIC) van twee punten. Dit is in lijn met Ostelo (2008)^[36] waarin

beschreven wordt dat lagere MIC waarden gebruikt moeten worden bij minder belastende non-invasieve interventies, terwijl een hogere MIC gepast is als het gaat om een risicovolle behandeling. Aangezien neuromodulatie tot de laatste categorie behoort wordt in deze beoordeling een MIC van twee punten c.q. 30% verbetering gehanteerd⁵¹.

Functioneren

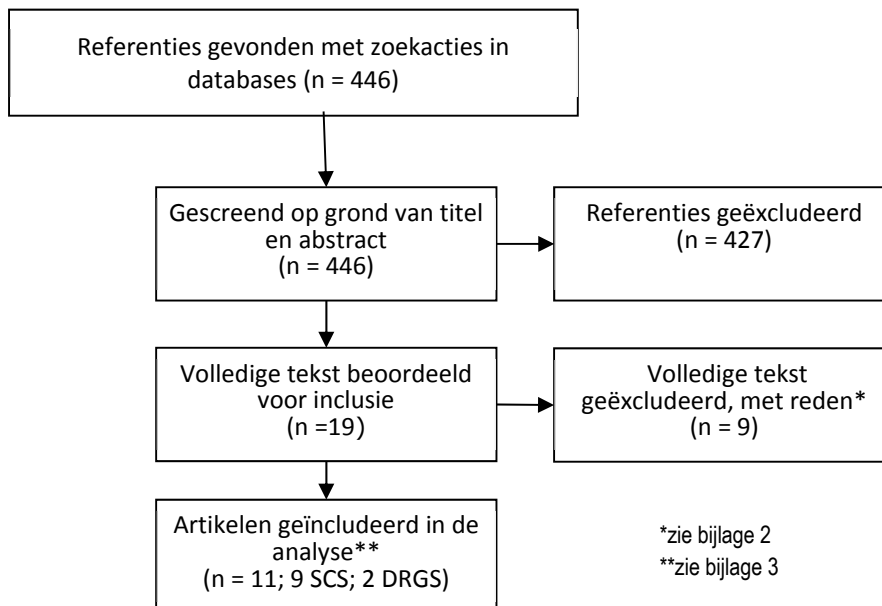
Fysiek functioneren van de bovenste extremiteit of de onderste extremiteit kan beoordeeld worden door de tijd (in seconden) te meten die nodig is om een test uit te voeren. Bij de onderste extremiteit worden de testen uitgevoerd op een voetplaat en worden vier testen afgenomen: voor en achterwaarts schuiven voor meten van mobiliteit, zijwaarts schuiven voor meten van mobiliteit, met voet aantikken van twee bellen voor meten van coördinatie en mobiliteit, en een pedaal induwen voor meten van kracht en mobiliteit.^[57] Bij de hand gaat het om de volgende testen: schrijven, omdraaien van kaarten, oppakken en kleine voorwerpen, eten, stapelen van schijven, lichte en zware voorwerpen optillen.^[58]

6.1 Resultaten zoekactie

De zoekstrategie resulteerde in 466 referenties, waarvan twee RCT's volledig (waarover vijf publicaties zijn verschenen) en vijf niet-vergelijkende studies voldeden aan de inclusiecriteria.

De studies die zijn geëxcludeerd na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 2.

Figuur 1 Flowchart selectie studies



6.2 Kenmerken geïncludeerde studies spinal cord stimulation

Bijlage 3 geeft een gedetailleerd overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies.

Kenmerken van de studies met betrekking tot uitkomsten pijn en functioneren

⁵¹ Patiënten die voor neuromodulatie in aanmerking komen hebben een hoge VAS score. 30% verbetering betekent bij een VAS op baseline van ≥ 6 een verbetering van > 2 punten.

Voor het beoordelen van het effect van SCS op de uitkomsten pijn en functioneren zijn twee gerandomiseerde studies (RCT's) in deze beoordeling opgenomen. In de ene RCT^[59] (Kemler 2000) wordt SCS toegevoegd aan fysiotherapie vergeleken met fysiotherapie alleen. Over deze studie zijn vier publicaties verschenen. In de andere RCT^[32] (Kriek 2017) worden verschillende SCS instellingen vergeleken met een sham instelling.

Voor het bepalen van de complicaties van SCS zijn bovengenoemde RCT's opgenomen en vier case studies^[60-62] (Harke 2005 Bennet 1999 Oakley 1999 en Kemler 1999).^[63]

Kemler 2000

De Nederlandse trial (Kemler 2000) is een singlecenter niet geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde studie met als doel het bepalen van de effectiviteit van SCS bij patiënten (18-65 jaar, n = 54)) met CRPS I volgens de IASP-criteria. Patiënten werden gerandomiseerd voor SCS (85 Hz) en gestandaardiseerde fysiotherapie (SCS + FT, n = 36) of gestandaardiseerde fysiotherapie alleen (FT, n = 18). Patiënten ondergingen eerst een proefstimulatie van tenminste zeven dagen om te bepalen of zij in aanmerking komen voor definitieve plaatsing van een SCS. De proefperiode is positief wanneer gedurende de proefstimulatie de VAS score met tenminste 50% verbetert of een score van tenminste zes ("veel verbeterd") op de zevenpuntschaal voor Global Perceived Effect (GPE) wordt behaald. Bij twaalf patiënten was de proefstimulatie negatief. Deze patiënten ontvingen vervolgens alleen fysiotherapie, maar de resultaten hiervan werden in de ITT-analyse meegenomen als 'interventie' patiënten. Er zijn vijf uitkomstmaten: pijnintensiteit gemeten met de VAS en McGill Pain Questionnaire (MPQ); GPE op een zevenpuntschaal; functionaliteit van de voet(en) en hand(en); gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven gemeten met de Nottingham Health Profile (NHP), EQ-5D, verkorte versie van de Sickness Impact Profile (SIP), en de Self-Rating Depression Scale; en complicaties gerelateerd aan het inbrengen van het implantaat en gerelateerd aan het implantaat zelf. Deze uitkomsten werden gemeten na drie en zes maanden behandelen. De gemiddelde VAS score voor pijn is bij aanvang van de studie 7.1 (SD 1.5) in de SCS + FT groep en 6.7 (SD 1.2) in de FT groep. De studie is gefinancierd door het College voor Zorgverzekeringen (het voormalige Zorginstituut).

Van deze trial zijn ook nog de resultaten na één jaar (Kemler 2002), na twee jaar (Kemler 2004) en na vijf jaar gepubliceerd (Kemler 2008). Na vijf jaar zijn de resultaten van 31 patiënten in de SCS + FT groep en 13 in de FT groep in de analyse meegenomen.⁵²

Kriek 2017

De Nederlandse studie (Kriek 2017) is een multicenter dubbelblinde gerandomiseerde sham gecontroleerde cross-over trial (n = 29) met als doel het bepalen van de effectiviteit van vijf verschillende SCS-frequenties (standaardstimulatie met 40 Hz, 500 Hz, 1200 Hz, 'burst' en sham stimulatie). Ook werd bepaald welke frequentie de voorkeur heeft bij patiënten met CRPS. Sham werd als volgt 'geprogrammeerd': er werd een 100 Hz stimulus gegeven om een vergelijkbaar gevoel voor de patiënt te bewerkstelligen; direct na dit 'programmeren' werd de stimulator uitgezet, deze bleef uit gedurende de onderzoeksperiode.

Patiënten werden geïncludeerd als ze gediagnosticeerd waren met CRPS volgens de

⁵² Het gaat hierbij om een *intention to treat* analyse; in deze analyse zitten patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd zijn voor de SCS+ FT groep. In deze groep had niet iedereen een positieve proefstimulatie. Uit de oorspronkelijke groep gaat het na vijf jaar om 22 patiënten die wel SCS hebben gehad en 9 patiënten niet, maar die oorspronkelijk wel gerandomiseerd waren voor SCS + FT, totaal 31 patiënten.

IASP-criteria.

Bij aanvang van de studie werden 89 patiënten gescreend. 36 patiënten waren niet geschikt voor SCS (reden niet vermeld), vier patiënten werden afgewezen voor SCS (zonder toelichting) en zes patiënten wilden niet participeren in de studie. Van de 43 patiënten ondergingen 40 een proefstimulatie van tenminste één tot twee weken om te bepalen of zij in aanmerking komen voor definitieve SCS. De proefperiode werd als succesvol beschouwd als de patiënt een pijnreductie van > 50% heeft op een VAS schaal en/of de patiënt heeft verklaard dat de symptomen afgenomen zijn (n = 35/40, 87.5%). Deze 35 patiënten kregen drie maanden standaard SCS (40 Hz) voordat ze gerandomiseerd werden naar de verschillende SCS-frequenties. Er vielen in deze periode twee patiënten af vanwege onvoldoende effect. Bij deze patiënten werd de stimulator verwijderd. Er bleven slechts 33 patiënten (37%) over en zij werden in een gerandomiseerde volgorde behandeld met verschillende SCS-frequenties. De stimulatieperiode bestaat uit vijf perioden van twee weken waarin de vijf verschillende frequenties worden getest. Na elke stimulatieperiode is een wash-out periode van twee dagen; na de interventie een beoordeling uitgevoerd om de stimulatie-effecten op pijn en Global Perceived Effect (GPE) te evalueren. Na het testen van deze vijf frequenties wordt door de patiënt de frequentie gekozen die de volgende drie maanden wordt gebruikt. Deze beslissing is hoofdzakelijk gebaseerd op pijnvermindering. Vier patiënten zijn tijdens de interventiecyclus gestopt (2 dislocatie elektrode, 1 verhuizing, 1 toename pijn). Negenentwintig patiënten hebben de studie voltooid en zijn meegenomen in de analyse volgens protocol. De primaire uitkomsten waren pijnintensiteit gemeten met de VAS (schaal 0-100) en de Nederlandse versie van de McGill Pain Questionnaire NRS (MPQ-NRS), en Global Perceived Effect (GPE). Na drie maanden behandelen met voorkeursinstelling werd de VAS gedurende vier dagen driemaal daags vastgelegd, waarover een gemiddelde pijnscore werd berekend. Patiënten (n = 29) hadden een gemiddelde leeftijd van 42.6 jaar (SD 12.8) en baseline VAS score van 72.7 (SD 2.6). 27 patiënten hadden CRPS I en twee patiënten hadden CRPS II. De studie is gesponsord door St. Jude Medical (het tegenwoordige Abbott) en twee auteurs zijn consultants voor de firma.

Kenmerken van de studies met betrekking tot uitkomst complicaties

Voor het beoordelen van complicaties zijn naast de RCT's vijf case studies geïncludeerd^[60-62] [64, 65]. De case studies zijn uitgevoerd in Duitsland, Amerika en Nederland en variëren in aantal patiënten van 19 tot 101. In totaal gaat het om 292 patiënten in de vijf studies. De follow-up-duur loopt uiteen van zes maanden tot 11.9 jaar. Er is niet gerapporteerd of er sprake is van sponsoring of belangen die het resultaat van de behandeling zou kunnen beïnvloeden.

6.3 Effecten van spinal cord stimulation

De studies van Kemler 2000 en Kriek 2017 zijn niet vergelijkbaar waardoor de resultaten niet te poolen zijn. De resultaten worden apart beschreven.

6.3.1 Effecten SCS en fysiotherapie versus fysiotherapie alleen

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS zijn samengevat in het GRADE evidence profiel. De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5 en 6.

Studie van Kemler:

Cruciale uitkomsten

Pijn

VAS-Pijn (0-10cm) na 1 jaar

SCS (85Hz) (n =36) verbetert mogelijk de pijn ten opzichte van FT alleen (n = 18) (MD -3.10 [95% BI -4.34 tot -1.86]) na 1 jaar. De kwaliteit van bewijs is laag

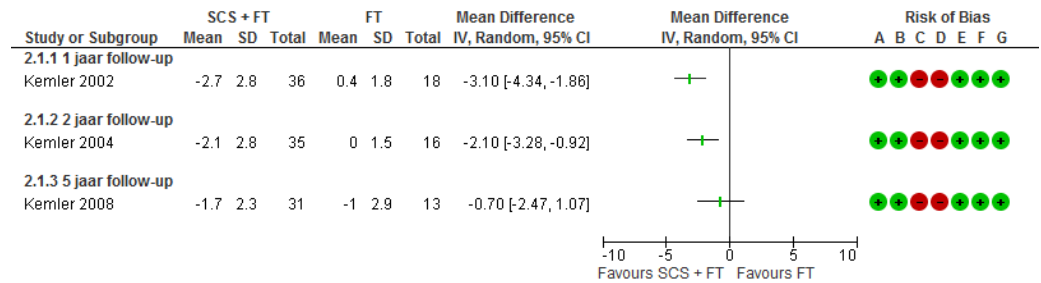
vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid (tabel 3).

VAS-Pijn (0-10cm) na 2 jaar

SCS (85Hz) (n =35) verbetert waarschijnlijk de pijn ten opzichte van FT alleen (n = 16) (MD -2.10 [95% BI -3.28 tot -0.92]) na 2 jaar. De kwaliteit van bewijs is middelmatig vanwege onnauwkeurigheid (tabel 3). Na twee jaar wordt ook een verbetering waargenomen op de MPQ, zonder vermelding van scores (p< 0.02).

VAS-Pijn (0-10 cm) na 5 jaar

SCS (85Hz) (n = 31) verbetert waarschijnlijk niet of nauwelijks de pijn ten opzichte van FT alleen (n = 13) (MD -0.70 [95% BI -2.47 tot 1.07]) na 5 jaar. De kwaliteit van bewijs is middelmatig vanwege onnauwkeurigheid (tabel 3).



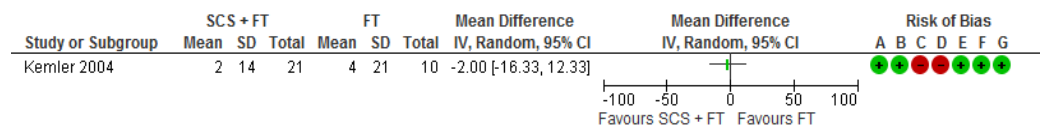
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 2. pijn na 12 en 24 maanden en na vijf jaar.

Functioneren hand na 24 maanden

Het effect van SCS (85 Hz) op het functioneren van de hand is zeer onzeker (MD - 2.00 seconden [95%BI -16.33 tot 12.33]).⁵³ De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid (tabel 3).



Risk of bias legend

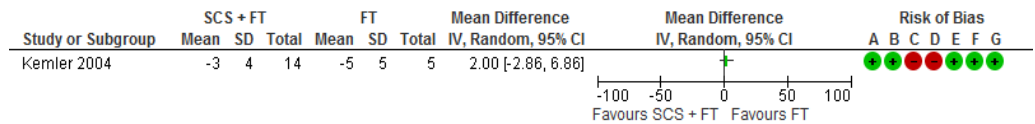
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 3. Functioneren van de hand na 24 maanden

⁵³ SMD -0.12 [95%BI -0.87 tot 0.64]

Functioneren voet na 24 maanden

Het effect van SCS (85 Hz) op het functioneren van de voet is zeer onzeker MD 2.00 seconden [95%BI -2.86 tot 6.86]).⁵⁴ De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid (tabel 3).



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 4. Functioneren van de voet na 24 maanden.

Complicaties

Voor het beoordelen van de complicaties zijn alleen patiënten opgenomen bij wie het SCS is geïmplant. De controle arm wordt over het algemeen niet geassocieerd met complicaties. In de studies zijn veel verschillende complicaties beschreven. Complicaties waren o.a.: infectie (n = 3/208, 1,4%), paresthesieën in andere lichaamsdelen (n = 11/208, 5,2%), pijn of irritatie ter plaatse van de stimulator (n = 17/208, 8,2%), verplaatsing van de elektrode (n = 26/208, 12,5%), bewegingen of krampen ten gevolge van hoge amplitudes (n = 3/208, 1,4%) en verstoorde mictie (n = 4/208, 1,9%), verplaatsen van de elektrode bij bewegingen van de wervelkolom (n = 19/208, 9,1%) en hoofdpijn (n = 2/208, 1,0%). Eén of meer keer vervangen van de batterij werd 16 keer vermeld in één studie bij negen patiënten (7,7%). Bij twee patiënten werd het gehele neurostimulatiesysteem verwijderd (n = 2/208, 1,0%), bij één patiënt trad een epidurale bloeding op (n = 1/208, 0,5%). Kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) (tabel 3).

Als ernstige complicatie beschouwen wij de noodzaak van verwijdering van het gehele neurostimulatiesysteem (bij 1%), de epidurale bloeding (bij 0,5%). Parasthesieën in andere lichaamsdelen en gestoorde mictie kunnen mogelijk wijzen op neurologische problemen en om die reden ook als ernstige complicatie beschouwd worden, waarmee het percentage ernstige complicaties 8,7% bedraagt.

Belangrijke uitkomstmaten

Global perceived effect na 24 maanden

In de SCS + FT groep gaven 14 patiënten (39%) een score van 'veel verbeterd' (score 6 of meer, op een schaal van 0-7) na 2 jaar stimuleren. In de FT groep gaf 1 patiënt (6%) deze score. De kans op verbetering is groter in de groep die behandeld is met SCS.

Kwaliteit van leven na 24 maanden

De Nottingham Health Profile, de EuroQol 5D, de Sickness Impact Profile en de Self-rating Depression Scale zijn in de studie van Kemler gebruikt om de kwaliteit van de leven te meten⁵⁵. Na twee jaar was er geen verschil in zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven tussen beide groepen. Er wordt hierbij niet vermeld welke van de vier genoemde vragenlijsten worden gepresenteerd. Na vijf jaar was er ook geen

⁵⁴ SMD 0.45 [95%BI -0.58 tot 1.48]

⁵⁵ Deze vragenlijsten zijn gevalideerd en vertaald in het Nederlands.

verschil in zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven gemeten met de Nottingham Health Profile, EuroQol 5D en de Self-rating Depression Scale.

Tabel 3 GRADE evidence tabel SCS + FT versus FT alleen

Literatuur:

Kemler voor resultaten uitkomsten pijn en functioneren;

Kemler, Kriek en de case series van Bennet 1999, Oakley 1999, Harke 2005 voor de uitkomst complicaties.

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS + FT	FT	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Pijn (follow up: gemiddeld 1 jaar; vastgesteld met: Visueel Analoge Schaal; Scale from: 0 tot 10)												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	36	18	-	MD 3.1 VAS lager (4.34 lager tot 1.86 lager)	⊕⊕ ⊙⊙ LAAG	CRUCIAL
Pijn (follow up: gemiddeld 2 jaar; vastgesteld met: Visueel Analoge Schaal; Scale from: 0 tot 10)												
1	gerandomiseerde trial	Niet ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	35	16	-	MD 2.1 VAS lager (3.28 lager tot 0.92 lager)	⊕⊕⊕ ⊙ MIDDELMATIG	CRUCIAL
Pijn (follow up: gemiddeld 5 jaar; vastgesteld met: Visueel Analoge Schaal; Scale from: 0 tot 10)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	31	13	-	MD 0.7 VAS lager (2.47 lager tot 1.07 hoger)	⊕⊕⊕ ⊙ MIDDELMATIG	CRUCIAL
Functionaliteit Hand (follow up: gemiddeld 24 maanden; vastgesteld met: Jepsen Hand Function Test)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^d	niet gevonden	21	10	-	MD 2 seconden minder (16.33 minder tot 12.33 meer)	⊕⊕⊙⊙ LAAG	CRUCIAL
Functionaliteit Voet (follow up: gemiddeld 24 maanden; vastgesteld met: Gestandaardiseerde Voetfunctie Test)												

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS + FT	FT	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^d	niet gevonden	14	5	-	MD 2 seconden hoger (2.86 lager tot 6.86 hoger)	⊕⊕ ⊙⊙ LAAG	CRITIC AL
Complicaties (follow up: range 6 maanden tot 10 jaar)												
6	4 case series en interventiearmen van twee RCT's	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Complicaties die zijn opgetreden in de interventie-arm (n = 208): Infectie: 5% (range 2-14%) Infectie waarvoor verwijdering van systeem nodig was: 3% (1-8%) Pijn bij de elektrode of stimulator: 12% (range 2-23%) Hardware falen: 28% (range 2-71%) of van 1.6 tot 2.81 per patiënt. Overig complicaties: 11% (range 3-18%)			⊕⊙ ⊙⊙ ZEER LAAG	CRUCIAL	

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

- a. Patiënten waren niet geblindeerd en de uitkomstmaat is zelf-gerapporteerd.
- b. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook niet klinisch relevante waarden.
- c. Patiënten waren niet geblindeerd en vulden zelf de vragenlijsten in/voeren de hand/voet functietest uit. Na 2 en 5 jaar is te verwachten dat het niet geblindeerd zijn geen belangrijke rol meer zal spelen bij het invullen van de vragenlijsten.
- d. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is niet klinisch relevant echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook klinisch relevante waarden.
- e. Bij 3/4 case series zijn de patiënten niet opeenvolgend geïncludeerd waarmee selectiebias niet kan worden uitgesloten (bijlage 6).

6.3.2

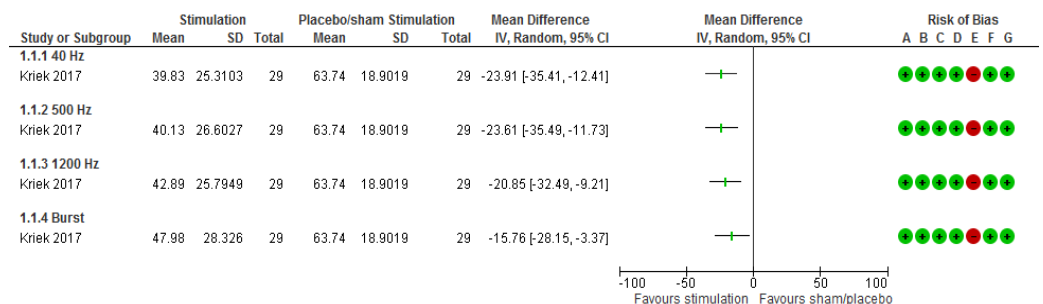
Effecten spinal cord stimulation versus sham

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 4). De beoordeling van het risico op bias staat in de bijlage 5.

Cruciale uitkomstmaten

Pijn na 2 weken

SCS (40, 500, 1200 Hz en burst) verbetert mogelijk de VAS-pijn (0-100mm) ten opzichte van sham na twee weken (figuur 6). De kwaliteit van bewijs is laag vanwege indirectheid en onnauwkeurigheid (tabel 3).



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 6. Pijn bij SCS 40 HZ, 500 HZ, 1200 HZ en burst stimulatie.

Op de MPQ-NRS laat vergelijkbare resultaten zien als op de VAS-pijn.

Functioneren

Geen resultaten bekend.

Complicaties

Zie paragraaf 7.3.1.

Belangrijke uitkomstmaten

Global perceived effect: tevredenheid

Als we de SCS behandelingen (40 HZ, 500 HZ, 1200 HZ en burst stimulatie) en sham behandeling met elkaar vergelijken zien we meer tevredenheid ten gunste van SCS⁵⁶ op een 7-puntsschaal voor Global Perceived effect.

Global perceived effect: functioneren

Als we de SCS behandelingen (40 HZ, 500 HZ, 1200 HZ en burst stimulatie) en sham behandeling met elkaar vergelijken zien we een toename van het ervaren functioneren ten gunste van SCS op een 7-puntsschaal voor Global Perceived effect. Dit zien we ook terug in de case serie van Kemler 1999^[63]. Daarin rapporteerden 8/15 (53%) patiënten aan het einde van de follow-up van gemiddeld 32 maanden een grote verbetering op algeheel welbevinden, 5/15 (33%) patiënten een verbetering en 2/15 (13%) ervaren een verslechtering in algeheel welbevinden.

Tabel 4 Grade evidence tabel SCS versus sham

Vraagstelling: should SCS versus sham SCS be used for CRPS?

Literatuur: Literatuur: Kriek 2017 voor pijn en voor complicaties de RCT van Kemler en de case series van Bennet 1999, Oakley 1999, Harke 2005 en Kemler 1999

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS	Sham SCS	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Pijn (40 Hz) (follow up: gemiddeld 2 weken; vastgesteld met: Visueel Analoge Schaal; Scale from: 0 tot 100)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	29	29	-	MD 23.91 VAS lager (35.41 lager tot 12.41 lager)	⊕⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAAL
Pijn (500 Hz) (follow up: gemiddeld 2 weken; vastgesteld met: Visueel Analoge Schaal; Scale from: 0 tot 100)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	29	29	-	MD 23.61 VAS lager (35.49 lager tot 11.73 lager)	⊕⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAAL

⁵⁶ SCS 40 HZ: SMD 1.00 [95% BI 0.45 tot 1.55], SCS 500 HZ: SMD 1.05 [95%BI 0.30 tot 1.60], SMD 1200 HZ: SMD 0.86 [95%BI 0.32 tot 1.40] en burst stimulatie: SMD 0.64 [95%BI 0.11 tot 1.17].

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS	Sham SCS	Relatief (95% CI)	Absoloot (95% CI)		
Pijn (1200 Hz) (follow up: gemiddeld 2 weken; vastgesteld met: Visueel Analoge Schaal; Scale from: 0 tot 100)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	29	29	-	MD 20.85 VAS lager (32.49 lager tot 9.21 lager)	⊕⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAAL
Pijn (Burst) (follow up: gemiddeld 2 weken; vastgesteld met: Visueel Analoge Schaal; Scale from: 0 tot 100)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	29	29	-	MD 15.76 VAS lager (28.15 lager tot 3.37 lager)	⊕⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAAL
Complicaties en bijwerkingen (follow up: gemiddeld 6 – 35 maanden)												
6	4 case series en interventiearmen van twee 2 RCT's	ernstig	niet ernstig	ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Zie paragraaf: complicaties bij SCS				⊕○○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

- a. PICOT hanteert minimaal 1 jaar follow-up. Het effect op pijn en functioneren wordt beoordeeld na twee weken stimulatie. Dat is niet representatief voor pijn en functioneren na 1 jaar.
- b. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook niet klinisch relevante waarden.
- c. Bij 3 van de 4 case studies zijn de patiënten niet opeenvolgend geïnccludeerd waarmee selectiebias niet is uitgesloten (bijlage 6).

6.4 Kenmerken geïnccludeerde studies dorsal root ganglion stimulation

Kenmerken van de studie met betrekking tot uitkomsten pijn, functioneren.

Voor het beoordelen van het effect van DRGS op de uitkomsten pijn en functioneren is één RCT opgenomen.^[66]

Deer 2017 (ACCURATE Trial)

Deze Amerikaanse studie is een multicenter (22 klinieken) gerandomiseerde studie (n = 152) met als doel het bepalen van de effectiviteit en veiligheid van SCS versus DRGS bij volwassen patiënten met onbehandelbare pijn van de onderste extremiteiten vanwege CRPS type I volgens de Budapest criteria of causalgie. In het totaal werden 320 patiënten gescreend voor deelname aan de studie, 152 van hen waren potentiële kandidaten en werden gerandomiseerd naar SCS of DRGS. Van deze groep besloten patiënten 6 patiënten (3,9%) niet deel te nemen. De patiënten in beide groepen ondergingen eerst een proefplaatsing. De proefplaatsing werd succesvol bevonden wanneer de patiënt tenminste 50% verlichting van de pijn

waarnam. De duur van de proefplaatsing was in de SCS groep gemiddeld 5,8 dagen (SD 5,1) en in de DRGS groep 5,8 dagen (SD 2,8). Bij vijftien patiënten (15/176 = 10,2%) was de proefplaatsing niet positief, 8 (4,5%) patiënten weigerden implantatie, 4 (2,3%) patiënten trokken zich terug, één patiënt (0,57%) was lost-to-follow-up en 3 (1,7%) patiënten stopten vanwege een adverse event. Uiteindelijk werd een definitieve stimulator ingebracht bij 115 (59,7%) patiënten (SCS 61; DRGS 54).

Primaire uitkomstmaat van dit onderzoek is behandelingsucces. Behandelingsucces is behaald voor patiënten met een definitief implantaat die tenminste 50% reductie van de pijn na 3 maanden hadden, gemeten met de Visual Analogue Schale (VAS) en geen stimulatie-gerelateerde neurologische tekortkomingen. Tweede uitkomstmaat is de mate van paresthesie-intensiteit gemeten op een Numeric Rating Scale (0-10). Andere uitkomsten zijn: percentage verandering in VAS, kwaliteit van leven (Short-Form 36), profile of mood states (POMS), de brief pain inventory (BPI) en patiënttevredenheid. Door de SCS of DRGS veroorzaakte complicaties en andere ongewenste uitkomsten zijn gerapporteerd. Bij aanvang van de studie was de gemiddelde VAS-score voor pijn > 8. De uitgangssituatie in beide groepen is gelijk. Follow-up vond plaats 3, 6, 9 en 12 maanden na randomisatie. De studie is gesponsord door Spinal Modulation, waarbij auteurs financiële belangen hebben.

Kenmerken van de studie met betrekking tot uitkomst complicaties

Voor het beoordelen van het effect van DRGS op de uitkomst complicaties hebben we naast bovengenoemde RCT één case studie opgenomen.^[67] Deze Belgisch-Nederlands-Australische studie (Van Buyten 2015)^[67] is een multicenter prospectieve case-serie met als doel het bepalen van de effectiviteit van DRGS voor CRPS patiënten (n = 11), gediagnosticeerd volgens de Boedapest criteria⁵⁷. Acht patiënten hadden een succesvolle proefstimulatie (VAS-pijn afname van tenminste 50%) en kregen een device geïmplant. Gehanteerde uitkomstmaat is pijn gemeten met de VAS (schaal 0-100). Andere uitkomstmaten zijn de Brief Pain Inventory Short Form (BPISF) om de impact van pijn te meten, Profile of Mood States Short Form (POMS) voor het meten van iemands stemming, kwaliteit van leven wordt gemeten met de EQ-5D-3L, en complicaties en bijwerkingen worden bijgehouden. De uitkomsten werden gemeten na een week, een maand, vijf weken, twee, drie, zes, en 12 maanden stimulatie. Bij baseline is de overall VAS pijn score 77.9 (SD 4.2) mm. Deze studie wordt gesponsord door Spinal Modulation, Inc. (in 2015 overgenomen door St. Jude Medical) en alle auteurs zijn consultants voor deze organisatie.

6.5 Effecten van dorsal root ganglion stimulation

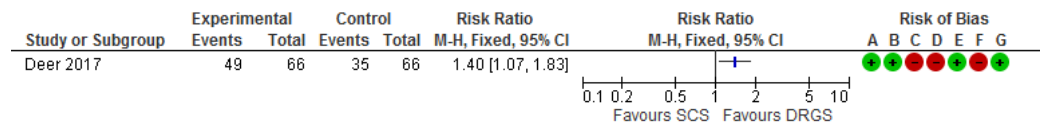
De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van DRGS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 5). De beoordeling van het risico op bias staat in de bijlage 4 en 5.

Cruciale uitkomstmaten

Responders na 12 maanden

Behandeling met DRGS stimulatie verhoogt waarschijnlijk de kans op een pijnafname van tenminste 50% na 12 maanden. Wanneer we na 12 maanden de DRGS groep vergelijken met de SCS groep zien we een RR van 1,40 [95% BI 1,07 tot 1,83]. Het bewijs is van middelmatige kwaliteit vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias).

⁵⁷ chronische pijn die onevenredig is aan de oorspronkelijke verwonding en niet kan worden verklaard door een andere diagnose, met de aanwezigheid van ten minste 3 symptomen en ten minste 2 tekens bij sensorische, vasomotorische, sudomotorische / oedema en motorische / trofische categorieën.

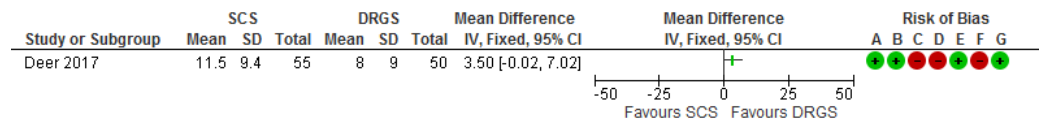
**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 7. Responders na 12 maanden

Functioneren (SF-36 Fysieke component) na 12 maanden

Behandeling met DRGS stimulatie verbetert waarschijnlijk niet of nauwelijks het functioneren. Wanneer we na 12 maanden de DRGS groep vergelijken met de SCS groep zien we een MD van 3,50 [95% BI -0,02 tot 7,02]. Het bewijs is van middelmatige kwaliteit vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias).

**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 8. Functioneren na 12 maanden

Complicaties

21 ernstige complicaties kwamen voor bij 19 patiënten (SCS $n = 11/76$ (14,5%); DRGS $n = 8/76$ (10,5%), $p = 0.06$). Twee ernstige complicaties in de SCS groep waren gerelateerd aan de implantatie procedure en betroffen infectie waardoor het systeem verwijderd moest worden. Er waren 53 procedure gerelateerde complicaties in 35 (46,1%) DRGS patiënten en 29 in 20 (26,3%) SCS patiënten ($p = 0,018$). Dit wordt waarschijnlijk verklaard door de langere procedure tijd van DRGS ten opzichte van SCS en het hoger aantal elektroden die geplaatst is bij de DRGS procedure ten opzichte van SCS. De meest gerapporteerde complicatie was in beide groepen pijn bij de insertieplek (SCS 5 events in 5 patiënten (6,6%), DRGS 7 events in 6 patiënten (7,9%)). Er waren 39 device gerelateerde events in 28 (36,8%) DRGS patiënten en 24 in 20 (26,3%) SCS patiënten ($p = 0,22$). De meest device gerelateerde event was in de DRGS groep pocket pijn (10 events in 10 patiënten (13,2%)) en verlies van stimulatie door verschuiving van de elektrode in de SCS groep (8 events in 8 patiënten (10,5%)). Er was geen verschil tussen de groepen in stimulatie gerelateerde events. De meest gerapporteerde stimulatie gerelateerde event was in beide groepen oversstimulatie (DRGS 3,9% en SCS 6,6%). Het bewijs is van middelmatige kwaliteit vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias).

In de studie van Van Buytenzijn enkele complicaties beschreven. Complicaties waren o.a.: langdurig verblijf in het ziekenhuis (reden niet vermeld, $n = 2/7$, 29%).

Drie stimulator gerelateerde complicaties werden gerapporteerd: één keer (14,2%) was er ongemak met de frequentie, dit werd verholpen door reprogrammering. Eén keer (14,2%) was er pijn in de linkerbil vanwege het implantaat en één keer (14,2%) was er periodieke kramp in de rechterkuit (tabel 3). De kwaliteit van bewijs is zeer laag (tabel 5).

In hoeverre de beschreven complicaties ernstig waren wordt uit de publicatie niet duidelijk.

Tabel 5 GRADE evidence tabel DRGS versus SCS

Vraagstelling: Should DRGS or SCS be used for CRPS met voet-/beenpijn?

Literatuur: Deer 2017

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	DRGS	SCS	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Percentage responders (> 50% afname VAS pijn) (follow up: gemiddeld 12 maanden; vastgesteld met: Visueel Analoge Schaal; Scale from: 0 tot 10)												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	Niet ernstig ^b	niet gevonden	66	66	-	RR 1,40 [95% BI 1,07, 1,83]	⊕⊕⊕ ○ MIDDELMATIG	CRUCIAL
Functioneren (follow up: gemiddeld 12 maanden; vastgesteld met: SF-36 fysiek functioneren)												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	Niet ernstig ^b	niet gevonden	21	10	-	MD 3,50 [95% BI -0,02, 7,02].	⊕⊕⊕ ○ MIDDELMATIG	CRUCIAL
Complicaties (follow up: gemiddelde 12 maanden)												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Aantal, soort en ernst van de complicaties is gelijkwaardig tussen DRGS en SCS.			⊕⊕⊕ ○ MIDDELMATIG	CRUCIAL	

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

a. Patiënten waren niet geblindeerd en de uitkomstmaat is zelf-gerapporteerd.

b. Het in het onderzoek gevonden effect in de interventie groep (DRGS) is even groot als of groter (beter) dan het effect in de controle groep (SCS).

6.6 Standpunten, richtlijnen en lopende studies

De gevonden standpunten, richtlijnen en lopende studies zijn weergegeven in bijlage 2 en 4.

Standpunten buitenlandse organisaties

De Amerikaanse zorgverzekeraars United HealthCare, CIGNA, AETNA en BlueCross BlueShield NC beschouwen de behandeling van CRPS met SCS als medisch noodzakelijk, de behandeling valt onder de vergoeding. Ook volgens het Belgische federale kenniscentrum KCE kan SCS bij CRPS vergoed worden. Hierbij geldt dat SCS alleen toegepast moet worden bij geselecteerde patiënten met CRPS, bij wie een stapsgewijze, geïntegreerde en multidisciplinaire aanpak geen effect had.

Patiënten komen pas in aanmerking voor SCS na zorgvuldige beoordeling door een multidisciplinair team en implantatie vindt alleen plaats na een positieve proefstimulatie. De behandeling dient plaats te vinden in gespecialiseerde centra. Over DRGS lopen de standpunten uiteen. De Amerikaanse zorgverzekeraar Aetna vergoedt DRGS bij CRPS in de onderste extremiteiten, echter volgens een document van United HealthCare van januari 2019 is er onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van DRGS. BlueCross BlueShield beschouwt DRGS als 'investigational' als behandeling voor ernstige en chronische pijn van de ledematen.

Nederlandse en buitenlandse richtlijnen

In Nederlandse Richtlijn Complex Regionaal Pijnsyndroom 1 (NVA, VRA, 2014) wordt aangegeven dat pijnbestrijding met ruggenmergstimulatie bij zorgvuldig geselecteerde patiënten overwogen kan worden; bij aanwezigheid van allodynie in de aangedane extremiteit is ruggenmergstimulatie waarschijnlijk niet zinvol. Er zijn aanwijzingen dat deze behandeling langdurige pijnvermindering en verbetering van kwaliteit van leven bewerkstelligt, maar niet leidt tot verbetering van functie.

In buitenlandse richtlijnen waaronder NICE, Health Information and Quality Authority (HIQA, Ierland) en European Federation of Neurological Societies (EAN), wordt een positieve aanbeveling gedaan voor SCS bij CRPS. Het gaat om patiënten bij wie de gebruikelijke behandeling geen effect heeft gehad. Het betreft patiënten met een minimale VAS score van 50 (VAS 0-100mm) en tenminste zes maanden klachten waarbij de gebruikelijke behandeling geen effect heeft gehad en waarbij de proefstimulatie positief effect had (tenminste 50% afname van de pijn). Ook wordt nadrukkelijk genoemd dat neuromodulatie slechts overwogen kan worden bij een selecte groep patiënten waarbij de indicatiestelling door een multidisciplinair team van een pijnkliniek dient te gebeuren. Verder betreft het een 'last resort' behandeling, die ingezet kan worden nadat een stapsgewijze, geïntegreerde en multidisciplinaire aanpak geen effect had. De Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NASS) stelt dat DRGS de voorkeur heeft boven SCS bij CRPS in de onderste extremiteiten.

Lopende klinische studies

Eén RCT (NCT00414804) is in 2006 gestart, waarin het effect van SCS zou worden vergeleken met zenuwblokkaden en fysiotherapie bij patiënten met CRPS. Volgens informatie uit 2012 heeft de onderzoeker de studie teruggetrokken, waarbij de reden niet wordt vermeld. Ook is niet duidelijk of er publicaties over deze studie zijn verschenen.

Er is geen RCT gevonden waarin de effectiviteit DRGS ten opzichte van de gebruikelijke behandeling of placebo wordt onderzocht. Wel wordt er een grote (n = 376) niet vergelijkende studie uitgevoerd (NCT02800863) waarin het effect van DRGS bij CRPS wordt onderzocht. Deze studie wordt in 2020 afgerond.

6.7 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

6.7.1 Bespreking relevante aspecten

6.7.1.1 Claim en positionering

Neuromodulatie wordt ingezet voor behandeling van pijn bij patiënten met CRPS bij wie conservatieve behandeling geen effect heeft gehad, de pijnklachten ernstig zijn en er geen andere niet-invasieve behandelopties meer zijn. Het gaat om een stapsgewijze aanpak waarbij een complexe, invasieve interventie, zoals neuromodulatie, pas als mogelijke laatste stap wordt aangeboden. Bij CRPS wordt neuromodulatie worden toegepast in de vorm van spinal cord stimulation (SCS) of

dorsal root ganglion stimulation (DRGS). Neuromodulatie neemt de oorzaak van de pijn niet weg, maar zou de ervaren pijn verlichten.

6.7.1.2 Werkingsmechanisme

Hiervoor verwijzen wij naar paragraaf 3.4.1.

6.7.1.3 Passend onderzoek en effecten

Voor het aantonen van de effectiviteit is een goed uitgevoerde randomized controlled trial (RCT) vereist. Gezien het feit dat de cruciale uitkomsten (pijn, percentage responders en functioneren) subjectief zijn, is blinding van belang. Een shamgecontroleerde studie is daarom de meest optimale vergelijking. Voor het beoordelen van complicaties worden naast RCT's ook case series meegenomen.

Spinal cord stimulation

Voor de beoordeling van SCS bij CRPS zijn twee RCT's gevonden. In de RCT's wordt een grote klinisch relevante afname van pijn gezien na behandeling met SCS ten opzichte van fysiotherapie. Op functioneren zien we geen verschil ten opzichte van fysiotherapie. De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstmaten pijn is als middelmatig beoordeeld en voor de uitkomst functioneren als zeer laag. Het effect op pijn houdt vijf jaar aan (kwaliteit van bewijs is zeer laag). In de andere RCT wordt een klinisch relevante afname van pijn gezien na behandeling met SCS (40, 500, 1200 Hz) ten opzichte van shambehandeling, maar de pijnafname is niet klinisch relevant na behandeling met burst stimulatie ten opzichte van shambehandeling. De kwaliteit van bewijs hiervoor is laag.

Complicaties zijn onderzocht in twee RCT's en vier observationele studies.

Verschillende complicaties na SCS zijn veelvoorkomend (1.4-9.4%) en kunnen (zeer) ernstig (8.7%) zijn. Kwaliteit van de evidence is zeer laag.

Dorsal root ganglion stimulation

Voor de beoordeling van DRGS is één RCT gevonden, de ACCURATE-studie. Deze studie vergelijkt SCS met DRGS bij patiënten met voet-/beenpijn. In deze studie zien we dat de effecten van DRGS op de cruciale uitkomst responders groter is en op de cruciale uitkomst functioneren gelijkwaardig is aan de effecten van SCS. De kans op complicaties is vergelijkbaar tussen beide behandelingen. De kwaliteit van de evidence is middelmatig.

6.7.1.4 Nederlandse richtlijnen

In het hoofdstuk over CRPS in de richtlijn Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie Sectie Pijn- en Palliatieve geneeskunde (NVA) en Vlaamse Anesthesiologische Vereniging voor Pijnbestrijding (VAVP) wordt SCS aanbevolen bij CRPS patiënten die refractair zijn voor conservatieve behandelingen. DRGS wordt aanbevolen bij patiënten met CRPS in de onderste extremiteiten, waarbij DRGS superieur is aan SCS na 12 maanden. Volgens deze richtlijn betreft het matig sterke aanbevelingen met matige kwaliteit van bewijs.

6.7.1.5 Overige aspecten

Uit de literatuur komt naar voren dat een aantal aspecten de effectiviteit van de behandeling bij CRPS mede bepalen of beïnvloeden, te weten:

- Zorgvuldige indicatiestelling/ 'last resort' behandeling: neuromodulatie is bij deze indicatie een 'last resort' behandeling. Het is dan ook van belang dat duidelijk is welke behandelingen een patiënt gehad moet hebben, voordat hij/zij in aanmerking komt voor neuromodulatie. Wij gaan ervan uit dat de NVA (in samenspraak met andere relevante partijen) dit meeneemt bij het opstellen van "een nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in

verschillende fasen". Dit is één van de actiepunten in het plan van aanpak van de NVA betreffende het kwaliteitssysteem neuromodulatie, dat naar verwachting in december 2019 wordt afgerond. Wij voegen hier nog aan toe: door prospectief de voorgeschiedenis van de patiënt vast te leggen wordt het mogelijk om dit punt (indicatiestelling) op termijn scherper in het betreffende protocol vast te leggen.

- Voldoende ervaring en expertise behandelaren: zorgvuldige indicatiestelling is – zoals gezegd – vereist. Dit betekent dat de indicatiestelling moet plaatsvinden door een multidisciplinair team, waarin – vanwege de diagnostisering van CRPS en het uitsluiten van psychologische contra-indicaties – naast een anesthesioloog-pijnspecialist, ook een neuroloog en een psycholoog zitting hebben. Wij gaan ervan uit dat in de in het plan van aanpak van de NVA voorziene "nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen" ook dit punt wordt meegenomen. Daarbij kan ook worden meegenomen in welke gevallen het medisch inhoudelijk gewenst is om een revalidatie-arts te betrekken.
- Proefplaatsing: voorafgaand aan de definitieve plaatsing van een implantaat bij een patiënt moet altijd eerst een proefstimulatie worden gedaan om na te gaan of daadwerkelijk effect (> 50% afname van de pijn) te verwachten is van een definitieve plaatsing. Dit is al vast behandelbeleid en zal daarom in de in het plan van aanpak van de NVA voorziene "nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen" worden opgenomen.
- Effectiviteit op lange termijn. Het is onduidelijk wat de effecten op lange termijn zijn. Daarom moeten het vervolgtraject en de nazorg helder zijn: hoe vaak moeten controles bij de patiënt plaatsvinden en wanneer kan/moet eventueel gestopt worden met neuromodulatie? Een set van heldere stopcriteria is hiervoor noodzakelijk. Ook dit zal worden meegenomen in de in het plan van aanpak van de NVA voorziene "nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen".
- Patiëntenregistratie: mede gelet op voorstaande punten, dient er een patiëntenregistratie te komen waarin (lange termijn) uitkomsten (pijn, functioneren en kwaliteit van leven) en complicaties/bijwerkingen (in relatie tot type stimulator) worden vastgelegd en geëvalueerd. Dit betekent per saldo dat het beoogde kwaliteitssysteem neuromodulatie opnieuw moet worden ingericht en geïmplementeerd. Het eerder genoemde plan van aanpak van de NVA is erop gericht om daarin te voorzien.
- Beperkt aantal gecertificeerde centra: gelet op de lastige indicatiestelling, de complexiteit van de behandeling die specifieke expertise van behandelaren vergt en de vele verschillende indicaties, is het wenselijk dat de behandeling in een bij voorkeur beperkt aantal gecertificeerde centra wordt uitgevoerd, waarbij getoetst wordt aan door de relevante beroepsgroep(en) opgestelde kwaliteitscriteria voor behandelcentra. In het eerder genoemde plan van aanpak van de NVA is dit als aandachtspunt opgenomen. ZN heeft in reactie op het plan van aanpak laten weten dat men een volume-norm van 50-70 behandelingen per jaar gewenst vindt en wil komen tot een beperkt aantal centra per regio, waarbij zorgverzekeraars de zorg kunnen inkopen en ook afspraken kunnen maken over adequate registratie van behandeluitkomsten. Dit kunnen wat de zorgverzekeraars betreft ook regionale multidisciplinaire samenwerkingsverbanden tussen ziekenhuizen zijn. ZN en NVA zijn hierover met elkaar in gesprek en een voorbeeld-samenwerkingsovereenkomst die daartoe gebruikt kan worden, is in de maak (zie bijlage 1c).

6.7.1.6 Afweging relevante aspecten

Om van meerwaarde voor de patiënt te kunnen spreken is het van belang dat de patiënt minder pijn heeft na behandeling met neuromodulatie, vergeleken met de

controlebehandeling(en).

Op basis van de beschikbare onderzoeksgegevens lijkt het dat bij patiënten met CRPS voor wie geen alternatieve behandeling bestaat (last resort), SCS meerwaarde heeft op pijn ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Het effect op functioneren is onduidelijk. Daarnaast lijkt het effect van DRGS op het percentage responders op pijn groter te zijn in vergelijking met SCS bij patiënten met CRPS met voet-/beenpijn; op de uitkomstmaat functioneren is er geen verschil gevonden.

Het Zorginstituut gaat er voorsnog van uit dat de overige aspecten die de effectiviteit mede bepalen (zie de uiteenzetting in paragraaf 6.7.1.5), in de praktijk voldoende geborgd zijn resp. zullen zijn binnen afzienbare tijd. Het plan van aanpak betreffende het kwaliteitssysteem neuromodulatie van de NVA is erop gericht om daarin te voorzien. Op basis daarvan en in combinatie met de gevonden evidence voor effectiviteit, concludeert het Zorginstituut dat de SCS bij CRPS en DRGS bij CRPS met voet-/beenpijn voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

6.7.1.7 Conclusie SCS

Op grond van bovenstaande concluderen wij dat SCS bij CRPS voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Gevolg hiervan is dat deze behandelingen bij deze indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

6.7.1.8 Conclusie DRGS

Op grond van bovenstaande concluderen wij dat DRGS bij CRPS met voet-/beenpijn voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Gevolg hiervan is dat deze behandelingen bij deze specifieke indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Deze conclusies gelden uitsluitend als indicatiestelling en behandeling plaatsvinden overeenkomstig de beschrijving van de NVA van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen. In december 2019 zal – volgens plan van de NVA- een nieuwe, geactualiseerde beschrijving beschikbaar zijn. Wij zullen deze geactualiseerde beschrijving tegen die tijd – in samenspraak met NVA, ZN en patiëntenverenigingen – bezien, uitgaande van de bevindingen in dit standpunt (als onderdeel van onze voorgenomen monitoring en evaluatie van het standpunt; zie paragraaf 13.4.2). In ieder geval moet voorsnog worden aangehouden dat het uitsluitend een te verzekeren prestatie is als het volwassen patiënten betreft bij wie:

- chronische CRPS is vastgesteld en pijnklachten houden, ondanks optimale medische en paramedische behandeling. Bij DRGS betreft het patiënten met chronische CRPS met voet-/beenpijn op de voorgrond;
- de VAS- en/of NRS-pijnscore ≥ 5 is;
- de proefbehandeling positief is (afname van de pijn met tenminste 50%);
- de indicatiestelling plaatsvindt in multidisciplinair teamverband.⁵⁸

Het is van belang dat de zorgverzekeraars dit bij het maken van afspraken met zorgaanbieders in het kader van de zorginkoop betrekken en daarmee borgen. Via die weg kunnen zorgverzekeraars ook zorgaanbieders ertoe verplichten consequent te voldoen aan de overeenkomstig het kwaliteitssysteem neuromodulatie vereiste registratie van gegevens van patiënten(zorg). Voor de goede orde: het eventueel niet nakomen door een zorgaanbieder van een aldus contractueel vastgelegde registratieverplichting kan uiteraard niet aan een verzekerde worden tegengeworpen en er dus niet toe leiden dat deze de behandeling (gedeeltelijk) voor eigen rekening moet nemen. Registratieafspraken tussen zorgverzekeraar en zorgaanbieder laten

⁵⁸ Dit zijn de aspecten op basis waarvan wij de relevante literatuur hebben geselecteerd en hebben beoordeeld teneinde een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van de behandeling.

de aanspraken op (vergoeding van) zorg van de verzekerde op grond van zijn/haar zorgverzekering ongemoeid.

Verder kan een zorgverzekeraar ervoor kiezen om de zorg uitsluitend in te kopen bij een gecertificeerde zorgaanbieder. Wil de zorgverzekeraar tevens regelen dat de zorg alleen een verzekerde prestatie is en dus alleen aan de verzekerde wordt vergoed indien deze de zorg van een gecertificeerde zorgaanbieder ontvangt, dan zal de zorgverzekeraar deze beperking met zoveel woorden (expliciet) moeten opnemen in de met de verzekerde te sluiten zorgverzekering (dus opnemen in de modelovereenkomst(en) die de zorgverzekeraar op de markt brengt).

7 Pijnlijke diabetische neuropathie

Pijnlijke diabetische neuropathie (PDN, ook: diabetische neuropathische pijn, DNP, en pijnlijke diabetische polyneuropathie) is gevolg van een zenuwbeschadiging die ontstaat door lang bestaande diabetes mellitus. Deze neuropathie betreft meerdere zenuwen (polyneuropathie) en treft doorgaans in eerste instantie de perifere gevoelszenuwen, symmetrisch distaal (handen en/of voeten). De klachten van diabetische (poly)neuropathie zijn zenuwpijn, tintelingen en/of verlies van gevoel, ook kan spierzwakte optreden.^[68]

De centrale vraag is: voldoen spinal cord stimulation (SCS) en dorsal root ganglion stimulation (DRGS) als behandeling van chronische pijn door diabetische neuropathie (PDN) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

Bij het beantwoorden van deze vraag gaan wij uit van de volgende PICOT:

Tabel 1 PICOT

P = patient	<p>Volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met chronische pijn door diabetische polyneuropathie, ondanks optimale medische en paramedische behandeling*.</p> <p>De VAS en/of NRS pijnscore is ≥ 5.</p> <p>* Optimale (para)medische behandeling bestaat uit een stepped-care aanpak; zie voor de beschrijving van deze stappen o.a. de NHG-standaard pijn en de Zorgstandaard Chronische pijn.^{[12, 10]59}</p> <p>NB Behandeling hoeft niet noodzakelijkerwijs tijdens de studie gestaakt te worden.</p>
I = intervention	<p>Eén van de volgende interventies:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spinal Cord Stimulation (SCS) 2. Dorsal root ganglion stimulation (DRGS)
C = comparator	Sham stimulatie, optimale (para) medische behandeling
O = outcome	<p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pijn - Responders op pijn - Functioneren - Bijwerkingen/complicaties. <p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kwaliteit van leven - Globaal ervaren effectscore (Global Perceived Effect) / Patient's Global Impression of Change - Medicatiegebruik
T = time	<p>Effectiviteit: 1 jaar</p> <p>Veiligheid: korte en lange termijn complicaties (tenminste meerdere jaren (voorkeur 5 jaar))</p>

⁵⁹ In de standaarden wordt uitgegaan van een stapsgewijze benadering, waarbij de eerste stap van de behandeling begint met voorlichting en advies en adequate (medicamenteuze) pijnverlichting. Vervolgstappen zijn onder meer pijneducatie, monodisciplinaire behandeling in de eerste lijn; multidisciplinaire behandeling in de eerste en tweede lijn; doorverwijzing naar een gespecialiseerd multidisciplinair behandelcentrum in de tweede of derde lijn.

	<p>Wanneer de effectbeoordeling door de patiënt zelf gedaan moet worden (zoals bij de uitkomst 'pijn') is er kans op initiële overschatting van het effect. Daarnaast zijn er aanwijzingen in de literatuur dat de positieve effecten in de loop van de tijd ook kunnen afnemen.</p> <p>Om de effectiviteit van neuromodulatie te meten is in ieder geval een follow-up periode van 1 jaar noodzakelijk.</p> <p>Op grond van het feit dat het om een chronische aandoening gaat en dat bij neuromodulatie 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 nodig is (bij voorkeur 5 jaar).</p>
--	---

Tabel 2 Meetinstrumenten & Klinische relevantiegrenzen (tussen groepen)

Cruciale uitkomsten	Meetmethode/instrumenten	Klinische relevantie grens
Pijn	Visual Analogue Scale (VAS)	MIC* 2 punten of 30% afname
	Numeric Rating Scale (NRS)	MIC* 2 punten of 30% afname
	Pain Severity Index (subschaal van de Brief Pain Inventory)	Standardized mean difference (SMD) van 0,5
Functioneren	Pain Interference Index (subschaal van de Brief Pain Inventory)	Standardized mean difference (SMD) van 0,5
	SF-36, subschaal fysiek functioneren	Standardized mean difference (SMD) van 0,5

*Minimal Important Change

Toelichting op de klinisch relevante verschillen

Voor de uitkomstmaten waar geen wetenschappelijke literatuur voorhanden is ter onderbouwing van klinische relevantiegrenzen, hanteren we de door GRADE voorgestelde default waarden die overeenkomen met een matig effect. Voor continue uitkomstmaten is dit een standardized mean difference (SMD) van 0,5; voor dichotome uitkomstmaten is dit een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25.

- Pijn

Voor pijn worden de volgende meetinstrumenten gebruikt:

- Numeric Rating Scale (NRS) is een meetschaal, bestaande uit 11 punten van 0–10. Daarbij betekent 0 geen enkele pijn en 10 de ergst voorstelbare pijn. De patiënt moet het getal omcirkelen dat het best de ernst van zijn/haar pijn weergeeft in de afgelopen periode.
- Visual Analogue Scale (VAS) is een meetschaal, bestaande uit een horizontale of verticale lijn van doorgaans 100 mm (10 cm) lengte. Aan de linker of onderkant staat de minimumscore, aan de rechter of bovenkant staat de maximumscore. De patiënt moet loodrecht op de lijn aanstrepen in welke mate hij of zij pijn ervaart, waarbij 0 geen pijn is en 100 mm de ergst denkbare pijn. Het aantal millimeter tussen de door de patiënt aangegeven streep en de minimumscore is de score op de VAS.
- Pain Severity Index (PSI) is een onderdeel van de Brief Pain Inventory (BPI) en is een gevalideerde schaal van negen vragen op gebied van pijn. De vragenlijst geeft twee scores. De PSI geeft informatie over de ernst van de pijn en wordt in deze beoordeling gebruikt als uitkomstmaat onder pijn. Nul betekent 'geen pijn' en 10 'pijn zo slecht als je je kunt voorstellen. De andere score, de pain interference index (PII), geeft informatie wat voor invloed pijn heeft op zeven dagelijkse activiteiten. Deze score wordt gebruikt als uitkomstmaat onder functioneren.

Voor pijn beoordeeld met de NRS of VAS gaan we uit van een minimal important change (MIC) van twee punten. Dit is in lijn met Ostelo (2008)^[36] waarin beschreven wordt dat lagere MIC waarden gebruikt moeten worden bij minder belastende non-invasieve interventies, terwijl een hogere MIC gepast is als het gaat om een risicovolle behandeling. Aangezien neuromodulatie tot de laatste categorie behoort wordt in deze beoordeling een MIC van twee punten c.q. 30% gehanteerd⁶⁰.

- Functioneren

Voor fysiek functioneren worden de volgende meetinstrumenten gebruikt:

- Pain Interference Index (PII). Deze is eveneens onderdeel van de Brief Pain Inventory (BPI). De PII meet de impact van pijn in het dagelijkse leven. Nul betekent 'interfereert niet' en 10 betekent 'interfereert volledig'.
- De SF-36 is een meetinstrument voor 'kwaliteit van leven' waarbij door middel van een vragenlijst ervaren gezondheid en gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven gemeten wordt. Het instrument bevat schalen voor fysiek functioneren, sociaal functioneren, rolbeperkingen door fysieke of emotionele problemen, mentale gezondheid, energie, pijn en algemene gezondheidsbeleving. Een hoge score (0-100) komt overeen met een betere ervaren gezondheidstoestand. Voor deze beoordeling zijn met name de fysieke componenten relevant, zoals gemeten in de subschaal 'fysiek functioneren'.

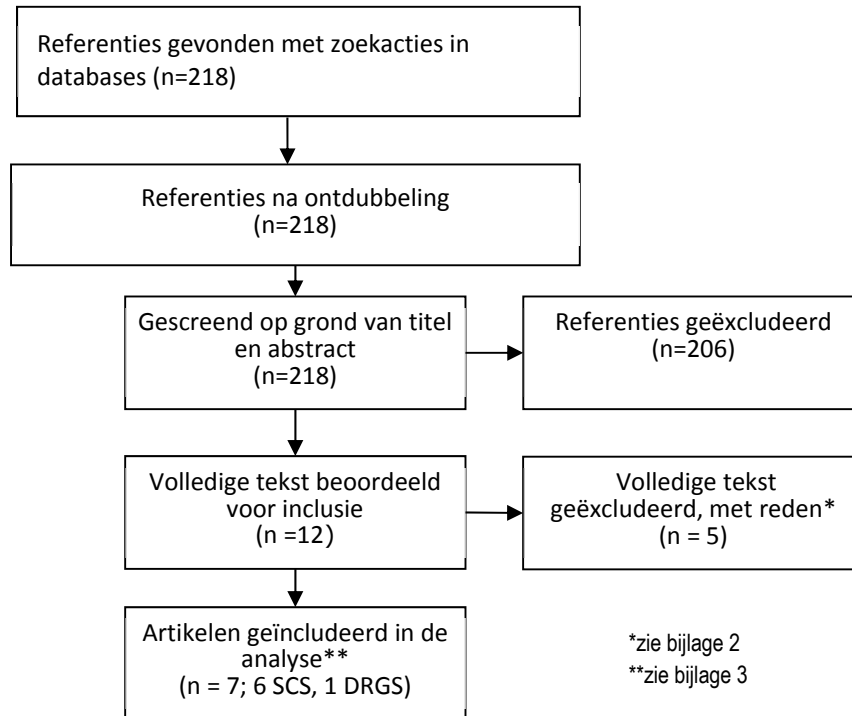
7.1

Resultaten zoekactie

De zoekactie resulteerde in 218 referenties; zeven van deze studies voldeden aan de inclusie criteria (twee RCT'S en vijf niet-vergelijkende studies) (figuur 1). De studies die zijn geëxcludeerd na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 2.

⁶⁰ Patiënten die voor neuromodulatie in aanmerking komen hebben een hoge VAS score. 30% verbetering betekent bij een VAS op baseline van ≥ 6 een verbetering van > 2 punten.

Figuur 1 Flowchart selectie studies



Bijlage 3 geeft een gedetailleerd overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies.

7.2 Kenmerken geïncludeerde studies spinal cord stimulation

Er zijn 2 RCT'S, waarover drie publicaties zijn verschenen^[69-71]. Twee publicaties waren gebaseerd op dezelfde RCT^[69, 71].

Voor het beoordelen van complicaties van SCS zijn naast bovengenoemde RCT's, vier case series geïncludeerd.

Kenmerken van de studies met betrekking tot uitkomsten pijn en functioneren De Vos 2014

De Nederlandse/Deense/Belgische/Duitse trial van De Vos is een cross-over studie met als doel het bepalen van de effectiviteit van SCS (stimulatieparameters worden per patiënt bepaald)⁶¹ in aanvulling op optimale medische behandeling (best medical treatment, BMT) (SCS+BMT; n = 40) ten opzichte van BMT alleen (BMT; n = 20) bij volwassen patiënten met diabetische neuropathie (PDN). Patiënten met SCS+BMT ondergingen eerst een proefstimulatie van maximaal zeven dagen om te bepalen of zij in aanmerking kwamen voor langdurige SCS behandeling. Bij een significante pijnafname (niet nader gedefinieerd) werd de proefperiode als succesvol gezien (n=37/40). De primaire uitkomst was het percentage patiënten dat na zes maanden een pijnafname van 50 procent of meer had op de VAS score. Secundair werd gekeken naar: gemiddelde pijnafname (VAS), pijn karakteristieken (McGill Pain

⁶¹ Wel is de lokatie van stimulatie aangegeven: One electrode lead (Octrode or S8 Lamitrode; St Jude Medical, Plano, Tex) was implanted in the epidural space and positioned where the patient reported optimal overlap between paresthesia and the painful area, generally over the physiological midline, with the tip of the electrode lead between vertebral level T9 and T12

Questionnaire, MPQ), kwaliteit van leven (EuroQoL 5D), analgeticagebruik (Medication Quantification Scale III) en de door de patiënt ervaren algemene verandering (Patient Global Impression of Change). De door SCS veroorzaakte complicaties en andere ongewenste uitkomsten zijn gerapporteerd (zie verder). De gemiddelde baseline VAS-score was 7.3 (SD 1.6) in de interventiegroep en 6.7 (SD 1.8) in de controlegroep.

Follow-up duur was zes maanden; patiënten uit de controlegroep konden na zes maanden overstappen op SCS. Van de 18 patiënten die behandeld werden met BMT zijn 14 patiënten (78%) overgestapt naar SCS na de follow-up periode van zes maanden. Van de 36 patiënten die waren geïmplanteerd met SCS continueerden 34 patiënten (94%) SCS na het eindpunt van de studie van zes maanden.

De studie is gesponsord door St. Jude Medical (het tegenwoordige Abbott), die niet betrokken was bij interpretatie en analyse van de data. Wel ontving een van de auteurs honoraria voor lesgeven van St. Jude Medical.

Slangen (2014)

Deze Nederlandse multicenter (2 centra) RCT vergeleek de effectiviteit van SCS (stimulatieparameters worden per patiënt bepaald) in aanvulling op BMT (n = 22) ten opzichte van BMT alleen (n = 14) bij volwassen patiënten met diabetische neuropathie (PDN). Patiënten met SCS+BMT ondergingen eerst een proefstimulatie van maximaal veertien dagen om te bepalen of zij in aanmerking kwamen voor langdurige SCS behandeling. Een afname van 50 procent op de NRS schaal gedurende ten minste vier dagen (dag of nacht) of een score van zes of hoger op de patient global impression of change (PGIC)-score ("much improved" of beter) werd als succesvol gezien. Zeventien van de 22 patiënten ontvingen een definitieve stimulator. (n=17/22). De primaire uitkomst was het percentage patiënten dat na zes maanden gedurende vier dagen een pijnafname had van 50% of meer op de NRS-score of een score van zes of hoger op de zeven-punts Likert-schaal van de PGIC-schaal voor pijn en slaap. Secundair werd gekeken naar: pijnintensiteit (NRS van één tot tien), de invloed van pijn op het dagelijks functioneren (Pain Interference Index [PII] van de modified Brief Pain Inventory-Diabetic Peripheral Neuropathy vragenlijst [mBPI-DPN]) en de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (EQ-5D), ervaren gezondheid (MOS SF-36). De door SCS veroorzaakte complicaties en andere ongewenste uitkomsten zijn gerapporteerd (zie verder). De follow-up duur was zes maanden. De gemiddelde baseline NRS-score voor respectievelijk overdag en 's nachts waren 7.1 (SD 1.1) en 6.3 (SD 2.5) in de interventiegroep en 6.7 (SD 1.7) en 7.3 (SD 1.8) in de controlegroep.

De studie is gesponsord door Medtronic, die niet betrokken was bij de interpretatie, analyse van de data of het schrijven van het artikel. Wel ontving een van de auteurs een schenking voor drie jaar van Medtronic.

Van Beek 2015^[72] beschrijft de uitkomsten van patiënten uit de SCS-groep die na 24 maanden nog stimulaties ontvangen. Van Beek 2018^[73] beschrijft de uitkomsten na vijf jaar. De uitkomsten van de controle groep ontbreken vanwege de mogelijkheid tot cross-over waar gebruik van is gemaakt.

Kenmerken van de studies met betrekking tot uitkomst complicaties

Naast de twee bovengenoemde RCT's zijn vier case studies geïncludeerd^[74-76, 73]. De studies variëren in aantal patiënten van zes tot 40; totaal 125 patiënten. Alle studies includeren PDN patiënten die langer dan 12 maanden pijn (NRS of VAS ≥ 5) hadden in de onderste ledenmaten met onvoldoende pijnverlichting op medicatie en fysiotherapie en/of behandelingen om met de pijn te leren omgaan. De follow-up duur loopt uiteen van gemiddeld 1 jaar tot 7.5 jaar.

7.3 Effecten van spinal cord stimulation

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 3). De beoordeling van het risico op bias staat in de bijlage 4.

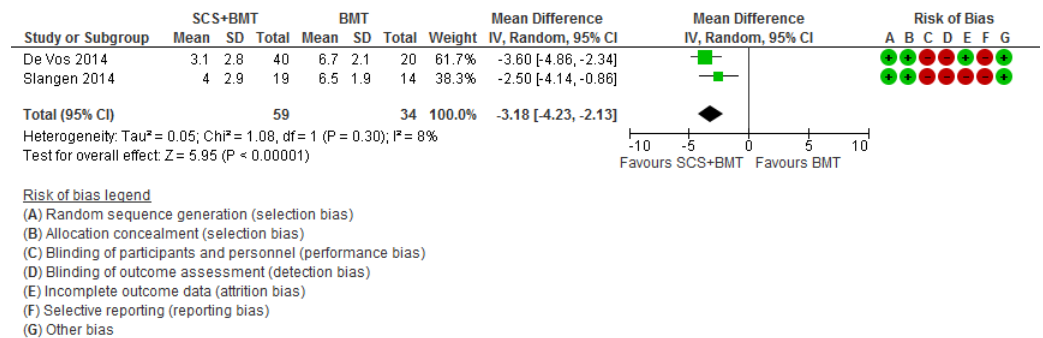
In deze paragraaf geven we per uitkomst de belangrijkste resultaten weer.

Cruciale uitkomstmaten

Pijn na zes maanden

Wij achten de geïncludeerde patiëntengroepen, de interventie en de gemeten uitkomsten vergelijkbaar van de twee RCT's, daarom hebben we de uitkomsten pijn en percentage responders van de twee studies gepooled⁶².

SCS verbetert waarschijnlijk de pijn (gemeten met VAS 0-10 cm of PSI 0-10) ten opzichte van BMT (MD -3.18 [95%BI -4.23 tot -2.13]). De kwaliteit van bewijs is middelmatig vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) na zes maanden (tabel 3).



Figuur 1. Pijn na zes maanden.

Pijn na 24 maanden

De in de studie van Van Beek 2015 gerapporteerde uitkomsten over pijn na 24 maanden gaan alleen over de SCS groep, de uitkomsten van de controle groep ontbreken waardoor vergelijking niet mogelijk is. Het effect van SCS op pijn na 24 maanden is zeer onzeker. De gemiddelde pijn (NRS) was bij baseline was 7.3 (SD 1.7) en na 24 maanden 4.3 (SD 3.0); een verschil gemiddeld 3.3 punten. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid.

Pijn na 5 jaar

De in de studie van Van Beek 2018 gerapporteerde uitkomsten over pijn na vijf jaar gaan alleen over de SCS groep, de uitkomsten van de controle groep ontbreken waardoor vergelijking niet mogelijk is. Het effect van SCS op pijn na vijf jaar is zeer onzeker. De gemiddelde pijn (NRS) was bij baseline was 6.7 (1.8) en na vijf jaar 4.3 (SD 2.2); een verschil gemiddeld 2.4 punten. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid.

⁶² In de twee RCT's over SCS ten opzichte van BMT hebben we te maken met 93 volwassenen met PDN. Beide RCT's hadden BMT als controlegroep. De interventie arm bestond uit BMT +SCS en de studieduur was in beide studies zes maanden. Inclusiecriteria van beide studies komen overeen. Bij Slangen werd pijn vastgesteld door de PSI (0-10) en bij Vos met de VAS (0-10cm). Bij beide studies werd het percentage responders gedefinieerd als > 50% verbetering op de NRS (Slangen) of VAS (Vos).

Responders (\geq 50% afname van de pijn) na zes maanden

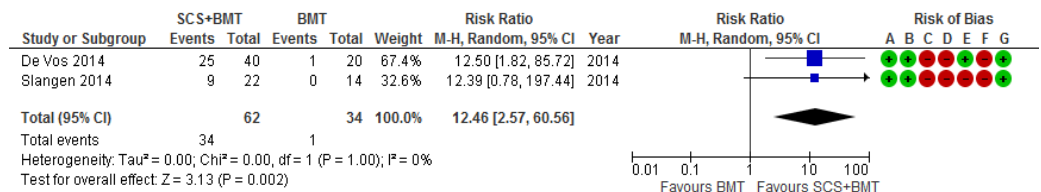
De behandeling met SCS leidt na zes maanden waarschijnlijk tot een hoger percentage patiënten dat tenminste 50% verbetering ervaart op de uitkomst pijn (VAS 0-10cm/NRS 0-10) (RR 12.46 [95%BI 2.57 tot 60.56]). De kwaliteit van bewijs is middelmatig vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) (tabel 3).

Responders (> 50% afname van de pijn of (very) much improved op de PGIC) na 24 maanden

Het effect van SCS op het percentage responders na 24 maanden is zeer onzeker. Van Beek 2015 laat zien dat 11/17 (65%) patiënten een verbetering van meer dan 50% ervaart na 24 maanden. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid.

Responders (> 30% afname van de pijn) na 5 jaar.

Het effect van SCE op het percentage responders na vijf jaar is zeer onzeker. Na vijf jaar is het percentage responders in de studie Van Beek 2018 55 procent (12/22). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid.



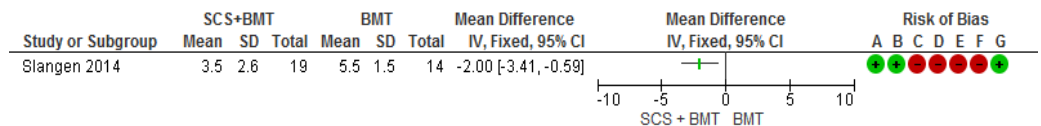
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 2. Percentage responders na zes maanden.

Functioneren (PII) na zes maanden

Het effect van SCS op functioneren (PII 0-10) na zes maanden ten opzichte van BMT is zeer onzeker (MD -2.00 [95%BI -3.41 tot -0.59])⁶³. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias), indirectheid en onnauwkeurigheid (tabel 3).






Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

⁶³ PII: SMD -0.88 [95%BI -1.61 tot -0.16]

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS + BMT	BMT	Relatief [95% CI]	Absoluut [95% CI]		
Pijn (follow-up: 6 maanden; vastgesteld met: VAS of PSI; Scale from: 0 tot 10)												
1,2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet ernstig ^c	niet gevonden	59	34	-	SMD 1.21 SD lager (1.67 lager tot 0.75 lager)	⊕⊕ ⊕○ MIDDEL MATIG	CRUCIAAL
Pijn (follow-up: 24 maanden; vastgesteld met NRS 0-10)												
3	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^g	niet gevonden	17	0	De gemiddelde pijn (NRS) was bij baseline was 7.3 (SD 1.7) en na 24 maanden 4.3 (SD 3.0); een verschil gemiddeld 3.3 punten.		⊕○ ○ ZEER LAAG	cruciaal
Pijn (follow-up: 60 maanden; vastgesteld met NRS 0-10)												
7	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig ^h	niet gevonden	40	0	De gemiddelde pijn (NRS) was bij baseline was 6.7 (1.8) en na vijf jaar 4.3 (SD 2.2); een verschil gemiddeld 2.4 punten.		⊕⊕ ○ LAAG	cruciaal
Responders (> 50% verbetering op de VAS/ NRS) (follow up: gemiddeld 6 maanden; vastgesteld met: VAS 0-10 cm, NRS 0-10)												
1,2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet ernstig ^c	niet gevonden	34/62 (54.8%)	1/34 (2.9%)	RR 12.46 (2.57 tot 60.56)	337 meer per 1.000 (from 46 meer tot 1.000 meer)	⊕⊕ ⊕○ MIDDEL MATIG	CRUCIAAL
Responders (> 50% verbetering op de NRS) (follow up: gemiddeld 24 maanden; vastgesteld met de NRS 0-10)												
3	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^g	niet gevonden	17	0	11/17 (65%) waren responders (>50% pijnafname (NRS) of '(very) much improved' op de PGIC.		⊕○ ○ ZEER LAAG	cruciaal
Responders (> 30% verbetering op de NRS) (follow-up; gemiddeld 5 jaar, vastgesteld met de NRS 0-10)												
7	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig ^h	niet gevonden	40	0	Een pijnafname van ≥30 procent werd na vijf jaar gezien bij 55 procent (12/22) van de patiënten,		⊕⊕ ○ LAAG	cruciaal
Functioneren (dagelijks leven, pijn gerelateerd) (follow up: 6 maanden; vastgesteld met: BPI, Pain Interference Index; Scale from: 0 tot 10)												

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS + BMT	BMT	Relatief [95% CI]	Absoluut [95% CI]		
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^e	ernstig ^d	niet gevonden	19	14	-	MD 2 SD lager (3.41 lager tot 0.59 lager)	 ZEER LAAG	CRUCIAL
Functioneren (fysiek, pijn gerelateerd) (follow up: 6 maanden; vastgesteld met: SF-36, PCS; Scale from: 0 tot 100)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^e	zeer ernstig ^f	niet gevonden	19	14	-	MD 1.8 SD hoger (4.31 lager tot 7.91 hoger)	 ZEER LAAG	CRUCIAL
Complicaties (follow up: range 6 maanden tot 7.5 jaar)												
1,2,3,4,5,6	4 case series en de interventie-arm van de 2 RCT's	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Alle gerapporteerde complicaties zijn opgenomen in de kenmerkentabel (bijlage 3). Na SCS komen ernstige en zeer ernstige complicaties voor. Voorbeeld van een zeer ernstige complicatie is: durapunctie met sterfte tot gevolg (1/125, 0.8%). Ernstige complicatie was een infectie met verwijdering van het systeem tot gevolg (8/125, 6.4%).			 LAAG	CRUCIAL	

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

a. Patiënten waren niet geblindeerd en de uitkomstmaat is zelf-gerapporteerd en aan onafhankelijkheid van onderzoekers kan getwijfeld worden, gezien sponsoring en ontvangen honoraria (reporting bias).

b. PICOT hanteert minimaal 1 jaar follow-up. Het effect op pijn en percentage responders wordt beoordeeld na zes maanden stimulatie. We hebben niet afgewaardeerd op indirectheid omdat het effect bij zes maanden op pijn en percentage responders erg groot is. Het is onwaarschijnlijk dat na 1 jaar geen sprake meer zou zijn van een klinisch relevant voordeel van SCS. Het positieve effect op langere termijn zien we ook in de case series over een langere periode.

c. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant waarbij het betrouwbaarheidsinterval alleen klinisch relevante waarden omvat.

d. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant, echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook niet klinisch relevante waarden.

e. PICOT hanteert minimaal 1 jaar follow-up. Het effect op functioneren wordt beoordeeld na zes maanden stimulatie. Dat is niet representatief voor functioneren na 1 jaar.

f. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is niet klinisch relevant, het betrouwbaarheidsinterval omvat geen klinisch relevante waarden. Het effect kan zelfs een verslechtering veroorzaken.

g. Klein aantal patiënten (n = 17); bij een aantal patiënten meer of minder kan het effect anders uitvallen.

h. Klein aantal patiënten (n = 40); bij een aantal patiënten meer of minder kan het effect anders uitvallen.

Belangrijke uitkomstmaten

Global perceived effect

Op global perceived effect wordt een positief effect gevonden ten gunste van SCS.

Medicatiegebruik

Beide studies laten zien dat het analgetica gebruik afneemt in de SCS groep en toeneemt of gelijk blijft in de controlegroep.

7.4 Kenmerken geïncludeerde studies dorsal root ganglion stimulation

Voor het beoordelen van het effect van SCS op de uitkomsten pijn, functioneren en complicaties bij PDN is één case studie opgenomen^[77].

Kenmerken van de studie

Het primaire doel van deze retrospectieve dossierstudie van Eldabe 2018 was het bepalen van het effect van DRGS bij volwassenen (n = 10) met chronische aanhoudende PDN.⁶⁵ Om te bepalen of de patiënten (n=10) in aanmerking kwamen voor DRG stimulatie was er een intra-operatieve proefstimulatie of wanneer de chirurg dit nodig achtte een proefperiode van maximaal 30 dagen. Een afname van tenminste 50 procent op de VAS schaal (0-100mm) werd als succesvol beschouwd (n=7/10). De follow-up duur was twaalf maanden. Er was sprake van aanzienlijke uitval van deelnemers (4/7). Dit geeft mogelijk vertekening van de resultaten. De studie is gesponsord door Medtronic.

7.5 Effecten dorsal root ganglion stimulation

Cruciale uitkomsten

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van DRGS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (Tabel 4). De beoordeling van het risico op bias staat in de bijlage 5. De uitkomsten van deze case series zijn niet vergelijkend en worden daarom niet in een forest-plot gepresenteerd.

Pijn na twaalf maanden

Het effect van DRGS op pijn is zeer onzeker (gemiddelde VAS-pijnafname (0-100mm)). Voor 4/7 patiënten met beschikbare 12-maands follow-upgegevens was de gemiddelde pijnafname 48.3. punten of 64,2% (SD 35,8; p <0,001). De kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid (tabel 4).

Functioneren

Geen uitkomsten bekend.

Complicaties na twaalf maanden

Er zijn in de studie enkele milde en ernstige complicaties beschreven. Bij twee patiënten (n = 2/7, 28.5%) is het DRGS systeem verwijderd na één maand. Bij één patiënt vanwege persoonlijke redenen die geen verband zouden houden met de werking van het apparaat. Bij de andere patiënt was er een combinatie van factoren, namelijk verschuiven van de lead waarvoor een revisie operatie nodig was, waarna het niet mogelijk bleek om het primaire pijngebied te bereiken. Op grond van tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid komt de kwaliteit van bewijs uit op zeer laag (tabel 4).

Het percentage ernstige complicaties bedroeg hier 14,3%.



Belangrijke uitkomstmaten

Geen uitkomsten bekend.

⁶⁵ Patiënten met PDN van de onderste extremiteiten langer dan één jaar bestaand. Patiënten waren uitbehandeld met gebruikelijke pijnbehandeling en moesten een gemiddelde VAS van vijf of hoger hebben (op een schaal van tien).

Tabel 4 GRADE evidence tabel

Vraagstelling: Should DRGS be used for PDN?
Literatuur: Eldabe 2018

Kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten	Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	DRGS	Relatief [95% CI]	Absoluut [95% CI]		
Pijn (follow up: 12 maanden; vastgesteld met: VAS 0-100mm)											
1	Case serie	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	Voor 4/7 patiënten met beschikbare 12-maands follow-upgegevens was de gemiddelde pijnafname 48.3. punten of 64,2% (SD 35,8; p <0,001).		ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Complicaties (follow up: gemiddeld 12 maanden)											
1	Case serie	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	Alle gerapporteerde complicaties zijn opgenomen in de kenmerkentabel (bijlage 3).		ZEER LAAG	CRUCIAAL	

a. Studie includeert patiënten retrospectief; daarmee is selectiebias niet uit te sluiten, uitval is groot met slechts 4 van de 7 deelnemers na 12 maanden
b. Klein aantal patiënten (n = 7); bij een aantal patiënten meer of minder kan het effect anders uitvallen.

7.6

Standpunten, richtlijnen en lopende studies

De gevonden standpunten, richtlijnen en lopende studies zijn weergegeven in bijlage 2 en 4.

Standpunten

De Amerikaanse zorgverzekeraars United HealthCare en BlueCross BlueShield NC, beschouwen de behandeling van PDN met SCS als medisch noodzakelijk, de behandeling valt onder de vergoeding. Volgens het Belgische federale kenniscentrum KCE kan SCS overwogen worden bij PDN, bij voorkeur alleen in studieverband. Patiënten komen pas in aanmerking voor SCS na zorgvuldige beoordeling door een multidisciplinair team en implantatie vindt alleen plaats na een positieve proefstimulatie. De behandeling dient plaats te vinden in gespecialiseerde centra. De Amerikaanse zorgverzekeraar Aetna vergoedt daarnaast DRGS bij PDN.

Nederlandse en buitenlandse richtlijnen

In de Richtlijn Pijnlijke diabetische polyneuropathie (NIV, 2017) wordt over ruggenmergstimulatie aangegeven dat deze uitsluitend moet worden overwogen bij patiënten met ernstige PDN en nadat conservatieve medicamenteuze en niet-invasieve niet-medicamenteuze therapie hebben gefaald.

In de buitenlandse richtlijn van European Federation of Neurological Societies (EAN) wordt een zwakke positieve aanbeveling gedaan voor SCS bij PDN. De International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) geeft aan dat aanvullende klinische studies nodig zijn voordat SCS kan worden aanbevolen bij PDN gezien de lage kwaliteit van de beschikbare studies en de potentiële complicaties. De Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NASS) stelt dat DRGS effectief kan zijn bij PDN, maar dit is gebaseerd op beperkte evidence.

Lopende klinische studies

Eén RCT (NCT01536236) is in 2010 gestart, waarin het effect van SCS zou worden vergeleken met medicatie bij patiënten met PDN. Volgens informatie uit 2015 is de studie gestopt, de reden is onduidelijk. Er zijn geen publicaties over deze studie verschenen.

Eén RCT (NTR6704) onderzoekt verschillende instellingen van SCS en een placebo (instelling) bij patiënten met PDN. De verwachting is dat deze studie in 2019 wordt afgerond. Er zijn geen lopende studies naar DGRS gevonden bij deze patiënten. Eén RCT (NCT03228420) onderzoekt het effect van HF10 SCS vergeleken met gebruikelijke behandeling met medicatie bij patiënten met PDN. De verwachting is dat deze studie in 2022 wordt afgerond.

7.7 Vaststellen eindbeoordeling ‘stand wetenschap en praktijk’

7.7.1 *Bespreking relevante aspecten*

7.7.1.1 Claim en positionering

Neuromodulatie wordt ingezet voor behandeling van pijn bij patiënten met PDN bij wie conservatieve behandeling geen effect heeft gehad, de pijnklachten ernstig zijn en er geen andere niet-invasieve behandelopties meer zijn. Het gaat om een stapsgewijze aanpak waarbij een complexe, invasieve interventie, zoals neuromodulatie, pas als mogelijke laatste stap wordt aangeboden. Bij PDN wordt neuromodulatie toegepast in de vorm van spinal cord stimulation (SCS) of dorsal root ganglion stimulation (DRGS). Neuromodulatie neemt de oorzaak van de pijn niet weg, maar zou de ervaren pijn verlichten.

7.7.1.2 Werkingsmechanisme

Hiervoor verwijzen wij naar paragraaf 3.4.1. Vanwege overeenkomsten in pathofysiologie tussen pijnlijke diabetische neuropathie en dunnevezelneuropathie zijn wij van mening dat de bevindingen van de studies naar SCS bij PDN ook toepasbaar zijn op dunnevezelneuropathie. De diagnose dunnevezelneuropathie moet gesteld zijn door een neuroloog op basis van een afwijkend huidbiopt. De NVN heeft aangegeven dat bij de patiënt tevens sprake moet zijn van op de voorgrond staande pijn in de benen en niet of nauwelijks pijn (VAS/NRS < 4) in andere delen van het lichaam.

7.7.1.3 Passend onderzoek en effecten

Voor het aantonen van de effectiviteit is een goed uitgevoerde randomized controlled trial (RCT) vereist. Gezien het feit dat de cruciale uitkomsten (pijn, percentage responders en functioneren) subjectief zijn, is blinding van belang. Een shamgecontroleerde studie is daarom de meest optimale vergelijking. Voor het beoordelen van complicaties worden naast RCT's ook case series meegenomen.

Spinal cord stimulation

Voor de beoordeling van SCS bij PDN zijn twee RCT's gevonden. In de gepoolde uitkomst van deze RCT's wordt een groot klinisch relevante afname van pijn en een groot percentage responders gezien na behandeling met SCS ten opzichte van best medical treatment (BMT). Op de uitkomst functioneren zien we een klinisch relevante verbetering. De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstmaten pijn en percentage responders is als middelmatig beoordeeld en voor de uitkomst functioneren als zeer laag. De effecten op pijn en percentage responders houden vijf jaar aan (kwaliteit van bewijs is zeer laag).

Complicaties zijn onderzocht in twee RCT's en vier observationele studies. Complicaties na SCS zijn veelvoorkomend (0.8-14.4%) en kunnen (zeer) ernstig (7.2%) zijn. De kwaliteit van het bewijs is beoordeeld als laag.

Dorsal root ganglion stimulation

Er is één case serie waarin een klinisch relevante afname van pijn ten opzichte van baseline laat zien. De kwaliteit van het bewijs is beoordeeld als laag. Functioneren is in deze studie niet als uitkomstmaat meegenomen. Complicaties zijn beschreven in één case serie. Complicaties na DRGS zijn veelvoorkomend (28.5%) en kunnen ernstig (14.2%) zijn. De kwaliteit van het bewijs is beoordeeld als laag.

7.7.1.4

Nederlandse richtlijnen

In de Richtlijn pijnlijke diabetische polyneuropathie (Nederlandse Internisten Vereniging, NIV, 2017) staat de volgende aanbeveling: overweeg ruggenmergstimulatie: uitsluitend bij patiënten met ernstige PDN en nadat medicamenteuze en niet-invasieve niet-medicamenteuze therapie hebben gefaald. In de Zorgstandaard 'Chronische pijn' en de NHG-standaard 'Pijn' wordt neuromodulatie als behandeloptie genoemd als laatste stap in de stapsgewijze benadering van patiënten met chronische pijn. In het hoofdstuk over PDN in de richtlijn 'Praktische richtlijnen Anesthesiologische pijnbestrijding' van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie Sectie Pijn- en Palliatieve geneeskunde (NVA) en Vlaamse Anesthesiologische Vereniging voor Pijnbestrijding (VAVP) wordt SCS aanbevolen bij patiënten met PDN die langer bestaat dan een jaar. Het betreft een matig sterke aanbeveling met matige kwaliteit van bewijs. DRGS wordt in deze richtlijn bij de indicatie PDN niet genoemd.

7.7.1.5

Overige aspecten

Uit de literatuur komt naar voren dat een aantal aspecten de effectiviteit van de behandeling bij DNP mede bepalen of beïnvloeden, te weten:

- Zorgvuldige indicatiestelling/ 'last resort' behandeling: neuromodulatie is bij deze indicatie een 'last resort' behandeling. Het is dan ook van belang dat duidelijk is welke behandelingen een patiënt gehad moet hebben, voordat hij/zij in aanmerking komt voor neuromodulatie. Wij gaan ervan uit dat de NVA (in samenspraak met andere relevante partijen) dit meeneemt bij het opstellen van "een nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen". Dit is één van de actiepunten in het plan van aanpak van de NVA betreffende het kwaliteitssysteem neuromodulatie, dat naar verwachting in december 2019 wordt afgerond. Wij voegen hier nog aan toe: door prospectief de voorgeschiedenis van de patiënt vast te leggen wordt het mogelijk om dit punt (indicatiestelling) op termijn scherper in het betreffende protocol vast te leggen.
- Dit geldt tevens voor de in paragraaf 7.7.1.2. beschreven aspecten bij de diagnose dunnevezelneuropathie.
- Voldoende ervaring en expertise behandelaren: zorgvuldige indicatiestelling is - zoals gezegd - vereist. Dit betekent dat de indicatiestelling moet plaatsvinden door een multidisciplinair team, waarin - vanwege de diagnostisering van pijnlijke diabetische neuropathie en het uitsluiten van psychologische contra-indicaties - naast een anesthesioloog-pijnspecialist, ook een neuroloog en een psycholoog zitting hebben. Wij gaan ervan uit dat in de in het plan van aanpak van de NVA voorziene "nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen" ook dit punt wordt meegenomen. Daarbij kan ook worden betrokken in welke gevallen het medisch inhoudelijk gewenst is om een revalidatie-arts te betrekken.
- Proefplaatsing: voorafgaand aan de definitieve plaatsing van een implantaat bij een patiënt moet altijd eerst een proefstimulatie worden gedaan om na te gaan

of daadwerkelijk effect (> 50% afname van de pijn) te verwachten is van een definitieve plaatsing. Dit is al vast behandelbeleid en zal daarom in de in het plan van aanpak van de NVA voorziene "nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen" worden opgenomen.

- Effectiviteit op lange termijn. Het is onduidelijk wat de effecten op lange termijn zijn. Daarom moeten het vervolgtraject en de nazorg helder zijn: hoe vaak moeten controles bij de patiënt plaatsvinden en wanneer kan/moet eventueel gestopt worden met neuromodulatie? Een set van heldere stopcriteria is hiervoor noodzakelijk. Ook dit zal worden meegenomen in de in het plan van aanpak van de NVA voorziene "nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen".
- Patiëntenregistratie: mede gelet op voorstaande punten, dient er een patiëntenregistratie te komen waarin (lange termijn) uitkomsten (pijn, functioneren en kwaliteit van leven) en complicaties/bijwerkingen (in relatie tot type stimulator) worden vastgelegd en geëvalueerd. Dit betekent per saldo dat het beoogde kwaliteitssysteem neuromodulatie opnieuw moet worden ingericht en geïmplementeerd. Het eerder genoemde plan van aanpak van de NVA is erop gericht om daarin te voorzien.
- Beperkt aantal gecertificeerde centra: gelet op de lastige indicatiestelling, de complexiteit van de behandeling die specifieke expertise van behandelaren vergt en de vele verschillende indicaties, is het wenselijk dat de behandeling in een bij voorkeur beperkt aantal gecertificeerde centra wordt uitgevoerd, waarbij getoetst wordt aan door de relevante beroepsgroep(en) opgestelde kwaliteitscriteria voor behandelcentra. In het eerder genoemde plan van aanpak van de NVA is dit als aandachtspunt opgenomen. ZN heeft in reactie op het plan van aanpak laten weten dat men een volume-norm van 50-70 behandelingen per jaar gewenst vindt en wil komen tot een beperkt aantal centra per regio, waarbij zorgverzekeraars de zorg kunnen inkopen en ook afspraken kunnen maken over adequate registratie van behandeluitkomsten. Dit kunnen wat de zorgverzekeraars betreft ook regionale multidisciplinaire samenwerkingsverbanden tussen ziekenhuizen zijn. ZN en NVA zijn hierover in gesprek en een voorbeeld-samenwerkingsovereenkomst die daartoe gebruikt kan worden, is in de maak (zie bijlage 1c).

7.7.1.6 Afweging relevante aspecten

Om van meerwaarde voor de patiënt te kunnen spreken is het van belang dat de patiënt minder pijn heeft na behandeling met neuromodulatie vergeleken met de controlebehandeling(en).

Op basis van de beschikbare evidence lijkt het dat bij patiënten met PDN voor wie geen alternatieve behandeling bestaat (last resort) SCS meerwaarde heeft op pijn en percentage responders op pijn ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Het effect op functioneren is onduidelijk.

Daarnaast weten we niet, vanwege het ontbreken van kwalitatief goede studies, of DRGS tot een relevante afname van pijn en functioneren leidt.

Het Zorginstituut gaat er vooralsnog van uit dat de overige aspecten die de effectiviteit mede bepalen (zie de uiteenzetting in paragraaf 7.7.1.5), in de praktijk voldoende geborgd zijn resp. zullen zijn binnen afzienbare tijd. Het plan van aanpak betreffende het kwaliteitssysteem neuromodulatie van de NVA is erop gericht om daarin te voorzien. Op basis daarvan en in combinatie met de gevonden evidence voor effectiviteit, concludeert het Zorginstituut dat SCS bij PDN en bij dunnevezelneuropathie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

7.7.2 *Conclusie*

7.7.2.1 Conclusie DRGS

Wij concluderen op basis hiervan dat DRGS bij PDN niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Gevolg hiervan is dat deze behandelingen bij bedoelde indicatie niet behoren tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

7.7.2.2 Conclusie SCS

Op grond van bovenstaande concluderen wij dat SCS als behandeling bij PDN en bij dunnevezelneuropathie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Deze conclusie geldt uitsluitend als indicatiestelling en behandeling plaatsvinden overeenkomstig de beschrijving van de NVA van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen. In december 2019 zal - volgens plan van de NVA - een nieuwe, geactualiseerde beschrijving beschikbaar zijn. Wij zullen deze geactualiseerde beschrijving tegen die tijd - in samenspraak met NVA, ZN en patiëntenverenigingen - bezien, uitgaande van de bevindingen in dit standpunt (als onderdeel van onze voorgenomen monitoring en evaluatie van het standpunt; zie paragraaf 13.4.2). In ieder geval moet vooralsnog worden aangehouden dat het uitsluitend een te verzekeren prestatie is als het volwassen patiënten betreft bij wie:

- chronische PDN is vastgesteld en die pijnklachten houden, ondanks optimale medische en paramedische behandeling;
- de VAS- en/of NRS-pijnscore ≥ 5 is;
- de proefbehandeling positief is (afname van de pijn met tenminste 50%);
- de indicatiestelling plaatsvindt in multidisciplinair teamverband.⁶⁶

Voor dunnevezelneuropathie geldt dat het uitsluitend gaat om volwassen patiënten bij wie:

- De diagnose dunnevezelneuropathie gesteld is door een neuroloog op basis van een afwijkend huidbiopt;
- de VAS- en/of NRS-pijnscore in de benen ≥ 5 is;
- de VAS- en/ of NRS in andere delen van het lichaam < 4 is;
- de proefbehandeling positief is (afname van de pijn met tenminste 50%).⁶⁷

Het is van belang dat de zorgverzekeraars dit bij het maken van afspraken met zorgaanbieders in het kader van de zorginkoop betrekken en daarmee borgen. Via die weg kunnen zorgverzekeraars ook zorgaanbieders ertoe verplichten consequent te voldoen aan de overeenkomstig het kwaliteitssysteem neuromodulatie vereiste registratie van gegevens van patiënten(zorg). Voor de goede orde: het eventueel niet nakomen door een zorg van een aldus contractueel vastgelegde registratieverplichting kan uiteraard niet aan een verzekerde worden tegengeworpen en er dus niet toe leiden dat deze de behandeling (geheel of gedeeltelijk) voor eigen rekening moet nemen. Registratieafspraken tussen zorgverzekeraar en zorgaanbieder laten de aanspraken op (vergoeding van) zorg van de verzekerde op grond van zijn/haar zorgverzekering ongemoeid.

Verder kan een zorgverzekeraar ervoor kiezen om de zorg uitsluitend in te kopen bij een gecertificeerde zorgaanbieder. Wil de zorgverzekeraar tevens regelen dat de zorg alleen een verzekerde prestatie is en dus alleen aan de verzekerde wordt

⁶⁶ Bovenstaande zijn de aspecten op basis waarvan wij de relevante literatuur hebben geselecteerd en hebben beoordeeld teneinde een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van de behandeling.

⁶⁷ Dit zijn de aspecten op basis waarvan wij de relevante literatuur over DNP hebben geselecteerd en hebben beoordeeld teneinde een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van de behandeling bij deze indicatie. Zie de uiteenzetting in paragraaf 7.7.1.2.

vergoed indien deze de zorg van een gecertificeerde zorgaanbieder ontvangt, dan zal de zorgverzekeraar deze beperking met zoveel woorden (expliciet) moeten opnemen in de met de verzekerde te sluiten zorgverzekering (dus opnemen in de modelovereenkomst(en) die de zorgverzekeraar op de markt brengt).

8 Postherpetische neuralgie

Postherpetische neuralgie (PHN) is persisterende pijn na een episode van herpes zoster (gordelroos). Herpes zoster wordt veroorzaakt door reactivering van het varicella-zostervirus en wordt gekenmerkt door blaasjes en erytheem ter plaatse van één of enkele naast elkaar gelegen dermatomen. Dit kan gepaard gaan met hevige, brandende, schietende pijnen, paresthesieën of hyperesthesieën in de betreffende segmenten en koorts. Doorgaans treedt na 2 tot 4 weken spontane genezing op, soms met restverschijnselen in het betreffende dermatoom zoals depigmentatie, hypesthesie en hypalgesie.

Postherpetische neuralgie is de meest voorkomende complicatie van herpes zoster en is ten minste drie maanden na het optreden van de huidafwijkingen nog aanwezig^[68].

De centrale vraag is: voldoen spinal cord stimulation (SCS) en dorsal root ganglion stimulation (DRGS) als behandeling van chronische pijn door postherpetische pijn (PHN) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

Bij het beantwoorden van deze vraag gaan wij uit van de volgende PICOT:

Tabel 1 PICOT

P = patient	<p>Volwassen patiënten met postherpetische neuralgie (PHN, chronische pijn na herpes zoster), ondanks optimale medische en paramedische behandeling*.</p> <p>De VAS en/of NRS pijnscore is ≥ 5.⁶⁸</p> <p>Een aanvullend, indicatie-specifiek exclusie criterium is postherpetische neuralgie boven niveau C3.¹</p> <p>* Optimale (para)medische behandeling bestaat uit een stepped-care aanpak; zie voor de beschrijving van deze stappen o.a. de NHG-standaard pijn en Zorgstandaard Chronische pijn. ^[12, 10]⁶⁹</p> <p>NB Behandeling hoeft niet noodzakelijkerwijs tijdens de studie gestaakt te worden.</p>
I = intervention	<p>Eén van de volgende interventies:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spinal Cord Stimulation (SCS) 2. Dorsal root ganglion stimulation (DRGS)
C = comparator	Sham stimulatie, optimale (para) medische behandeling
O = outcome	<p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pijn - Responders op pijn - Functioneren - Bijwerkingen/complicaties

⁶⁸ SLKN, Stichting Landelijk Kwaliteitssysteem Neuromodulatie

⁶⁹ In de standaarden wordt uitgegaan van een stapsgewijze benadering, waarbij de eerste stap van de behandeling begint met voorlichting en advies en adequate (medicamenteuze) pijnverlichting. Vervolgstappen zijn onder meer pijneducatie, monodisciplinaire behandeling in de eerste lijn; multidisciplinaire behandeling in de eerste en tweede lijn; doorverwijzing naar een gespecialiseerd multidisciplinair behandelcentrum in de tweede of derde lijn.

	<p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kwaliteit van leven - Globaal ervaren effectscore (Global Perceived Effect) / Patient's Global Impression of Change - Medicatiegebruik
T = time	<p>Effectiviteit: 1 jaar Veiligheid: korte en lange termijn complicaties (tenminste meerdere jaren (voorkeur 5 jaar))</p> <p>Wanneer de effectbeoordeling door de patiënt zelf gedaan moet worden (zoals bij de uitkomst 'pijn') is er kans op initiële overschatting van het effect. Daarnaast zijn er aanwijzingen in de literatuur dat de positieve effecten in de loop van de tijd ook kunnen afnemen.</p> <p>Om de effectiviteit van neuromodulatie te meten is ons inziens een follow-up periode van 1 jaar noodzakelijk.</p> <p>Op grond van het feit dat het om een chronische aandoening gaat en dat bij neuromodulatie 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 (bij voorkeur 5 jaar).</p>

Tabel 2 Meetinstrumenten & Klinische relevantiegrenzen (tussen groepen)

Cruciale uitkomsten	Meetmethode/instrumenten	Klinische relevantie grens
Pijn	Visual Analogue Scale (VAS)	MIC* 2 punten of 30% afname
	Numeric Rating Scale (NRS)	MIC* 2 punten of 30% afname
Responders	Percentage responders	Relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25.
Functioneren	Pain Disability index	Standardized mean difference (SMD) van 0,5

* Minimal important change

Toelichting op de klinisch relevante verschillen

Voor de uitkomstmaten waar geen wetenschappelijke literatuur voorhanden is ter onderbouwing van klinische relevantiegrenzen, hanteren we de door GRADE voorgestelde default waarden die overeenkomen met een matig effect. Voor continue uitkomstmaten is dit een standardized mean difference (SMD) van 0,5; voor dichotome uitkomstmaten is dit een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25.

- Pijn

Voor pijn wordt het volgende meetinstrument gebruikt:

Visual Analogue Scale (VAS) is een meetschaal, bestaande uit een horizontale of verticale lijn van doorgaans 100 mm (10 cm) lengte. Aan de linker of onderkant staat de minimumscore, aan de rechter of bovenkant staat de maximumscore. De patiënt moet loodrecht op de lijn aanstrepen in welke mate hij of zij pijn ervaart, waarbij 0 geen pijn is en 100 mm de ergst denkbare pijn. Het aantal millimeter tussen de door de patiënt aangegeven streep en de minimumscore is de score op de VAS.

Voor pijn beoordeeld met de VAS gaan we uit van een minimal important change (MIC) van twee punten. Dit is in lijn met Ostelo (2008)^[36] waarin beschreven wordt dat lagere MIC waarden gebruikt moeten worden bij minder belastende non-

invasieve interventies, terwijl een hogere MIC gepast is als het gaat om een risicovolle behandeling. Aangezien neuromodulatie tot de laatste categorie behoort wordt in deze beoordeling een MIC van twee punten c.q. 30% gehanteerd⁷⁰.

- Functioneren

Voor fysiek functioneren worden het volgende meetinstrument gebruikt: De pain disability index (PDI) is een korte vragenlijst over de invloed die pijnklachten op iemands leven hebben^[37]. Het instrument meet iemands beperkingen in het uitvoeren van allerlei dagelijkse activiteiten die men normaliter zou willen doen. De vragenlijst bestaat uit zeven items die elk een deelgebied vertegenwoordigen. Per item wordt gescoord op een 11-puntsschaal: 0 = geen beperkingen en 10 volledig beperkt. De scores op de afzonderlijke items worden bij elkaar opgeteld; de range van de totaalscore is 0-70, waarbij een hoge score overeenkomt met veel beperkingen bij het uitvoeren van activiteiten.

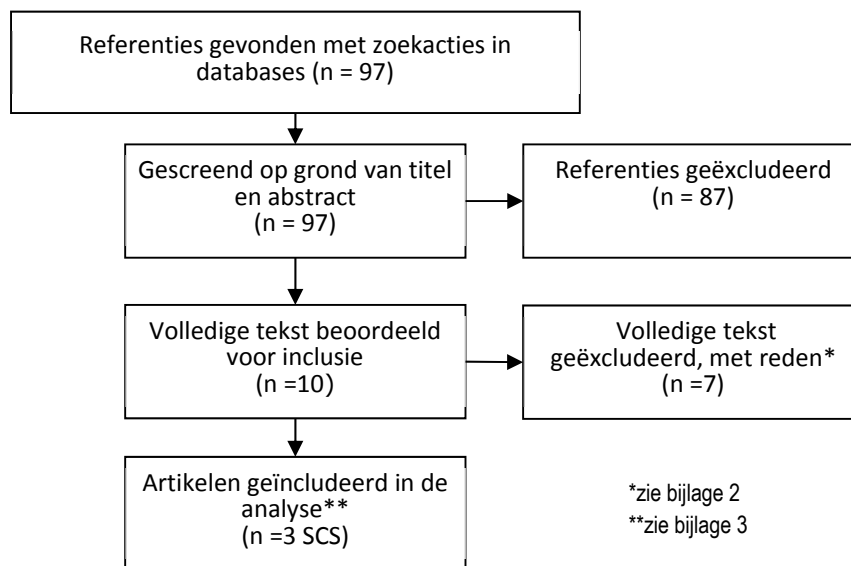
8.1

Resultaten zoekactie

De zoekstrategie resulteert in 60 referenties, drie van deze studies voldeden aan de inclusiecriteria (drie niet-vergelijkende studies).

De studies die zijn geëxcludeerd na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 2.

Figuur 1 Flowchart selectie studies



Bijlage 3 geeft een gedetailleerd overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies.

8.2

Kenmerken geïncludeerde studies spinal cord stimulation

Er zijn geen RCT's gevonden. Voor het bepalen van de pijn, functioneren en complicaties van SCS bij PHN zijn er drie case studies geïncludeerd^[78-80].

Kenmerken studies met betrekking tot uitkomsten pijn, functioneren en complicaties

⁷⁰ Patiënten die voor neuromodulatie in aanmerking komen hebben een hoge VAS score. 30% verbetering betekent bij een VAS op baseline van ≥ 6 een verbetering van > 2 punten.

Meglio (1989)

Deze Italiaanse studie is een singlecenter retrospectieve case-serie met als doel het bepalen van het effect van SCS bij PHN patiënten (n = 15). De proefperiode (duur 5-7 dagen) werd als positief beschouwd als de pijn met tenminste 50% afnam. De uitkomstmaten waren pre-post scores voor pijn gemeten met de VAS (schaal 0-10) en het gebruik van pijnmedicatie. De proefperiode was positief bij tien van de 15 patiënten; bij hen werd het device permanent geïmplanteerd. Na een gemiddelde follow-up van 15,9 (range 3-58) maanden werd het effect van deze stimulatie geëvalueerd. Er is niet gerapporteerd of er sprake is van sponsoring.

Harke 2002

Deze Duitse studie is een singlecenter prospectieve case-serie met als doel het bepalen van de lange termijn effecten van SCS (50-130 Hz) op functionaliteit bij chronische PHN patiënten (n=28; duur klachten range 3-132 maanden) en bij patiënten met actuele herpes zoster (n=4; duur klachten range 0,5-2 maanden) die onvoldoende reageren op pijnmedicatie. Patiënten kregen na een positieve proefperiode van 5-7 dagen SCS geïmplanteerd (n=28 patiënten met PHN en n=4 patiënten met actuele herpes zoster, n.b. deze 4 patiënten vallen buiten de PICOT en dus buiten deze beoordeling).

De uitkomstmaten waren pijn intensiteit gemeten met de VAS (schaal 0-10), beperkingen in het dagelijkse leven (PDI), medicatiegebruik (o.a. analgetica, steroïden, antidepressiva) en complicaties. De VAS werd viermaal daags gemeten over vier dagen, waarover een mediane pijnscore werd berekend. De mediane pijn op baseline was bij de PHN patiënten 9,0 [interkwartiel range 7,5;10]. De mediane follow-up periode was 29 maanden [interkwartiel range 9;39]. Er is niet gerapporteerd of er sprake is van sponsoring.

Baek 2011

Deze Koreaanse studie is een singlecenter retrospectieve case-serie met als doel het bepalen van de effectiviteit van SCS bij patiënten met PHN bij een chronische nierziekte (n = 11; duur klachten range 18-35 maanden) met een pijnscore op de VAS van tenminste 8, ondanks medicatie. De uitkomstmaten zijn pre-post scores voor pijn gemeten met de VAS (schaal 0-10) en het gebruik van pijnmedicatie. Ook worden complicaties gerapporteerd. Bij vier van de elf patiënten was de proefperiode positief (pijnscore < 3 en > 50% pijnreductie). De gemiddelde follow-up periode was 34,5 maanden [range 28-41 maanden]. Deze studie werd ondersteund door Medical Institute of Pusan National University Yangsan Hospital.

8.3 Effecten spinal cord stimulation

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS zijn samengevat in de GRADE evidence tabel. De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 4.

De uitkomsten van deze case series zijn niet vergelijkend en worden daarom niet met een forest-plot gepresenteerd.

Cruciale uitkomstmaten

Pijn tot 58 maanden

Het effect van SCS op pijn is zeer onzeker. Eén studie ^[78](n=10) presenteert de resultaten in een grafiek. De pijn neemt af na drie maanden stimuleren en blijft daarna gelijk. Eén studie (n=28) laat zien dat bij 23 'long term responders' de mediane VAS-pijn (0-10cm) afneemt van 9 (range 7.5 tot 10) naar 1 (range 1.0 tot 2.75). Bij vijf van deze 28 patiënten ontstond dementie waardoor zij niet meer konden omgaan met de SCS apparatuur ('short term responders') en na een aanvankelijke afname van de mediane VAS-pijn van 10 (range 9 tot 10) naar 1 (range 1 tot 4) was de pijn bij deze vijf na acht maanden weer toegenomen naar 7

(range 7 tot 8). Van de 23 'long term responders' gebruikten vijftien patiënten bij de laatste follow-up nog de stimulator, acht patiënten waren gestopt met gebruik van de stimulator vanwege lage pijn niveaus of spontaan herstel na 3-66 maanden. In de derde studie (n=4) was de VAS-pijn bij aanvang > 8 en bij follow-up tussen 1.5 en 2.8. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid (tabel 3).

Functioneren bij 29 maanden

Het effect op functioneren is zeer onzeker. Functioneren werd bepaald in één studie bij 23 (van 28) patiënten op basis van de Pain Disability Index (PDI). De resultaten zijn alleen weergegeven in een grafiek. Op de zeven items verbeterde de score met 40 – 80% (tabel 3). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid.

Complicaties tot 34.5 maanden

In de studies zijn enkele complicaties beschreven. Dit betrof herplaatsen van de electrode vanwege onvoldoende dekking pijngebied (n=3/42, 7,1%), vervangen van de batterij (n= 9/42, 21,4%) en 'falen systeem' (n=2/42, 4,8%). In een studie werden in de discussie nog extra complicaties genoemd zonder nadere specificatie (discomfort operatie, revisie bij verandering dekkingsgebied en bij technische problemen), waardoor het aantal complicaties vermoedelijk hoger ligt.

Bij één patiënt werd stimulatie gestopt vanwege cognitieve achteruitgang, twee patiënten overleden gedurende de studieperiode (waarbij de reden niet vermeld werd).

Vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en onnauwkeurigheid komt de kwaliteit van bewijs uiteindelijk uit op zeer laag (tabel 3).



Het percentage ernstige complicaties wordt uit deze publicatie niet duidelijk.

Tabel 3 GRADE evidence tabel SCS

Vraagstelling: Should SCS be used for PHN?

Literatuur: Meglio 1989, Harke 2002, Baek 2011

Kwaliteit van het bewijs							Impact	Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
VAS pijn [0-10cm] (follow up: range 3 tot 58 maanden; vastgesteld met: Visueel Analoge Schaal, 0-10 cm)									
3	Case series	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	Eén studie (n = 10) presenteert de resultaten in een grafiek. De pijn neemt af na 3 maanden stimuleren en blijft daarna gelijk. Eén studie (n = 23) laat zien dat de mediane VAS-pijn (0-10cm) afneemt van 9 [range 7.5-10] naar 1 [0.0-2.75]. ^d In de derde studie (n = 4) was de VAS-pijn bij aanvang > 8 en bij follow-up tussen 1.5 en 2.8	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

Kwaliteit van het bewijs							Impact	Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
Functioneren [0-70] (follow up: mediaan 29 maanden; vastgesteld met Pain Disability Index)									
1	Case serie	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	Functioneren is weergegeven in een grafiek. Op de zeven items verbeterde de score met 40 – 80%.	 ZEER LAAG	CRUCIAAL
complicaties (follow up: range 16 maanden tot 34.5 maanden)									
3	Case series	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	Na SCS komen enkele complicaties voor, namelijk noodzaak tot herplaatsen elektrode en falen systeem. De gerapporteerde complicaties zijn opgenomen in de kenmerkentabel (bijlage 3).	 ZEER LAAG	CRUCIAAL

a. Bij 2 van de 3 studies is niet duidelijk of patiënten opeenvolgend geïnccludeerd zijn; daarmee is selectiebias niet uitgesloten en bij één studie is niet duidelijk of de inclusie op een gevalideerde manier is gebeurd. Bij één studie wordt de pijnafname gepresenteerd in een figuur.

b. Klein aantal patiënten (n = 23); dit betekent dat met een paar patiënten meer of minder het effect anders kan uitvallen.

c. Klein aantal patiënten (n = 42); dit betekent dat met een paar patiënten meer of minder het effect anders kan uitvallen.

d. Studie betrof aanvankelijk 28 patiënten, van hen konden vijf door toenemende dementie niet met de apparatuur omgaan en nam de pijn toe, na een aanvankelijke afname; van de overige 23 patiënten bleven 15 patiënten de stimulator gebruiken en stopten acht patiënten na 3-66 maanden met gebruik van de stimulator vanwege een laag pijnniveau c.q. spontaan herstel.

8.4 Kenmerken geïnccludeerde studies dorsal root ganglion stimulation

Voor het bepalen van de pijn, functioneren en complicaties van DRGS bij PHN zijn geen studies gevonden.

8.5 Standpunten, richtlijnen en lopende studies

De gevonden standpunten, richtlijnen en lopende studies zijn weergegeven in bijlage 2 en 4.

Standpunten buitenlandse organisaties

Volgens het Belgische federale kenniscentrum KCE kan SCS overwogen worden, bij voorkeur alleen in studieverband. De Amerikaanse zorgverzekeraar CIGNA beschouwt de behandeling van PHN met SCS als experimenteel. De Amerikaanse zorgverzekeraar Aetna beschouwt SCS bij PHN onder strikte voorwaarden als medisch noodzakelijk als 'last resort' behandeling voor een zeer selecte groep van patiënten. Patiënten komen pas in aanmerking voor SCS na zorgvuldige beoordeling door een multidisciplinair team en implantatie vindt alleen plaats na een positieve proefstimulatie. De behandeling dient plaats te vinden in gespecialiseerde centra. Volgens United HealthCare is er onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van DRGS bij PHN.

Nederlandse en buitenlandse richtlijnen

Er is geen Nederlandse multidisciplinaire richtlijn over PHN gevonden.

In de 'Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding' (2018) van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie Sectie Pijn- en Palliatieve geneeskunde (NVA) en Vlaamse Anesthesiologische Vereniging voor Pijnbestrijding (VAVP) wordt

aangegeven dat SCS kan worden overwogen bij de behandeling van PHN; dit betreft een zwakke aanbeveling. De richtlijnen vermelden dat de aanbevelingen zijn gebaseerd op zeer lage kwaliteit van bewijs.

In de gevonden buitenlandse richtlijnen worden geen aanbevelingen gedaan over SCS of DRGS bij PHN. De NICE beveelt SCS aan bij ernstige chronische pijn van neuropathische origine, met bepaalde voorwaarden, en noemt hierbij geen specifieke diagnoses.

Lopende klinische studies

Er zijn geen lopende studies naar SCS of DRGS gevonden bij deze indicatie.

8.6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

8.6.1 Bespreking relevante aspecten

8.6.1.1 Claim en positionering

Neuromodulatie wordt ingezet voor behandeling van pijn bij patiënten met postherpetische neuralgie (PHN) bij wie conservatieve behandeling geen effect heeft gehad, de pijnklachten ernstig zijn en er geen andere behandelopties meer zijn. Bij pijnbehandeling gaat het om een stapsgewijze aanpak waarbij een complexe, invasieve interventie, zoals neuromodulatie, pas als mogelijke laatste stap wordt aangeboden. Bij PHN wordt neuromodulatie toegepast in de vorm van spinal cord stimulation (SCS) of dorsal root ganglion stimulation (DRGS). Neuromodulatie neemt de oorzaak van de pijn niet weg, maar zou de ervaren pijn verlichten.

8.6.1.2 Werkingsmechanisme

Hiervoor verwijzen wij naar paragraaf 3.4.1.

8.6.1.3 Passend onderzoek en effecten

Voor het aantonen van de effectiviteit is een goed uitgevoerde randomized controlled trial (RCT) vereist. Gezien het feit dat de cruciale uitkomstmaten (pijn, percentage responders en functioneren) subjectief zijn, is blinding van belang. Een shamgecontroleerde studie is de meest optimale vergelijking. Voor het beoordelen van complicaties worden naast RCT's ook case series meegenomen.

Spinal Cord Stimulation

RCT's over SCS bij PHN zijn niet gevonden. Voor de beoordeling van SCS bij PHN zijn drie case series gevonden. Daarin wordt gezien dat SCS leidt tot een afname van pijn ten opzichte van baseline. Functioneren werd beschreven in één studie; over de vraag of SCS leidt tot verbetering van functioneren ontbreken exacte uitkomsten. De kwaliteit van bewijs is bij beide uitkomsten als zeer laag beoordeeld. Complicaties na permanente SCS-implantatie zijn beschreven in de drie case series en komen veel voor (4,8-7,2%). In hoeverre de beschreven complicaties ernstig waren wordt uit de publicaties niet duidelijk. De kwaliteit van het bewijs voor deze uitkomstmaat is zeer laag.

Effecten DRGS

Voor de beoordeling van DRGS bij PHN zijn geen passende studies gevonden.

8.6.1.4 Richtlijnen en standpunten

In de Zorgstandaard 'Chronische pijn' en de NHG-standaard 'Pijn' wordt neuromodulatie als behandeloptie genoemd als laatste stap in de stapsgewijze benadering van patiënten met chronische pijn. Toepassing van neuromodulatie bij de indicatie PHN wordt in deze standaarden niet expliciet genoemd.

In buitenlandse richtlijnen wordt PHN niet genoemd als indicatie voor behandeling met neuromodulatie. De standpunten van buitenlandse organisaties over SCS bij PHN lopen uiteen, van medisch noodzakelijk en onder strikte voorwaarden voor een zeer selecte groep patiënten tot experimenteel en alleen toe te passen in studieverband.

8.6.1.5 Afweging relevante aspecten

Om van meerwaarde voor de patiënt te kunnen spreken is het van belang dat de patiënt minder pijn heeft na behandeling met neuromodulatie, vergeleken met de controlebehandeling(en). Vanwege het ontbreken van kwalitatief goede studies kunnen we niet concluderen / weten we niet of SCS en DRGS tot een relevante afname van de pijn leidt. Het effect op functioneren is onduidelijk. Daarnaast kan behandeling met neuromodulatie leiden tot complicaties.

Ondanks dat er onzekerheid is over de complicaties vinden we dit een zwaarwegend punt. Er is namelijk niet uitgesloten dat (ernstige) complicaties kunnen voorkomen. Ook uit relevante richtlijnen en standpunten blijkt niet dat sprake is van een - breed internationaal gedragen - positieve aanbeveling voor de toepassing van SCS en DRGS bij PHN.

8.6.2 *Conclusie*

Wij concluderen dat spinal cord stimulation (SCS) en dorsal root ganglion stimulation (DRGS) niet beschouwd kunnen worden als effectieve behandeling bij patiënten met postherpetische neuralgie (PHN). Deze interventies behoren bij genoemde indicatie niet tot 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat SCS en DRGS bij de indicatie PHN niet behoren tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

9 Perifere neuropathische pijn door letsel

Perifere neuropathische pijn als gevolg van letsel (trauma, iatrogeen, beknelling) kan één zenuw betreffen (mononeuropathie) of enkele zenuwen, of de plexus (plexus brachialis, het netwerk van zenuwen in het arm-/schoudergebied, respectievelijk plexus lumbosacralis, het netwerk in lumbale regio).

Een voorbeeld van pijnlijke neuropathie door trauma (in dit geval iatrogeen) is liespijn na een liesbreukoperatie. Neuropathische pijn na een liesbreukoperatie wordt vaak veroorzaakt door beknelling (entrapment) van een lieszenuw in het geplaatste kunststofmatje, door de hechtingen of door littekenweefsel. Soms is niet een zenuwbeknelling het probleem, maar wordt de pijn veroorzaakt door mechanische druk van de kunststofmat op de omliggende weefsels of door een nieuwe liesbreuk.

Een ander voorbeeld is plexus brachialis letsel (veelal veroorzaakt door een geboortetrauma) of plexus lumbosacralis letsel (als gevolg van een motorongeluk of val van hoogte).

Om perifere neuropathische pijn te onderscheiden van pijn door een mechanische oorzaak is een goede anamnese noodzakelijk: de aard van de pijn, een relevante voorgeschiedenis van een neurologische laesie en/of een pijndistributie die neuro-anatomisch plausibel is. Bevindingen bij lichamelijk onderzoek zijn sensibele stoornissen in dezelfde neuro-anatomische distributie als de pijn.

De centrale vraag is: voldoen spinal cord stimulation (SCS) en dorsal root ganglion stimulation (DRGS) als behandeling van chronische pijn door (mono)neuropathie of plexuslaesie als gevolg van letsel aan de stand van de wetenschap en praktijk?

Bij het beantwoorden van deze vraag gaan wij uit van de volgende PICOT:

Tabel 1 PICOT

P = patient	<p>Volwassen patiënten met perifere neuropathische pijn aan één of enkele perifere zenuwen of de plexus als gevolg van letsel (iatrogeen, trauma, beknelling/entrapment), bij wie de pijn persisteert ondanks optimale medische en paramedische behandeling[#]. De VAS en /of NRS pijnscore is ≥ 5.^{71, 72}</p> <p>Patiënten zijn chirurgisch uitbehandeld.</p> <p>[#] Optimale (para)medische behandeling bestaat uit een stepped-care aanpak; zie voor de beschrijving van deze stappen o.a. de NHG-standaard pijn en Zorgstandaard Chronische pijn.^{[12, 10]73}</p> <p>NB Behandeling hoeft niet noodzakelijkerwijs tijdens de studie gestaakt te worden</p>
I = intervention	<p>Eén van de volgende interventies:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spinal Cord Stimulation (SCS) 2. Dorsal root ganglion stimulation (DRGS)

⁷¹ SLKN, Stichting Landelijk Kwaliteitssysteem Neuromodulatie

⁷² Er zal in de praktijk minimaal zes maanden tot een jaar nodig zijn om alle conservatieve behandelingen te doorlopen.

⁷³ In de standaarden wordt uitgegaan van een stapsgewijze benadering, waarbij de eerste stap van de behandeling begint met voorlichting en advies en adequate (medicamenteuze) pijnverlichting. Vervolgstappen zijn onder meer pijneducatie, monodisciplinaire behandeling in de eerste lijn; multidisciplinaire behandeling in de eerste en tweede lijn; doorverwijzing naar een gespecialiseerd multidisciplinair behandelcentrum in de tweede of derde lijn.

C = comparator	Sham stimulatie, optimale (para) medische behandeling
O = outcome	<p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pijn - Responders op pijn - Functioneren - Bijwerkingen/complicaties <p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kwaliteit van leven - Globaal ervaren effectscore (Global Perceived Effect) / Patient's Global Impression of Change - Medicatiegebruik
T = time	<p>Effectiviteit: 1 jaar</p> <p>Veiligheid: korte en lange termijn complicaties (tenminste meerdere jaren (voorkeur 5 jaar))</p> <p>Wanneer de effectbeoordeling door de patiënt zelf gedaan moet worden (zoals bij de uitkomst 'pijn') is er kans op initiële overschatting van het effect. Daarnaast zijn er aanwijzingen in de literatuur dat de positieve effecten in de loop van de tijd ook kunnen afnemen.</p> <p>Om de effectiviteit van neuromodulatie te meten is ons inziens een follow-up periode van 1 jaar noodzakelijk.</p> <p>Op grond van het feit dat het om een chronische aandoening gaat en dat bij neuromodulatie 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 (bij voorkeur 5 jaar).</p>

Tabel 2 Meetinstrumenten & Klinische relevantiegrenzen (tussen groepen)

Cruciale uitkomsten	Meetmethode/instrumenten	Klinische relevantie grens
Pijn	Visual Analogue Scale (VAS)	MIC* 2 punten of 30% afname
	Patient Reported Pain Relief (PRPR)	30% verbetering
Responders	Percentage responders	Relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25.
Functioneren	Pain disability index (PDI)	Standardized mean difference (SMD) van 0,5
	Duur pijnvrij zitten	Standardized mean difference (SMD) van 0,5

* Minimal important change

Toelichting op de klinisch relevante verschillen

Voor de uitkomstmaten waar geen wetenschappelijke literatuur voorhanden is ter onderbouwing van klinische relevantiegrenzen, hanteren we de door GRADE voorgestelde default waarden die overeenkomen met een matig effect. Voor continue uitkomstmaten is dit een standardized mean difference (SMD) van 0,5; voor dichotome uitkomstmaten is dit een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25.

- Pijn

Voor pijn worden de volgende meetinstrumenten gebruikt:

- Visual Analogue Scale (VAS) is een meetschaal, bestaande uit een horizontale of

verticale lijn van doorgaans 100 mm (10 cm) lengte. Aan de linker of onderkant staat de minimumscore, aan de rechter of bovenkant staat de maximumscore. De patiënt moet loodrecht op de lijn aanstrepen in welke mate hij of zij pijn ervaart, waarbij 0 geen pijn is en 100 mm de ergst denkbare pijn. Het aantal millimeter tussen de door de patiënt aangegeven streep en de minimumscore is de score op de VAS.

- Met behulp van de patient report of percentage of pain (PRPR) schaal wordt de pijnverlichting weergegeven als percentage van de pijn score.

Voor pijn beoordeeld met de VAS gaan we uit van een minimal important change (MIC) van twee punten. Dit is in lijn met Ostelo (2008)^[36] waarin beschreven wordt dat lagere MIC waarden gebruikt moeten worden bij minder belastende non-invasieve interventies, terwijl een hogere MIC gepast is als het gaat om een risicovolle behandeling. Aangezien neuromodulatie tot de laatste categorie behoort wordt in deze beoordeling een MIC van twee punten c.q. 30% verbetering gehanteerd⁷⁴.

- Functioneren

Voor fysiek functioneren worden de volgende meetinstrumenten gebruikt:

- De pain disability index (PDI) is een korte vragenlijst over de invloed die pijnklachten op iemands leven hebben.^[37] Het instrument meet iemands beperkingen in het uitvoeren van allerlei dagelijkse activiteiten die men normaliter zou willen doen. De vragenlijst bestaat uit zeven items die elk een deelgebied vertegenwoordigen.⁷⁵ Per item wordt gescoord op een 11-puntsschaal: 0 = geen beperkingen en 10 volledig beperkt. De scores op de afzonderlijke items worden bij elkaar opgeteld; de range van de totaalscore is 0-70, waarbij een hoge score overeenkomt met veel beperkingen bij het uitvoeren van activiteiten.
- Duur van pijnvrij zitten in minuten.

Voor functioneren beoordeeld met de PDI en duur van pijnvrij zitten gaan we uit van de GRADE default waarde (SMD = 0,5) om te beoordelen of de verschillen als klinisch relevant kunnen worden beschouwd.

9.1

Resultaten zoekactie

De zoekactie resulteerde in 283 referenties; drie niet-vergelijkende studies voldeden aan de inclusie criteria (figuur 1).

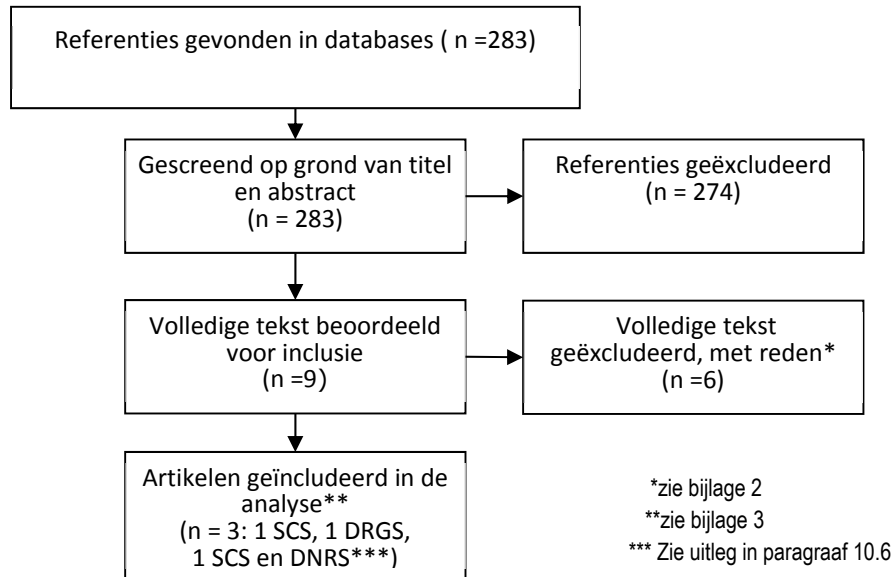
Over plexuslaesies werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICOT.

De studies die zijn geëxcludeerd na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 2.

⁷⁴ Patiënten die voor neuromodulatie in aanmerking komen hebben een hoge VAS score. 30% verbetering betekent bij een VAS op baseline van ≥ 6 een verbetering van > 2 punten.

⁷⁵ De deelgebieden zijn: familiale/huishoudelijke verantwoordelijkheden, recreatie, sociale activiteiten, beroep, seksuele activiteiten, zelfverzorging en basale levensbehoeften.

Figuur 1 Flowchart selectie studies



Bijlage 3 geeft een gedetailleerd overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies.

9.2 Kenmerken geïncludeerde studies spinal cord stimulation

Voor het beoordelen van het effect van SCS op uitkomsten pijn, functioneren en complicaties is één case serie in deze beoordeling opgenomen.

Kenmerken van de studie met betrekking tot uitkomsten pijn, funtioneren en complicaties

Buffenoir 2015

Deze Franse studie^[81] is een multicenter (twee centra) prospectieve case-serie, met als doel het bepalen van de lange termijn effecten van SCS van de conus medullaris⁷⁶ op effectiviteit bij patiënten met neuropathische pijn in het zitvlak (perineale neuropathische pijn, nervus pudendus neuralgie ten gevolge van beknelling, n = 27). Patiënten kregen na een positieve testperiode van gemiddeld 13 dagen (range 6-21 dagen) een device geïmplanteerd (n =20/27). De stimulatie frequentie lag in de range van 50-200 Hz.⁷⁷ De uitkomstmaten waren pijnintensiteit gemeten met de VAS (schaal 0-10) en de zitduur. De gemiddelde follow-up periode was 15 maanden (range 10-24 maanden).

De studie is gesponsord door Medtronic en ANS St Jude.⁷⁸

9.3 Effecten van spinal cord stimulation

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 3). De beoordeling van het risico op bias staat in de bijlage 4.

De uitkomsten van deze case serie zijn niet vergelijkend en worden daarom niet met een forest-plot gepresenteerd.

⁷⁶ conus medullaris is het onderste deel van de medulla / ruggenmerg

⁷⁷ Minder dan 100 Hz voor drie patiënten en groter dan 100 Hz voor de andere 17 patiënten, waaronder acht die een stimulatie van 200 Hz nodig hadden.

⁷⁸ Advanced Neuromodulation Systems

In deze paragraaf geven we per uitkomst de belangrijkste resultaten weer.

Cruciale uitkomstmaten

Pijn na 15 maanden

Het effect van SCS op VAS-pijn (0-100mm) is zeer onzeker. In één studie met 20 patiënten nam de maximale pijnscore af van 73.8 (SD 13.3) naar 34.3 (SD 12.2), een reductie van 53.5%. De gemiddelde pijnscore nam af van 75 (SD 13.1) naar 26.2 (SD 10.1), een reductie van 51.4%. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege de studieopzet en onnauwkeurigheid (tabel 3).

Functioneren na 15 maanden

Het effect van SCS op fysiek functioneren is zeer onzeker. Bij 20 patiënten nam de maximale pijnvrije zitduur toe van 29 minuten (SD 15) naar 76 minuten (SD 24). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid (tabel 3).

Complicaties na 15 maanden

Bij één patiënt (5%) werd de elektrode verwijderd in het midden van de testfase vanwege een oppervlakkige infectie ter plaatse van de insteekopening van de elektrode. Gezien de zeer positieve resultaten van de testfase vóór het verwijderen van de elektrode en het gegeven dat de infectie geen verdere complicaties tot gevolg had gehad, onderging deze patiënt drie maanden na deze episode een onestage implantatie.

Bij één patiënt (5%) was sprake van verschuiving van de elektrode.

De kwaliteit van bewijs is zeer laag (tabel 3).

Ernstige complicaties zijn in deze publicatie niet beschreven.

Tabel 3 GRADE evidence tabel

Vraagstelling: Should SCS be used for neuropathische pijn door letsel?
Literatuur: Buffenoir 2015

Kwaliteit van het bewijs							Impact	Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
Pijn [0-100 mm of 0-10cm] (follow up: gemiddeld 15 maanden; vastgesteld met: Visueel Analoge Schaal, 0-100 mm)									
1	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden ^b	De maximale pijnscore nam af van 73.8 (SD 13.3) naar 34.3 (SD 12.2). De gemiddelde pijnscore nam af van 75 (SD 13.1) naar 26.2 (SD 10.1) (n = 20)	⊕○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Pijnvrij zitten [duur zitten in minuten] (follow up: gemiddeld 15 maanden)									
1	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden ^b	Bij 20 patiënten nam de maximale pijnvrije zitduur toe van 29 min (SD 15) naar 76 min (SD 24).	⊕○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Complicaties (follow up: gemiddeld 15 maanden)									

Kwaliteit van het bewijs							Impact	Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
1	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	Bij SCS kwamen twee complicaties voor. Infectie (3.7%) en elektrode verplaatsing (3.7%). Alle gerapporteerde complicaties zijn opgenomen in de kenmerkentabel (bijlage 3).	⊕○ ○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

- a. Klein aantal patiënten n = 20; dit betekent dat met een paar patiënten meer of minder het effect anders kan uitvallen.
b. Er is mogelijk sprake van publicatiebias, er is niet op afgewaardeerd

9.4

Kenmerken geïncludeerde studies dorsal root ganglion stimulation

Voor het beoordelen van het effect van DRGS op uitkomsten pijn, functioneren en complicaties is één case serie in deze beoordeling opgenomen.

Kenmerken van de studie met betrekking tot uitkomsten pijn, functioneren en complicaties

Morgalla 2017

Deze Duitse studie^[82] is een singlecenter prospectieve case-serie met als doel het bepalen van de effectiviteit van DRGS bij patiënten met chronisch neuropathische pijn in de lies (n = 34), waarbij de pijn gevolg was van letsel aan de nervus ilioinguinalis of nervus iliohypogastricus na een liesbreukoperatie. Na een succesvolle testperiode (n = 30/34) (duur 3-14 dagen, pijnafname > 50%) werd de definitieve apparatuur geïmplanteerd. Patiënten werden weer gezien na drie maanden (n = 30), na een jaar (n = 34), na twee jaar (n = 19) en na drie jaar (n = 11). De uitkomstmaten zijn pre-post scores voor pijn gemeten met de VAS (schaal 0-10), de Pain Disability Index (PDI), de Pain Catastrophizing Scale (PCS), de Brief Pain Inventory (BPI), en de Beck Depression Inventory (BDI). Alle patiënten hadden een geschiedenis van pijn van meer dan 6 maanden; de gemiddelde duur van de pijn was 2.5 jaar (range 0.5-8 jaar). De VAS op baseline was ≥ 6 (gepresenteerd in een figuur).

Deze studie werd gesponsord door de afdeling Neurochirurgie van de Neurochirurgische Pijnkliniek van het Universitair Ziekenhuis Tübingen in Duitsland.

9.5

Effecten dorsal root ganglion stimulation

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 4). De beoordeling van het risico op bias staat in de bijlage 4. De uitkomsten van deze case serie zijn niet vergelijkend en worden daarom niet met een forest-plot gepresenteerd.

Cruciale uitkomstmaten

Pijn na 12 maanden

Het effect van DRGS op VAS-pijn is zeer onzeker. In één studie (n = 30) nam de pijn weliswaar af, maar exacte data ontbreken omdat de pijnafname in een figuur werd gepresenteerd waarbij data na 1 jaar van 5 van 30 patiënten ontbreken. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid (tabel 4).

Pijn na 3 jaar

Het effect van DRGS op VAS-pijn (0-10cm) is zeer onzeker. In één studie met 11 patiënten (van oorspronkelijk 30 patiënten) is de pijn na 3 jaar afgenomen met 63.3% (SD 10%) ten opzichte van baseline. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid (tabel 4).

Responders (> 50% afname van de VAS-pijn 0-10cm) na 3 jaar

Het effect van DRGS op het percentage responders is onzeker. In één studie was 72.7% (8/11) een responder met een pijnafname van tenminste 50%. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid (tabel 4).

Functioneren na 3 jaar

Het effect van DRGS op functioneren is zeer onzeker. In één studie is de score op de PDI (0-70) verbeterd na 1 jaar (n = 30). De verbetering houdt 3 jaar aan (n = 11, van oorspronkelijk 30 patiënten) (data gepresenteerd in een figuur). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid (tabel 4).

Complicaties na 3 jaar

Vijf (van 30) patiënten kregen complicaties (16,7%): een breuk van de elektrode trad op bij twee patiënten (6,7%), bij één patiënt trad een infectie op tijdens de testperiode (3,3%), bij één patiënt moest de pulsgenerator verplaatst worden naar het abdominale gebied (3,3%), bij één patiënt bleek een extra elektrode nodig te zijn (3,3%).

De elektrodebreuk trad in beide gevallen op bij de entree ter plaatse van de spierfascie, nabij de verankering van de elektrode. Sindsdien verankeren de behandelaars de elektroden niet meer en traden geen nieuwe elektrodebreuken meer op. Op grond van onnauwkeurigheid komt de kwaliteit van bewijs uit op zeer laag (tabel 4).

Het percentage ernstige complicaties wordt uit deze publicatie niet duidelijk en zou kunnen variëren van 0 tot 6,7%.

Belangrijke uitkomstmaten

Resultaten van DRGS op deze uitkomstmaten ontbreken.

Tabel 4 GRADE evidence tabel

Vraagstelling: Should DRGS be used for neuropathie door letsel?

Literatuur: Morgalla 2017

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten	Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	DRGS	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Pijn (follow up: 12 maanden; vastgesteld met: VAS 0-10cm)											
1	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	De pijnafname wordt in een figuur gepresenteerd (n = 30). De figuur laat een daling van de pijn zien na 12 maanden.	⊕○ ○ ○	ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Pijn (follow up: gemiddeld 3 jaar; vastgesteld met: VAS 0-10cm)											

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten	Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	DRGS	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	Na 3 jaar is de pijn afgenomen met 63.3% (SD 10%) ten opzichte van baseline (n = 11).	⊕○ ○ ○	ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Responders (> 50% afname VAS-pijn 0-10 cm) (Follow-up gemiddeld 3 jaar)											
1	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	Na 3 jaar was 72.7% (8/11) een responder en had een pijnafname van tenminste 50%.	⊕○ ○ ○	ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Functioneren [0-70] (follow up: gemiddeld 3 jaar; vastgesteld met: Pain Disability index 0-70)											
1	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	"Het functioneren verbetert significant na 1 jaar (n = 30). De verbetering houdt 3 jaar aan (n = 11)" (data gepresenteerd in een figuur).	⊕○ ○ ○	ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Complicaties (follow up: gemiddeld 12 maanden)											
1	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	Na DRGS komen complicaties voor, o.a. elektrode migratie waarvoor een revisieoperatie nodig was. Alle gerapporteerde complicaties zijn opgenomen in de kenmerkentabel (bijlage 3).	⊕○ ○ ○	ZEER LAAG	CRUCIAAL	

a. Klein aantal patiënten n = 30; dit betekent dat met een paar patiënten meer of minder het effect anders kan uitvallen.

b. Resultaten van de PDI gepresenteerd in een figuur.

c. Klein aantal patiënten n = 11; dit betekent dat met een paar patiënten meer of minder het effect anders kan uitvallen. Oorspronkelijk namen dertig patiënten deel aan deze studie, het is niet duidelijk waarom de andere 19 patiënten uitvielen en het is niet bekend wat het effect bij hen na drie jaar was.

9.6 Kenmerken geïncludeerde studies spinal cord stimulation en dorsal root nerve stimulation

Er is één case studie opgenomen waarin pijn, functioneren en complicaties van SCS en DRNS wordt beoordeeld. Bij DNRS zijn de zenuwbanden in de achterwortel het aangrijpingspunt.

Kenmerken van de studie met betrekking tot uitkomsten pijn, functioneren en complicaties

Levine 2016

Deze Canadese studie^[83] is een prospectieve singlecenter case-serie waarbij patiënten met chronische neuropathische pijn in lies, bekken en/of buik, na een

operatie in dit gebied of door een andere oorzaak, die behandeld werden met SCS of Dorsal Nerve Root Stimulation (DNRS) of beide. De keuze van SCS of DNRS hing af van de beoordeling door de chirurg en proefstimulatie tijdens de operatie. Bij 15 van de 32 patiënten was de testperiode succesvol (duur 3 weken, pijnafname > 50% of een overduidelijke verbetering in kwaliteit van leven) en werd definitieve apparatuur geïmplantéerd (SCS n = 3 van 8, DNRS n = 10 van 19, beide n = 2 van 5). De uitkomstmaten waren pijnintensiteit gemeten met de VAS (schaal 0-10), kwaliteit van leven (SF-36) en gebruik van morfine (morfine equivalente dagelijkse dosis, MEDD). De gemiddelde baseline VAS score was 7.3 (SD 1.3). De gemiddelde follow-up periode was 12 maanden. De resultaten worden niet gesplitst gepresenteerd voor de drie groepen interventies.

De studie is door een universiteit uitgevoerd en niet door externen gesponsord.

9.7

Effecten spinal cord stimulation en dorsal root nerve stimulation

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 5). De beoordeling van het risico op bias staat in de bijlage 4. De uitkomsten van deze case serie zijn niet vergelijkend en worden daarom niet met een forest-plot gepresenteerd.

Cruciale uitkomstmaten

Pijn na 12 maanden

Het effect van SCS en/of DRNS op pijn is zeer onzeker. Eén studie laat een afname zien op VAS-pijn (0-10) bij tien (van 15) patiënten na twaalf maanden. Pijn was bij baseline 7.3 (1.3 Standard Error of the Mean, SEM), en bij 12 maanden afgenomen naar 4.2 (3.2 SEM). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid (tabel 5)

Percentage responders (pijnafname \geq 50%) na 12 maanden

Het effect van SCS en/of DRNS op het percentage responders is zeer onzeker. In één studie waren 6 (van 13) patiënten (46%) een responder, met een VAS-pijnafname van > 50%. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid (tabel 5).

Functioneren

Geen gegevens bekend.

Complicaties na 12 maanden

Complicaties worden beschreven van 32 patiënten (dit is inclusief patiënten met een negatieve testperiode). Van de 32 patiënten die in totaal 42 proefoperaties ondergingen, hadden drie patiënten (9,4%) een oppervlakkige huidinfectie, bij vijf patiënten (15,6%) verschoof de electrode, bij één patiënt (3,1%) was sprake van liquorlekkage met hoofdpijn.

Tijdens de follow-up periode waren bij acht van vijftien (53,3%) patiënten in totaal vijftien revisie-operaties nodig. Redenen voor revisie waren elektrodeverschuiving (9 patiënten), electrodebreuk (1 patiënt) en toename van paresthesieën (3 patiënten). Bij twee patiënten moest het neurostimulatiesysteem worden verwijderd, de reden hiervan werd niet vermeld. Bij vier van vijftien (26,7%) patiënten was er sprake van liquorlekkage tijdens de permanente implantatie- c.q. revisie-operatie.

De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege onnauwkeurigheid.

Het exacte percentage ernstige complicaties wordt uit deze publicatie niet duidelijk en kan variëren van 15,6% tot 21,9%.

Tabel 5: GRADE tabel

Vraagstelling: Should SCS en DRNS be used for neuropathie door letsel?

Literatuur: Levine 2016

Kwaliteit van het bewijs							Impact	Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
Pijn [0-10cm] (follow up: gemiddeld 12 maanden; vastgesteld met: Visueel Analoge Schaal)									
1	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	Pijn was bij baseline 7.3 (1.3 Standard Error of the Mean, SEM), en bij 12 maanden afgenomen naar 4.2 (3.2 SEM). (n=10)	⊕○ ○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Responders (> 50% pijnafname op Visueel Analoge Schaal 0-10 cm) (follow up: gemiddeld 12 maanden)									
1	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	6 van 13 patiënten waren responders (46%).	⊕○ ○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Complicaties (follow up: gemiddeld 12 maanden)									
1	Case serie	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	Complicaties bij proefstimulatie. Infectie (3/32, 9.4%) en elektrodeverschuiving (15.6%). Tijdens follow-up waren 15 revisies bij 8 patiënten nodig (53%) waarbij elektrode verplaatsing de belangrijkste reden was. Alle gerapporteerde complicaties zijn opgenomen in de kenmerkentabel (bijlage 3).	⊕○ ○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

a. Klein aantal patiënten n = < 15; dit betekent dat met een paar patiënten meer of minder het effect anders kan uitvallen.

b. Klein aantal patiënten n = 32; dit betekent dat met een paar patiënten meer of minder het effect anders kan uitvallen.

9.8 Standpunten, richtlijnen, lopende studies

De gevonden standpunten, richtlijnen en lopende studies zijn weergegeven in bijlage 2 en 4.

Standpunten buitenlandse organisaties

Het Belgische federale kenniscentrum KCE geeft aan dat er alleen beperkte aanwijzingen zijn over de effectiviteit en doelmatigheid van neuromodulatie, en noemt een aantal indicaties, maar niet mononeuropathie als gevolg van letsel. Over traumatische plexuslesies geeft KCE aan dat toepassing van SCS alleen in studieverband moet plaatsvinden. De Amerikaanse zorgverzekeraar CIGNA beschouwt de behandeling van neuropathie door letsel met SCS als experimenteel. De Amerikaanse zorgverzekeraars Aetna beschouwt SCS bij neuropathie door letsel als medisch noodzakelijk. Hierbij wordt aangegeven dat het een zwakke aanbeveling

betreft. Hierbij geldt dat SCS alleen toegepast moet worden bij geselecteerde patiënten, bij wie een stapsgewijze, geïntegreerde en multidisciplinaire aanpak geen effect had. Patiënten komen pas in aanmerking voor SCS na zorgvuldige beoordeling door een multidisciplinair team en implantatie vindt alleen plaats na een positieve proefstimulatie.

Nederlandse en buitenlandse richtlijnen

In de richtlijndatabase is geen (multidisciplinaire) richtlijn over perifere neuropathische pijn door letsel of traumatische plexuslesie gevonden. In het hoofdstuk over Traumatische plexusletsel in de 'Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding' (2018) van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie Sectie Pijn- en Palliatieve geneeskunde (NVA) en Vlaamse Anesthesiologische Vereniging voor Pijnbestrijding (VAVP) wordt aangegeven dat SCS zou kunnen worden overwogen als behandeling bij traumatisch plexusletsel; het betreft een zeer zwakke aanbeveling; er is geen GRADE beoordeling gedaan. In de richtlijn van de European Federation of Neurological Societies (EAN) wordt een zwak positieve aanbeveling gedaan voor SCS bij neuropathie door letsel. De Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NASS) stelt dat de huidige evidence over effectiviteit van DRGS bij neuropathie door letsel beperkt is en dat deze interventie slechts beperkt toegepast moet worden. De Engelse NICE noemt chronische pijn van neuropathische origine in het algemeen als een indicatie voor SCS.

Lopende klinische studies

Eén grote RCT (ISRCTN51597459) is gestart in 2004, waarin het effect van SCS ON zou worden vergeleken met SCS OFF (n = 360). Volgens informatie uit 2015 is de studie 'no longer recruiting'. Er blijkt niet dat er publicaties over deze studie zijn verschenen.

Eén RCT (NCT03228420) onderzoekt waarin het effect van SCS wordt vergeleken met gebruikelijke behandeling met medicatie bij patiënten met allodynie. De verwachting is dat deze studie in 2022 wordt afgerond.

Er zijn geen lopende studies naar DNRS of DGRS gevonden bij deze patiënten.

9.9 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

9.9.1 Bespreking relevante aspecten

9.9.1.1 Claim en positionering

Neuromodulatie wordt ingezet voor behandeling van pijn bij patiënten met chronische pijn door (mono)neuropathie als gevolg van letsel of plexuslaesie bij wie conservatieve behandeling geen effect heeft gehad, de pijnklachten ernstig zijn en er geen andere niet-invasieve behandelopties meer zijn. Bij pijnbehandeling gaat het om een stapsgewijze aanpak waarbij een complexe, invasieve interventie, zoals neuromodulatie, pas als mogelijke laatste stap wordt aangeboden. Bij chronische pijn door (mono)neuropathie als gevolg van letsel of plexuslaesie, wordt neuromodulatie toegepast in de vorm van spinal cord stimulation (SCS) of dorsal root ganglion stimulation (DRGS). Neuromodulatie neemt de oorzaak van de pijn niet weg, maar zou de ervaren pijn verlichten.

Werkingsmechanisme

Hiervoor verwijzen wij naar paragraaf 3.4.1.

Passend onderzoek en effecten

Voor het aantonen van de effectiviteit is een goed uitgevoerde randomized

controlled trial (RCT) vereist. Gezien het feit dat de cruciale uitkomstmaten (pijn, percentage responders en functioneren) subjectief zijn, is blinding van belang. Een shamgecontroleerde studie is de meest optimale vergelijking. Voor het beoordelen van complicaties worden naast RCT's ook case series meegenomen.

Spinal Cord Stimulation

RCT's over SCS bij (mono)neuropathie als gevolg van letsel of plexuslaesie zijn niet gevonden. Voor de beoordeling van SCS bij deze indicatie is één case-serie gevonden. Deze kleine case-serie laat een afname van pijn zien en een toename van de maximale pijnvrije zitduur. De kwaliteit van het bewijs is voor beide uitkomsten zeer laag. Complicaties na permanente SCS-implantatie zijn in deze studie onderzocht. Bij 7,4% van de patiënten komen complicaties voor, ernstige complicaties zijn in deze studie niet beschreven. De kwaliteit van het bewijs voor deze uitkomstmaat is zeer laag.

Dorsal Root Ganglion Stimulation

RCT's over DRGS bij (mono)neuropathie als gevolg van letsel of plexuslaesie zijn niet gevonden. Voor de beoordeling van DRGS bij deze indicatie is één case-serie gevonden. Deze case serie laat een afname van de pijn zien na 1 jaar en dat het functioneren verbetert na 3 jaar stimulatie met DRGS. De kwaliteit van bewijs van beide uitkomsten is zeer laag. Complicaties na permanente DRGS-implantatie komen bij 16,7% van de patiënten voor. Het percentage ernstige complicaties is niet duidelijk en zou kunnen variëren van 0 tot 6,7%. De kwaliteit van het bewijs voor deze uitkomstmaat is zeer laag.

Dorsal Nerve Root Stimulation

Bij DNRS zijn de zenuwbanden in de achterwortel het aangrijppingspunt. Er is één case serie gevonden waarbij SCS of DNRS⁷⁹ werd toegepast bij neuropathie als gevolg van letsel. De studie laat een afname zien van de pijn. Kwaliteit van bewijs hiervan is zeer laag. Gegevens over de uitkomst functioneren zijn niet bekend.

9.9.1.2

Richtlijnen en standpunten

In de richtlijn over interventionele pijnbehandeling van de NVA (2018) wordt aangegeven dat SCS zou kunnen worden overwogen als behandeling bij traumatisch plexusletsel; het betreft een zeer zwakke aanbeveling.

In de richtlijnen van EAN wordt SCS als behandeling bij traumatisch plexusletsel zwak positief aanbevolen. De Engelse NICE noemt chronische pijn van neuropathische origine in het algemeen als een indicatie voor SCS. De NASS stelt dat de huidige evidence over effectiviteit van DRGS bij neuropathie door letsel beperkt is.

9.9.1.3

Afweging relevante aspecten

Om van meerwaarde voor de patiënt te kunnen spreken is het van belang dat de patiënt minder pijn heeft na behandeling met neuromodulatie, vergeleken met de controlebehandeling(en). Vanwege het ontbreken van kwalitatief goede studies kunnen we niet concluderen / weten we niet of SCS, DRNS en DRGS tot een relevante afname van de pijn leiden bij de behandeling van (mono)neuropathie als gevolg van letsel respectievelijk van plexuslaesie. Het effect op functioneren is onduidelijk. Daarnaast kan behandeling met neuromodulatie leiden tot complicaties. Ondanks dat er onzekerheid is over de complicaties vinden we dit een zwaarwegend punt. Er is namelijk niet uitgesloten dat (ernstige) complicaties kunnen voorkomen. Ook uit relevante richtlijnen en standpunten blijkt niet dat sprake is van een - breed internationaal gedragen - positieve aanbeveling voor de toepassing van SCS, DNRS

⁷⁹ De keuze voor SCS of DNRS hing af van het oordeel van de behandelaar en de proefstimulatie.

en DRGS bij patiënten met chronische pijn door (mono)neuropathie als gevolg van letsel of plexuslaesie.

9.9.2

Conclusie

Wij concluderen dat spinal cord stimulation, dorsal root ganglion stimulation en dorsal nerve root stimulation niet beschouwd kunnen worden als effectieve behandeling bij patiënten met chronische pijn door (mono)neuropathie als gevolg van letsel of plexuslaesie. Deze interventie behoort bij genoemde indicaties niet tot 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat deze behandelingen bij de indicatie chronische pijn door (mono)neuropathie of plexuslaesie als gevolg van letsel niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

10 Perifeer arterieel vaatlijden en ischemische pijn

Perifeer arterieel vaatlijden (PAV) is een manifestatie van gegeneraliseerde atherosclerose met een vernauwing (tot zelfs afsluiting) van een arterie (slagader) in of naar het been (het stroomgebied van de arteriae iliacae communes). Hierbij verliezen de arteriën in het been hun elasticiteit en worden stugger en dikker. Door afzetting van vetten en kalk kan de binnenkant van de arterie beschadigd raken, het lumen smaller worden, een stenose ontstaan en de bloeddoorstroming minder worden. Patiënten met PAV kunnen worden onderscheiden in twee hoofdgroepen: patiënten met claudicatio intermittens, waarbij verminderde bloeddoorstroming leidt tot pijn bij inspanning (pijn in het been na het lopen van een bepaalde afstand, ook 'etalagebenen' genoemd) en patiënten met acute c.q. kritieke ischemie, waarbij de bloeddoorstroming ernstig verstoord is, pijn in rust optreedt, wonden (ulcera) kunnen ontstaan en verlies van voet of been dreigt.

Er worden 4 stadia van perifeer arterieel vaatlijden onderscheiden (Fontaine, 1954):
 stadium I: atherosclerose aanwezig, geen klachten
 stadium II: claudicatio intermittens; a: loopafstand > 100 m, b: loopafstand < 100 m
 stadium III: ischemische klachten (pijn) in rust en/of trofische stoornissen
 stadium IV: ulcera, necrose en/of gangreen.

De behandeling bestaat uit leefstijladviezen (waaronder stoppen met roken), looptraining, medicatie, en indien nodig vasculaire interventies.^[84, 26]

De centrale vraag is: voldoet spinal cord stimulation (SCS) als behandeling van perifeer arterieel vaatlijden en ischemische pijn aan de stand van de wetenschap en praktijk?

Bij het beantwoorden van deze vraag gaan wij uit van de volgende PICOT:

Tabel 1 PICOT

P = patient	Volwassen patiënten die bij optimale behandeling (in rust) ernstige ischemische pijn van de extremiteiten hebben met (risico op) wondjes en ulcera (Fontaine classificatie van 3 of 4) ^[85] , bij wie andere behandelingen onvoldoende resultaat hebben opgeleverd* en die langer dan 3 maanden ernstige pijn houden. * ischemische pijn bij perifeer vaatlijden wordt behandeld met: leefstijladviezen, looptraining, medicatie, vaatchirurgische interventie.
I = intervention	Spinal Cord Stimulation (SCS)
C = comparator	Sham stimulatie, optimale behandeling
O = outcome	Cruciaal: - Amputatie - Pijn - Bijwerkingen/complicaties: revisies (materiaal gerelateerde problematiek); complicaties rondom operatie; bijwerkingen/complicaties niet direct gerelateerd aan neuromodulatie behandeling ⁸⁰

⁸⁰ Adverse events zijn ook kwaliteitsindicatoren SLKN, Stichting Landelijk Kwaliteitssysteem Neuromodulatie

	<p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Functioneren - Kwaliteit van leven - % responders - Medicatiegebruik - Global perceived effect/ Patient's Global Impression of Change
T = time	<p>Effectiviteit: 1 jaar</p> <p>Veiligheid: korte en lange termijn complicaties (tenminste meerdere jaren (voorkeur 5 jaar))</p> <p>Wanneer de effectbeoordeling door de patiënt zelf gedaan moet worden (zoals bij de uitkomst 'pijn') is er kans op initiële overschatting van het effect. Daarnaast zijn er aanwijzingen in de literatuur dat de positieve effecten in de loop van de tijd ook kunnen afnemen.</p> <p>Om de effectiviteit van neuromodulatie te meten is ons inziens een follow-up periode van 1 jaar noodzakelijk.</p> <p>Op grond van het feit dat het om een chronische aandoening gaat en dat bij neuromodulatie 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 (bij voorkeur 5 jaar).</p>

Tabel 2: Meetinstrumenten & Klinische relevantiegrenzen (tussen groepen)

Cruciale uitkomsten	Meetmethode/instrumenten	Klinische relevantie grens
Amputatie		Standardized mean difference (SMD) van 0,5 of RR van 0.75 of 1.25
Pijn	Numeric Rating Scale (NRS)	MIC* 2 punten of 30% afname
	Visual Analogue Scale (VAS)	MIC* 2 punten of 30% afname Verschil van ten minste 2 punten of 30% op NRS
	Pain Rating index (PRI) uit de McGill vragenlijst	Standardized mean difference (SMD) van 0,5 of RR van 0.75 of 1.25
Bijwerkingen / complicaties		Standardized mean difference (SMD) van 0,5 of RR van 0.75 of 1.25

Toelichting op de klinisch relevante verschillen

Voor de uitkomstmaten waar geen wetenschappelijke literatuur voorhanden is ter onderbouwing van klinische relevantiegrenzen, hanteren we de door GRADE voorgestelde default waarden die overeenkomen met een matig effect. Voor continue uitkomstmaten is dit een standardized mean difference (SMD) van 0,5; voor dichotome uitkomstmaten is dit een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25.

Pijn

Voor pijnbeleving worden de volgende meetinstrumenten gebruikt:

- De Numeric Rating Scale (NRS) is een meetschaal, bestaande uit 11 punten van

0–10. Daarbij betekent 0 geen enkele pijn en 10 de ergst voorstelbare pijn. Aan de linkerkant staat de minimumscore, aan de rechter kant staat de maximumscore. De patiënt moet het getal omcirkelen dat het best de ernst van zijn/haar pijn weergeeft in de afgelopen periode.

- Visual Analogue Scale (VAS) is een meetschaal, bestaande uit een horizontale of verticale lijn van doorgaans 100 mm (10 cm) lengte. Aan de linker of onderkant staat de minimumscore, aan de rechter of bovenkant staat de maximumscore. De patiënt moet loodrecht op de lijn aanstrepen in welke mate hij of zij pijn ervaart, waarbij 0 geen pijn is en 100 mm (10 cm) de ergst denkbare pijn. Het aantal millimeter tussen de door de patiënt aangegeven streep en de minimumscore is de score op de VAS.
- Pain rating index uit de McGill vragenlijst. Deze vragenlijst bestaat uit twintig vragen naast de intensiteit van de pijn wordt ook de kwaliteit van de pijn geëvalueerd en wat voor effect de pijn heeft op de psychische gesteldheid. De schaal loopt van 0-50, waarbij er bij een lagere score sprake is van minder pijn [86].

Voor pijn beoordeeld met de NRS of VAS gaan we uit van een minimal important change (MIC) van twee punten. Dit is in lijn met Ostelo (2008)^[36] waarin beschreven wordt dat lagere MIC waarden gebruikt moeten worden bij minder belastende non-invasieve interventies, terwijl een hogere MIC gepast is als het gaat om een risicovolle behandeling. Aangezien neuromodulatie tot de laatste categorie behoort wordt in deze beoordeling een MIC van twee punten c.q. 30% verbetering gehanteerd.⁸¹

Voorkomen van Amputatie

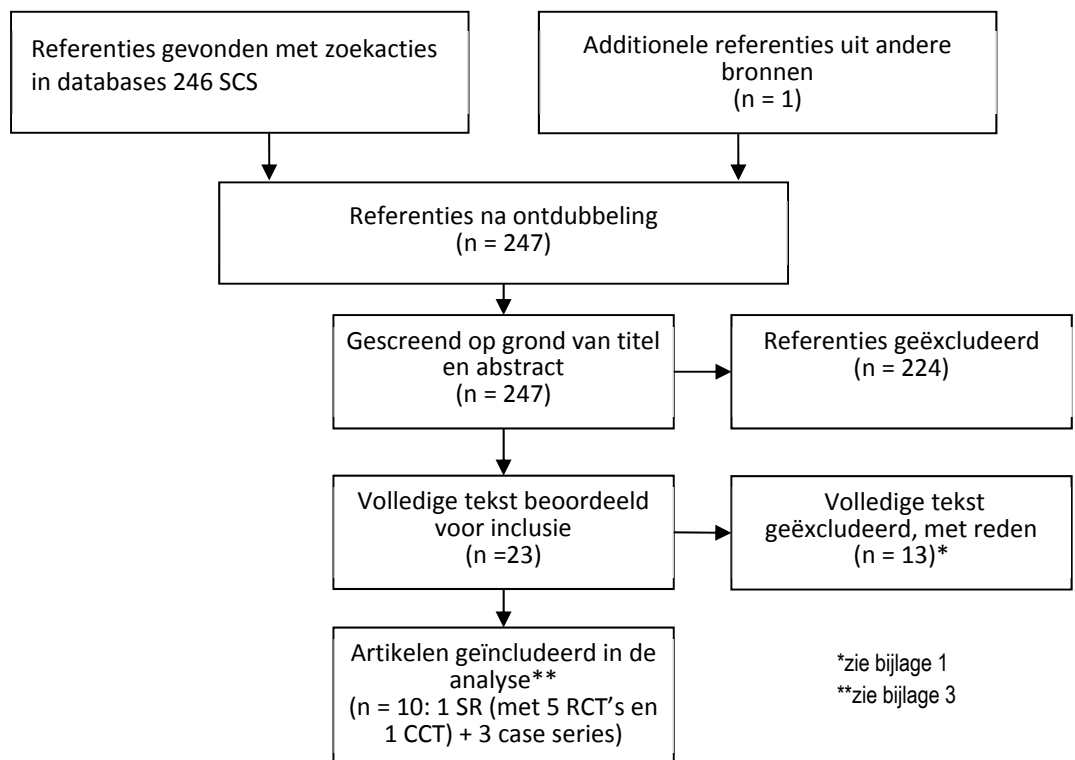
Voorkomen van amputatie wordt in studies veelal geanalyseerd als aantal patiënten dat een amputatie heeft ondergaan. Bij deze uitkomstmaat hanteren we de GRADE default grenzen.

10.1 Resultaten zoekactie

De zoekactie resulteerde in 247 referenties; negen van deze studies voldeden aan de inclusie criteria (1 systematisch review, vijf RCTs, één CCT en drie niet-vergelijkende studies) (figuur 1). De studies die zijn opgenomen in de systematische review (de vijf RCT's en de CCT) beschrijven we niet apart.

De studies die zijn geëxcludeerd na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 1.

⁸¹ Patiënten die voor neuromodulatie in aanmerking komen hebben een hoge VAS score. 30% verbetering betekent bij een VAS op baseline van ≥ 6 een verbetering van > 2 punten.



Figuur 1: Flow-chart geïnccludeerde studies

Bijlage 3 geeft een gedetailleerd overzicht van de kenmerken van de geïnccludeerde studies.

10.2 Kenmerken geïnccludeerde studies spinal cord stimulation

Kenmerken studies met betrekking tot (voorkómen van) amputaties en pijn

Voor het beoordelen van de uitkomsten '(voorkómen van) amputaties' en 'pijn' is één systematische review (SR) van Ubbink (2013) van goede kwaliteit opgenomen (zie de beoordeling met AMSTAR in bijlage 5).

Ubbink et al. 2013

Ubbink 2013 is de recentste update van een Cochrane review uit Nederland uit 2003. Het doel was om de effectiviteit van SCS bij de behandeling van patiënten met niet-reconstrueerbare kritieke perifere ischemie te vergelijken met alleen een conservatieve behandeling. De primaire uitkomst was het voorkomen van amputaties, de secundaire uitkomsten waren pijnverlichting, wondgenezing, kwaliteit van leven, kosten en complicaties. Er werden geen nieuwe studies gevonden ten opzichte van de eerste search in 2003.

In de review werden vijf RCT's en één Controlled Clinical Trial (CCT) geïnccludeerd. Bij de geïnccludeerde patiënten moest objectief vastgesteld zijn dat er sprake was van chronische kritische ischemie volgens criteria uit het TransAtlantic inter-Society Consensus document, waarin wordt aangegeven dat de diagnose gesteld wordt doormiddel met de ankle-brachial index (ABI), teendrukmeting of transcutane zuurstofspanning. Patiënten met niet atherosclerotische vasculaire aandoeningen, zoals Raynaud's of ziekte van Buerger werden geëxcludeerd. Het aantal patiënten in de geïnccludeerde studies varieerde van 37 tot 120, met een totaal van 444 patiënten. In twee studies was sprake van een korte proefperiode waarin het effect

werd getest voor de definitieve implantatie, in één van de studies werd prostaglandine therapie (voor dilatie van arteriolen) gegeven aan zowel de interventie- als de controlegroep. Deze studies onderscheidden zich niet van de andere studies. De controlebehandeling was vergelijkbaar in de verschillende studies en bestond uit optimale conservatieve behandeling: wondverzorging, analgetica, antistollingsmiddelen, en indien nodig antibiotica. Alle studies hadden (het voorkomen van) amputatie als primaire uitkomstmaat. Daarnaast werd in de meeste studies gekeken naar pijnverlichting en Fontaine stage. Sommige studies keken ook naar complicaties en kwaliteit van leven. Twee studies hadden volgens de auteurs van de review een laag risico op bias en bij drie studies was het risico op bias onduidelijk. Bij drie studies wordt vermeld dat er sprake is van financiering (niet door fabrikanten), bij twee studies wordt dit niet vermeld. In deze beoordeling beschouwen we een RCT als het meest passende design voor de voorliggende PICOT. We hebben de CCT daarom niet mee genomen en zelf een meta-analyse uitgevoerd op basis van de vijf RCTs.

Kenmerken van de studies met betrekking tot complicaties

Voor het beoordelen van complicaties zijn naast de SR vanwege de langere follow-up duur ook drie case series opgenomen van Gersbach (2007) [87], Huber (2000) [88] en Neuhauser (2004) [89]. De case series zijn uitgevoerd in Oostenrijk, Zwitserland en Amerika en variëren in aantal patiënten van 20 tot 72 (totaal 113). Alle drie includeren ze patiënten met Fontaine stage 3 of 4 waarbij andere behandelingen onvoldoende resultaat hebben gehad. De follow-up duur loopt uiteen van twaalf maanden tot vijf jaar. Er is niet gerapporteerd of er sprake is van sponsoring

10.3 Effecten spinal cord stimulation

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 3).

Omdat we de beoordeling uit de systematische review Ubbink 2013⁸² overnemen is in onderstaande figuren geen beoordeling van de risk of bias opgenomen. In één studie (ESES) werd informatie over allocation concealment vermeld, de andere studies vermeldden hier niets over. Blindering (van behandelaar, patiënt en effectbeoordelaar) was niet mogelijk in de studies vanwege de aard van de interventie. Op baseline waren de groepen redelijk vergelijkbaar in de studies.⁸³ In de meeste studies overleed een aanzienlijk deel van de deelnemers, de meeste andere deelnemers werden tot het eind van de studies gevolgd. In alle studies werd een intention-to-treat analyse uitgevoerd. De beoordeling van de risk of bias van de RCT's staat in de bijgevoegde systematische review van Ubbink 2013.

De beoordeling van het risico op bias van de review (Ubbink 2013) staat in bijlage 4.

⁸² Bij de beoordeling door Ubbink et al. werd gekeken naar de volgende items:

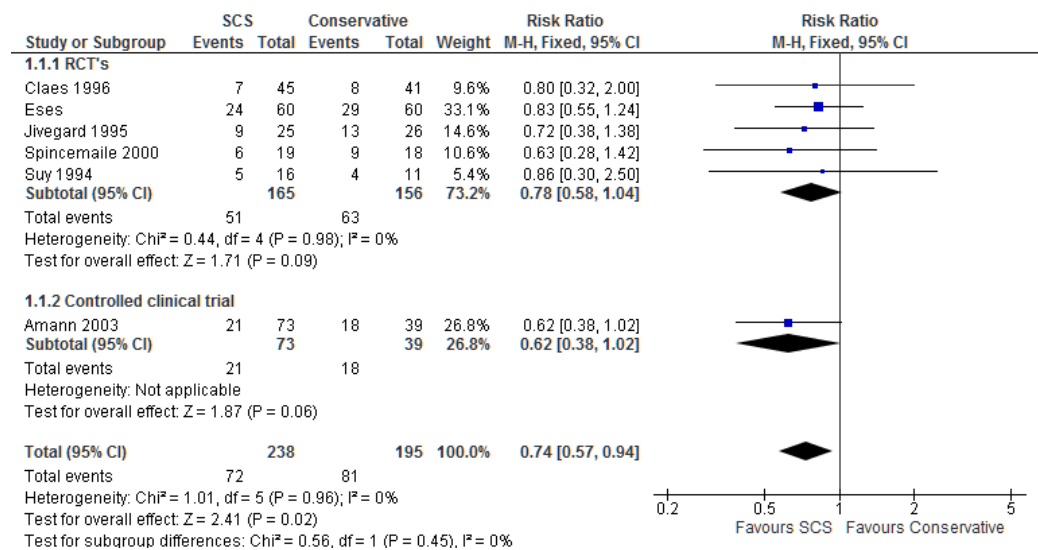
1. Was allocation of intervention randomised?
2. Was allocation concealed from the researcher who included the patients?
3. Was the proportion of participants with completed follow up > 80%?
4. Was an intention-to-treat analysis used?
5. Were all participants blinded to the intervention?
6. Were all healthcare workers blinded for the intervention?
7. Were all outcome assessors blinded for the intervention?
8. Were both groups comparable at baseline?
9. Were both groups, apart from the investigated intervention, treated the same?
10. Are the results of this trial valid and applicable?
11. Was the sample size based on a proper a priori calculation?

⁸³ In een studie kwamen in de controlegroep meer vasculaire symptomen voor aan het contralaterale been (29/60 versus 19/60) en werd door meer patiënten gerookt (26/60 versus 18/60) dan in de interventiegroep.

Cruciale uitkomstmaten

Amputatie

SCS verlaagt mogelijk niet of nauwelijks de kans op amputatie na 12 maanden. Wanneer we SCS vergelijken met conservatieve behandeling vinden we een RR van 0.78 [95%BI 0.58 tot 1.04]. Vanwege risico op bias en onnauwkeurigheid is de kwaliteit van de evidence laag. In figuur 1 worden eerst de resultaten van de RCT's weergegeven en vervolgens de resultaten van een controlled clinical trial. In de cochrane review worden deze resultaten samengenomen (zie in figuur 1 'Total'). Zoals toegelicht in ons beoordelingskader baseren wij ons in dit geval op de uitkomsten van de RCT's.^[1]



Figuur 1: Amputatie na 12 maanden

Pijn

Twee studies uit de SR van Ubbink 2013 rapporteerden effecten op pijn gemeten met de VAS (0-100mm) na 12 maanden. In beide studies zijn geen betrouwbaarheidsintervallen gerapporteerd waardoor pooling van de gevonden effecten niet mogelijk was en uit de SR van Ubbink de gemiddelde grootte van het effect op pijn niet kon vaststellen.

In de RCT van Jivegard 1995 werd op de VAS-schaal een gemiddeld verschil t.o.v. baseline (52 mm in de SCS groep en 55 mm in de controlegroep) gevonden van -33 mm in de SCS groep en -13 mm in de controlegroep. In de ESES studie werd op de VAS schaal een gemiddeld verschil van -24.2 mm t.o.v. baseline (51.8 mm) gevonden in de SCS groep en in de controlegroep een verschil van -21.5 mm ten opzichte van baseline (51.3 mm).

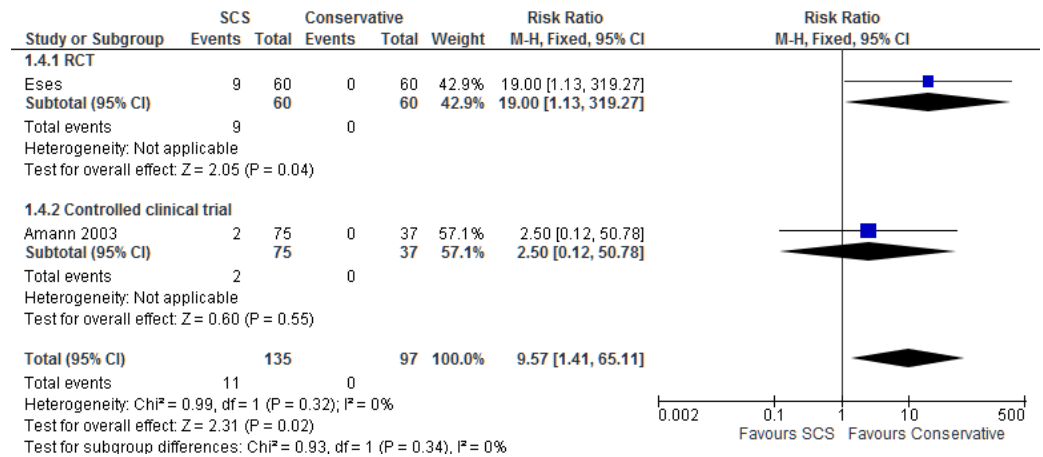
De RCT van ESES vond op de McGill Pain Rating Scale (schaal 0-50) een afname van 22.6 tot 11.1 (afname van 11.5) in de SCS groep en van 21.5 tot 8.5 (een afname van 13) in de controlegroep na 12 maanden. Er zijn grote verschillen in gemiddelden tussen de interventie- en controlegroepen op de VAS-schaal gevonden, i.e. Jivegard -20 mm en ESES -2,7 mm (0-100 mm), waarbij het gemiddeld effect van ESES op pijn marginaal is en ruim onder de klinische relevantiegrens van 20 mm ligt, en die van Jivegard er precies op. We nemen daarom aan dat, ware pooling mogelijk geweest, er gemiddeld geen klinisch relevant effect gevonden zou zijn, maar het valt dan niet uit te sluiten dat het betrouwbaarheidsinterval rond dat

gepoolde gemiddelde de mogelijkheid van een klinisch relevant effect op pijn openhoudt. Gezien deze onnauwkeurigheid en vanwege het door Ubbink vastgestelde risico op bias is de kwaliteit van de evidence zeer laag.

Complicaties (bij initiële implantatie, heroperaties)

Complicaties bij initiële implantatie

De initiële SCS implantatie gaat gepaard met een kans op complicaties (RR 19 [1.13 tot 319.27]) (op basis van één RCT met 120 patiënten). Dit betreft technische of anatomische problemen waardoor de elektrode niet geplaatst kan worden in de epidurale ruimte, bij 6 patiënten was het hierdoor niet mogelijk om het systeem te implanteren. Vanwege onnauwkeurigheid en risk of bias is de kwaliteit van de evidence laag. SCS implantatie gaat gepaard met complicaties, maar de mate waarin is onzeker. In figuur 2 worden eerst de resultaten van de RCT's weergegeven en vervolgens de resultaten van een controlled clinical trial. In de Cochrane review worden deze resultaten samengenomen (zie in figuur 2 'Total').

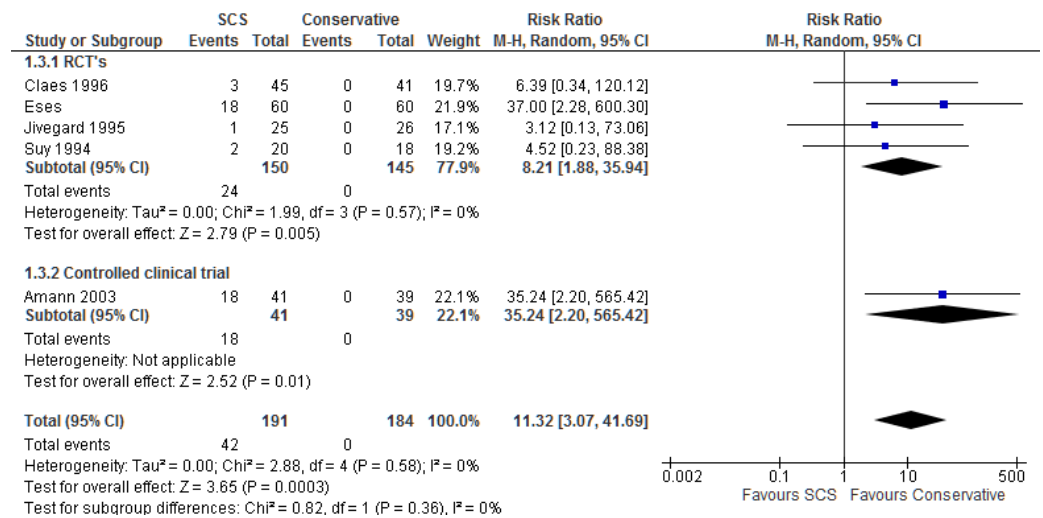


Figuur 2: Complicaties bij initiële implantatie

Heroperaties

SCS leidt waarschijnlijk tot een grote kans op een heroperatie (RR 8.21 [1.88 tot 35.94]). Redenen voor een heroperatie waren: infecties rond de elektrode of stimulator (4/169, 2,4%), dislocatie van de elektrode, breuk van de elektrode of voortijdig vervanging van lege batterijen (3/169, 1,8%). Deze zijn te wijten aan de implantatie van de stimulator en zullen daarom niet voorkomen in de controle groep. Vanwege het risico op bias is de kwaliteit van de evidence middelmatig.

In figuur 3 worden eerst de resultaten van de RCT's weergegeven en vervolgens de resultaten van een controlled clinical trial. In de Cochrane review worden deze resultaten samengenomen (zie in figuur 3 'Total')



Figuur 3: Heroperaties (Complications requiring reintervention)

In de case series wordt ook het aantal heroperaties na SCS vermeld. In drie studies zijn in totaal 113 patiënten geïncludeerd waarvan er bij 40 patiënten (35,4%) een heroperatie nodig was.

Het percentage heroperaties van de studies bij elkaar genomen is 23,8%. Uit de RCT's komt naar voren dat het percentage infecties waardoor noodzaak tot verwijdering van de apparatuur 2,4% bedraagt.

Belangrijke uitkomstmaat

Bijwerkingen als gevolg van medicatie

Bijwerkingen als gevolg van medicatie (analgetica and vasoactieve medicatie) zijn in de ESES studie iets minder vaak gerapporteerd bij SCS vergeleken met optimale conservatieve behandeling. Bijwerkingen in de SCS groep (n=60) waren: darmperforatie (n=1, 1,67%), misselijkheid (n=2, 3,33%), en jeuk (n=1, 1,67%). Bijwerkingen in de controlegroep (n=60) waren: gastro-intestinale bloeding (n=3, 5%), misselijkheid (n=7, 11,67%), en duizeligheid (n=2, 3,33%). Gezien de inschatting van een hoog risico op bias (Ubbink 2013) is de kwaliteit van de evidence middelmatig.

Tabel 3: GRADE evidence tabel SCS

Literatuur: 1. Claes 1996, 2. ESES, 3. Jivegard 1995, 4. Spincemaille 2000, 5. Suy 1994

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS	Optimale conservatieve behandeling	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Amputatie (follow up: 12 maanden)												
1, 2, 3, 4, 5	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	51/165 (30.9%)	63/156 (40.4%)	RR 0.78 (0.58 tot 1.04) ^h	9 minder per 100 (from 2 meer tot 17 minder)	⊕⊕○ ○ LAAG	CRUCIAAL
Pijn (follow up: 12 maanden; vastgesteld met: VAS (0-100mm) en Pain rating index (0-50))												
2, 3	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^f	niet gevonden	In de ESES studie werd op de VAS een verschil van -24.2 tov baseline gevonden in de SCS groep en in de controlegroep een verschil van -21.5. In Jivegard 1995 werd een gemiddeld verschil tov baseline gevonden van -33 in de SCS groep en -13 in de controlegroep. Er werd op de Pain rating index een verschil van -11.5 tov baseline gevonden in de SCS groep en een verschil van -13 in de controlegroep. In beide studies is geen standaardafwijking of betrouwbaarheidsinterval gerapporteerd.			⊕○○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Heroperaties (Complicaties overall requiring reintervention) ^e												
1, 2, 3, 4, 5	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	27/169 (14.7%)	0/163 (0.0%)	RR 7.86 (2.11 tot 29.29) ⁱ	-	⊕⊕⊕ ○ MIDDELMATIG	CRUCIAAL
Complicaties bij initiële implantatie												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	9/60 (15.0%)	0/60 (0.0%)	RR 19.00 (1.13 tot 319.27) ^j	-	⊕⊕○ ○ LAAG	CRUCIAAL
Bijwerkingen												

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS	Optimale conservatieve behandeling	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Bijwerkingen (aantal events) in de controlegroep waren: gastro-intestinale bloeding (n=3), misselijkheid (n=7), en duizeligheid (n=2). Bijwerkingen in de SCS groep waren: duodenale perforatie (n=1), misselijkheid (n=2), en jeuk (n=1).				⊕⊕⊕ ○ MIDDELMATIG	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; RR: Risk ratio

a. De patiënt, behandelaar en beoordelaar zijn niet geblindeerd.

b. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is niet klinisch relevant echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook klinisch relevante waarden.

c. Er is geen betrouwbaarheidsinterval of standaardafwijking gerapporteerd en dus kunnen we niet bepalen of er sprake is van onnauwkeurigheid.

d. Patiënt is niet geblindeerd en vult zelf de vragenlijsten in.

e. In de case series wordt ook het aantal heroperaties na SCS vermeld. In drie studies zijn in totaal 113 patiënten geïncludeerd waarvan er bij 40 patiënten (35.4%) een heroperatie nodig was.

f. Er zijn grote verschillen in gemiddelden op de VAS-schaal gevonden, i.e. Jivegard -20 mm en ESES -2,7 mm, waarbij het gemiddeld effect van ESES op pijn marginaal is en ruim onder de klinische relevantiegrens van 20 mm ligt, en die van Jivegard er precies op. We nemen daarom aan dat, ware pooling mogelijk geweest, er gemiddeld geen klinisch relevant effect gevonden zou zijn, maar het valt dan niet uit te sluiten dat het betrouwbaarheidsinterval rond dat gepoolde gemiddelde de mogelijkheid van een klinisch relevant effect op pijn openhoudt.

g. ESES laat geen effect op pijn zien, Jivegard wel.

h. In de CCT wordt een relatief risico van 0.62 [95%BI 0.38 tot 1.02] gevonden. Omdat er geen sprake is van blinding en het betrouwbaarheidsinterval zowel klinisch relevante als niet klinisch relevante waarden omvat is de kwaliteit van bewijs zeer laag.

i. In de CCT wordt een relatief risico van 2.50 [95%BI 0.12 tot 50,78] gevonden. Omdat er geen sprake is van blinding is de kwaliteit van bewijs zeer laag.

j. In de CCT wordt een relatief risico van 35.24 [95%BI 2.20 tot 565.42] gevonden. Omdat er geen sprake is van blinding is de kwaliteit van bewijs zeer laag.

10.4 Standpunten, richtlijnen en lopende studies

De gevonden standpunten, richtlijnen en lopende studies zijn weergegeven in bijlage 2 en 4.

Standpunten van buitenlandse organisaties

De Amerikaanse zorgverzekeraars CIGNA en Aetna geven aan dat SCS ingezet kan worden bij patiënten met ischemische pijn. Andere zorgverzekeraars noemen PAV/ischemische pijn niet bij de indicaties waarvoor SCS aanbevolen wordt of geven aan dat SCS bij deze indicatie experimenteel is.

Volgens het Belgische federale kenniscentrum KCE kan SCS overwogen worden bij PAV, bij voorkeur in studieverband; patiënten komen pas in aanmerking voor SCS na zorgvuldige beoordeling door een multidisciplinair team en implantatie vindt alleen plaats na een positieve proefstimulatie. De behandeling dient plaats te vinden in gespecialiseerde centra.

Nederlandse en buitenlandse richtlijnen

In de Nederlandse richtlijn Diagnostiek en behandeling van patiënten met perifeer arterieel vaatlijden van de onderste extremiteit^[26] wordt neurostimulatie niet genoemd als mogelijke behandeloptie.

In het hoofdstuk over Chronische ischemische pijn van de extremiteiten in de 'Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding' (2018) van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie Sectie Pijn- en Palliatieve geneeskunde (NVA) en Vlaamse Anesthesiologische Vereniging voor Pijnbestrijding (VAVP) wordt SCS aanbevolen als behandeling bij chronische ischemie van het been, indien

conservatieve behandeling heeft gefaald en met als doel behoud van het been. In de buitenlandse richtlijn van de NICE wordt SCS niet aanbevolen bij patiënten met ischemische pijn, behalve in studieverband. Dergelijk onderzoek moet zodanig worden opgezet dat robuust bewijs wordt verkregen over de voordelen van ruggenmergstimulatie (waaronder pijnverlichting, functionele uitkomsten en kwaliteit van leven) in vergelijking met standaardzorg. Het Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, Anästhesiologie und Intensivmedizin (e.a.) geeft aan dat SCS ingezet kan worden bij patiënten met ischemische pijn. In andere richtlijnen wordt PAV/Ischemische pijn niet genoemd bij de indicaties waarvoor SCS aanbevolen wordt.

Lopende klinische studies

Er zijn geen lopende studies naar SCS gevonden bij deze indicatie.

10.5 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

10.5.1 Bespreking relevante aspecten

- 10.5.1.1 Claim en positionering**
SCS zou kunnen worden ingezet bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden die bij optimale behandeling (in rust) ernstige ischemische pijn van de extremiteiten hebben met (risico op) wondjes/ ulcera. De standaardbehandeling voor deze patiënten bestaat uit leefstijladviezen, looptraining, medicatie, operatie (dotteren, stent, bypass) en/of sympathectomie. Wanneer deze behandelingen onvoldoende resultaat opleveren zou SCS ingezet worden. De claim is dat SCS bij deze patiënten zou leiden tot het vóórkomen van amputaties en afname van pijn.
- 10.5.1.2 Werkingsmechanisme**
Hiervoor verwijzen wij naar paragraaf 3.4.1.
- 10.5.1.3 Passend onderzoek en effecten**
Voor het aantonen van de effectiviteit is een goed uitgevoerde randomized controlled trial (RCT) vereist. Gezien het feit dat de cruciale uitkomstmaat pijn subjectief is, is blinding van belang. Voor de uitkomstmaat amputatie geldt dit in mindere mate. Een shangecontroleerde studie is de meest optimale vergelijking. Voor het beoordelen van complicaties worden naast RCT's ook case series meegenomen.

Bij de uitkomstmaat amputaties zijn vijf RCT's geïnccludeerd waarin SCS wordt vergeleken met optimale conservatieve behandeling. Op basis hiervan lijkt de kans op amputaties bij SCS en optimale conservatieve behandeling gelijk. De kwaliteit van de evidence is laag. SCS verlaagt de kans op amputatie dus mogelijk niet of nauwelijks.

Pijn (VAS) is onderzocht in twee RCT's, de kwaliteit van de evidence is zeer laag. We kunnen daarom geen conclusie trekken over vermindering van pijn na SCS ten opzichte van optimale conservatieve behandeling. Pijn gemeten met de pain rating index is mogelijk vergelijkbaar in beide groepen, de kwaliteit van de evidence is laag. Complicaties waarbij herinterventie (een nieuwe interventie met betrekking tot het geïmplanteerde systeem) nodig is, zijn onderzocht in vier RCT's. Complicaties waarbij herinterventie nodig is komen in deze studies vaker voor bij SCS dan bij optimale conservatieve behandeling. De kwaliteit van de evidence is middelmatig. SCS verhoogt waarschijnlijk de kans op complicaties waarbij herinterventie nodig is. Complicaties bij initiële implantatie zijn onderzocht in één RCT. Complicaties bij initiële implantatie komen vaker voor bij SCS dan bij optimale medische behandeling. In de SCS groep varieert dit in de studies van 4-30%, in de

controlegroep was geen sprake van implantatie. De kwaliteit van de evidence is middelmatig. SCS gaat gepaard met een kans op complicaties bij initiële implantatie. Bijwerkingen van medicatie zijn onderzocht in één RCT. In deze RCT komen bijwerkingen van medicatie mogelijk minder vaak voor bij SCS (6.7%) dan bij optimale conservatieve behandeling (20%). De kwaliteit van de evidence is laag.

10.5.1.4

Nederlandse en buitenlandse richtlijnen en standpunten

In de Nederlandse richtlijn Diagnostiek en behandeling van patiënten met perifere arterieel vaatlijden van de onderste extremiteit (NVvH, 2016) wordt SCS niet genoemd als mogelijke behandeloptie.

In het hoofdstuk over Chronische ischemische pijn van de extremiteiten in de 'Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding' (2018) van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie Sectie Pijn- en Palliatieve geneeskunde (NVA) en Vlaamse Anesthesiologische Vereniging voor Pijnbestrijding (VAVP) wordt SCS aanbevolen als behandeling bij chronische ischemie van het been, indien conservatieve behandeling heeft gefaald en met als doel behoud van het been. Het Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, Anästhesiologie und Intensivmedizin (e.a.) geeft aan dat SCS ingezet kan worden bij patiënten met ischemische pijn. In andere gevonden richtlijnen wordt PAV/ischemische pijn niet genoemd bij de indicaties waarvoor SCS aanbevolen wordt. De Engelse NICE beveelt SCS niet aan bij patiënten met ischemische pijn, behalve in studieverband. Volgens het Belgische federale kenniscentrum KCE kan SCS bij PAV overwogen worden, bij voorkeur in studieverband. De standpunten van Amerikaanse zorgverzekeraars lopen uiteen, sommigen geven aan dat SCS ingezet kan worden bij patiënten met inoperabele ischemische pijn, andere zorgverzekeraars noemen ischemische pijn niet bij de indicaties waarvoor SCS aanbevolen wordt of geven aan dat SCS bij deze indicatie experimenteel is.

10.5.1.5

Afweging relevante aspecten

Om van meerwaarde voor de patiënt te kunnen spreken is het van belang dat de patiënt minder kans op amputatie heeft en/of minder pijn heeft na behandeling met SCS ten opzichte van optimaal conservatief behandelen. Op basis van de voorliggende onderzoeksgegevens is dit onvoldoende aangetoond.

Het aantal amputaties in de SCS groep is op basis van lage kwaliteit van bewijs mogelijk gelijk aan het aantal amputaties in de controlegroep. Op basis van de voorliggende onderzoeksgegevens kunnen we dus niet concluderen dat SCS leidt tot minder amputaties. We kunnen ook niet concluderen dat SCS leidt tot minder pijn, omdat het effect op pijn door de zeer lage kwaliteit van bewijs zeer onzeker is. Bijwerkingen door medicatie komen minder vaak voor bij SCS dan bij optimale conservatieve behandelen. Complicaties (heroperaties) komen juist vaker voor SCS. Het inzetten van de behandeling zou gerechtvaardigd kunnen zijn, maar alleen als vaststaat dat er relevante positieve effecten op amputatie en pijn te verwachten zijn ten opzichte van optimaal conservatief behandelen. Dit is niet het geval.

10.5.2

Conclusie

Wij concluderen dat spinal cord stimulation niet beschouwd kan worden als effectieve behandeling bij perifere arterieel vaatlijden en ischemische pijn. Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie(s) daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat spinal cord stimulation bij perifere arterieel vaatlijden en ischemische pijn niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

11 Angina Pectoris

Bij angina pectoris (AP) is sprake van pijn of een onaangenaam drukkend gevoel op de borst, door tijdelijke ischemie van het myocard, dat met name optreedt bij inspanning, emotie, of bijvoorbeeld overgang van warmte naar kou of na zware maaltijden. AP wordt meestal veroorzaakt door belangrijk obstructief coronairlijden op basis van coronairsclerose. Het inspanningsniveau waarbij klachten optreden wordt met name bepaald door de ernst van de coronairsclerose. De mate van pijn is geen goede indicator voor de ernst van de ischemie: bij patiënten met AP kunnen zich ook ischemische periodes voordoen zonder dat dit gepaard gaat met klachten; bij bijvoorbeeld diabetespatiënten of ouderen kan AP zich uiten in dyspneu of vermoeidheid.

Van 'stabiele angina pectoris' is sprake als de klachten gedurende langere tijd bij herhaling optreden bij dezelfde mate van inspanning.⁸⁴ Indien deze klachten niet verbeteren door optimale medicamenteuze en invasieve behandeling, kan gesproken worden van refractaire angina pectoris.^[90]

De centrale vraag is: voldoet spinal cord stimulation (SCS) als behandeling van stabiele angina pectoris klachten aan de stand van de wetenschap en praktijk?

Bij het beantwoorden van deze vraag gaan wij uit van de volgende PICOT:

Tabel 1: PICOT

P = patients	<p>Volwassen patiënten met stabiele angina pectoris klachten (New York Heart Association (NYHA) of Canadian Cardiovascular Society (CCS) klasse 3 of hoger) met tenminste 5 x per week een aanval, over een periode van meer dan 3 maanden. Er is sprake van myocard ischemie en significant coronairlijden* waarbij geen mogelijkheden bestaan voor revascularisatie. Klachten en myocard ischemie komen gelijktijdig voor ondanks adequate maximale medicamenteuze behandeling.^{**[91]}</p> <p>* > 1 stenose > 75% in minimaal 1 van de grote coronaire vaten ** Onder meer plaatjesaggregatie remmers, betablokkers, nitraten (kort- en langwerkend), calciumantagonisten, ivabradine, al dan niet afhankelijk van de tolerantie hiervoor. De cardioloog beschouwt de patiënt als uitbehandeld.</p>
I = intervention	Spinal Cord Stimulation (SCS)
C = comparator	Sham stimulatie, optimale behandeling
O = outcome	<p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pijn: angineuze pijn c.q. zeer onaangenaam en belemmerend precordiaal gevoel - Aanvalsfrequentie - Bijwerkingen/complicaties^[92] <p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Functioneren - Kwaliteit van leven

⁸⁴ Van instabiele AP is sprake indien de klachten niet (meer) voorspelbaar zijn voor de patiënt en toenemend optreden en/of bij minder inspanning dan voorheen (ondanks rust en sublinguale nitraten) c.q. in rust.

	<ul style="list-style-type: none"> - % responders - Medicatiegebruik (vermindering kortwerkende nitraten) - Global Perceived Effect/ Patient's Global Impression of Change - Ernst van de angina pectoris (verbetering NYHA of CCS)
T = time	<p>Effectiviteit: 1 jaar Veiligheid: korte en lange termijn complicaties (tenminste meerdere jaren (voorkeur 5 jaar))</p> <p>Wanneer de effectbeoordeling door de patiënt zelf gedaan moet worden (zoals bij de uitkomst 'pijn') is er kans op initiële overschatting van het effect. Daarnaast zijn er aanwijzingen in de literatuur dat de positieve effecten in de loop van de tijd ook kunnen afnemen.^[92] Om de effectiviteit van neuromodulatie te meten is ons inziens een follow-up periode van 1 jaar noodzakelijk.</p> <p>Op grond van het feit dat het om een chronische aandoening gaat en dat bij neuromodulatie 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 (bij voorkeur 5 jaar).</p>

Tabel 2: Meetinstrumenten & Klinische relevantiegrenzen (tussen groepen)

Cruciale uitkomsten	Meetmethode/instrumenten	Klinische relevantie grens
Pijn	Visual Analogue Scale (VAS)	MIC* 2 punten of 30% afname
	Numeric Rating Scale (NRS)	MIC2* punten of 30% afname
Aanvalsfrequentie	Bijvoorbeeld Seattle Angina Questionnaire (SAQ)	Standardized mean difference (SMD) van 0,5 of RR van 0.75 of 1.25
Bijwerkingen/complicaties		Standardized mean difference (SMD) van 0,5 of RR van 0.75 of 1.25

*MIC = Minimal important change

Toelichting op de klinisch relevante verschillen

Voor de uitkomstmaten waar geen wetenschappelijke literatuur voorhanden is ter onderbouwing van klinische relevantiegrenzen, hanteren we de door GRADE voorgestelde default waarden die overeenkomen met een matig effect. Voor continue uitkomstmaten is dit een standardized mean difference (SMD) van 0,5; voor dichotome uitkomstmaten is dit een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25.

Voor pijnbeleving worden de volgende meetinstrumenten gebruikt:

- De Numeric Rating Scale (NRS) is een meetschaal, bestaande uit 11 punten van 0–10. Daarbij betekent 0 geen enkele pijn en 10 de ergst voorstelbare pijn. Aan de linkerkant staat de minimumscore, aan de rechter kant staat de maximumscore. De patiënt moet het getal omcirkelen dat het best de ernst van zijn/haar pijn weergeeft in de afgelopen periode.
- Visual Analogue Scale (VAS) is een meetschaal, bestaande uit een horizontale of verticale lijn van doorgaans 100 mm (10 cm) lengte. Aan de linker of onderkant staat de minimumscore, aan de rechter of bovenkant staat de maximumscore. De patiënt moet loodrecht op de lijn aanstrepen in welke mate hij of zij pijn ervaart, waarbij 0 geen pijn is en 100 mm (10 cm) de ergst denkbare pijn. Het aantal millimeter tussen de door de patiënt aangegeven streep en de

minimumscore is de score op de VAS.

Voor pijn beoordeeld met de NRS of VAS gaan we uit van een minimal important change (MIC) van 2 punten. Dit is in lijn met Ostelo (2008)^[36] waarin beschreven wordt dat lagere MIC waarden gebruikt moeten worden bij minder belastende non-invasieve interventies, terwijl een hogere MIC meer geschikt is voor risicovolle behandelingen. Aangezien neuromodulatie tot de laatste categorie behoort is de MIC op 2 punten of 30% verbetering gehanteerd⁸⁵.

Aanvalsfrequentie

Het aantal angina pectoris aanvallen gedurende een bepaalde periode, bijvoorbeeld vastgelegd in een dagboek. Bij deze uitkomstmaat hanteren we de GRADE default grenzen.

Seattle Angina Questionnaire (SAQ)

De SAQ is een ziekte specifieke vragenlijst die door de patiënt met coronaire hartziekte wordt ingevuld. De SAQ kwantificeert de fysieke beperkingen van patiënten veroorzaakt door angina pectoris, de frequentie van en recente veranderingen in hun symptomen, hun tevredenheid over de behandeling en de mate waarin zij hun ziekte waarnemen om hun kwaliteit van leven te beïnvloeden. Elke schaal wordt omgezet in een score van 0 tot 100, waarbij hogere scores een betere functie aangeven (bijv. minder fysieke beperking, minder angina aanvallen en een betere kwaliteit van leven). Bij deze uitkomstmaat hanteren we de GRADE default grenzen. Angina frequentie wordt gemeten met twee vragen:

- “Over the past 4 weeks on average, how many times have you had chest pain, chest tightness or angina?”
- “Over the past 4 weeks on average, how many times have you had to take nitroglycerine tablets for your chest pain, chest tightness or angina?”

Inspanningsvermogen (belangrijke uitkomstmaat)⁸⁶

Meetinstrumenten voor inspanningsvermogen zijn inspanningstesten zoals het inspannings-ECG (fietstest), treadmill test (loopband) en de 6-minuten wandeltest (6MWT). Bij het inspannings-ECG en de treadmill test wordt de patiënt geïnstrueerd zo lang mogelijk door te blijven fietsen of lopen, waarbij de belasting steeds wordt verhoogd door de weerstand van de pedalen respectievelijk de hellinghoek van de loopband te verhogen, en wordt gekeken wanneer er angina pectoris klachten optreden.⁸⁷ Bij de 6MWT moet de patiënt gedurende zes minuten een zo groot mogelijke afstand lopen op een vlak, hard oppervlak, en wordt de afstand gemeten die in deze zes minuten is afgelegd.

Bij deze uitkomstmaten hanteren we de GRADE default grenzen.

11.1 Resultaten zoekactie

De zoekactie resulteerde in 354 referenties; veertien van deze studies voldeden aan de inclusie criteria (zeven RCT's en zeven case series) (figuur 1).

Voor het beoordelen van de uitkomsten pijn en aanvalsfrequenties zijn drie relevante systematische reviews (SR's) gevonden: Pan (2017)^[93], Imran (2017)^[94]

⁸⁵ Patiënten die voor neuromodulatie in aanmerking komen hebben een hoge VAS score. 30% verbetering betekent bij een VAS op baseline van > 6 een verbetering van > 2 punten.

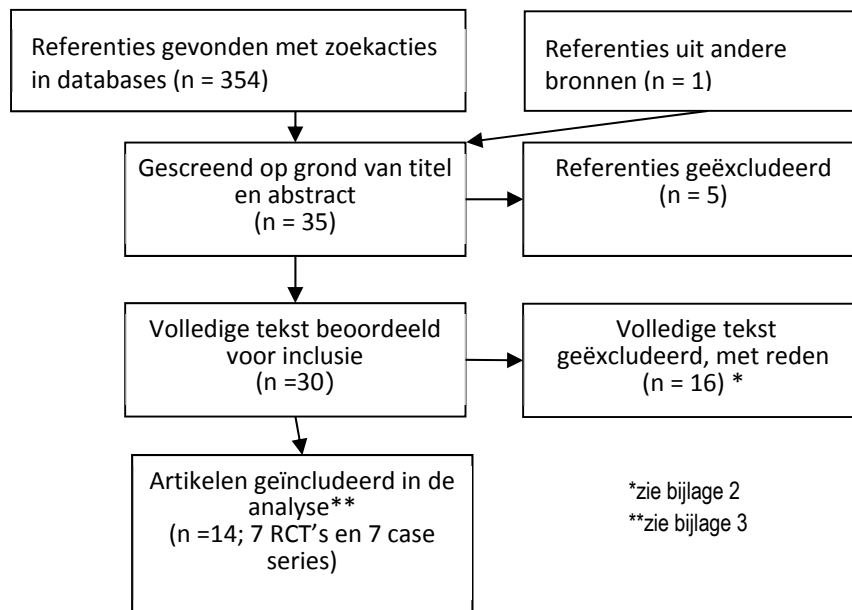
⁸⁶ Enkele partijen hebben aangegeven dat zij deze uitkomstmaat beschouwen als cruciaal, wij beschouwen deze uitkomstmaat als belangrijk, vanwege beperkte directe relevantie van de uitkomsten van de bijbehorende meetinstrumenten voor de patiënt (in tegenstelling tot bijvoorbeeld maximale loopafstand/looptijd). Voor de volledigheid geven wij de bijbehorende resultaten weer in dit hoofdstuk.

⁸⁷ In het kader van onderzoek naar pijnbehandeling; daarnaast wordt uiteraard vastgesteld of er ECG-afwijkingen e.a. zijn.

en Tsigaridas (2015)^[95]. Deze systematische reviews bleken echter niet bruikbaar; de data bleek niet altijd overeen te komen met de originele publicaties of er werd geen data gerapporteerd. Wij baseren ons daarom op de originele publicaties uit deze SR's.

De studies die zijn geëxcludeerd na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 2.

Figuur 1: Flowchart



Bijlage 3 geeft een gedetailleerd overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies.

11.2 Kenmerken geïncludeerde studies spinal cord stimulation

Voor het beoordelen van de uitkomsten pijn, aanvalsfrequentie en complicaties zijn zeven RCT's in deze beoordeling opgenomen: De Jongste (1994), Hautvast (1998), Lanza (2011), Zipes (2012), Eldabe (2016), Norssell (2000) (aanvullende informatie gepubliceerd in Ekre (2002), Mannheimer (1998)^[96]), Andrell (2003)^[97] en McNab (2006)^[98] (aanvullende data gepubliceerd in Dyer (2008)).

Voor de uitkomstmaat complicaties includeren we vanwege de langere follow-up duur daarnaast zeven case series (Andersen (2006)^[99]Andrell (2010)^[100], Augustinsson (1995)^[101], Diedrichs (2005)^[102], Fumero (2007)^[103], Greco (1999)^[104] en Ten Vaarwerk (1999)^[105]).

Kenmerken van de studies met betrekking tot uitkomsten pijn en aanvalsfrequentie

De Jongste 1994

Deze Nederlandse trial^[106] is een single center niet geblindeerde gerandomiseerde studie met als doel het onderzoeken van de effectiviteit van SCS bij patiënten (n = 17) met refractaire angina pectoris. Patiënten werden gerandomiseerd naar SCS (3x per dag 1 uur, 85 Hz, intensiteit individueel ingesteld afhankelijk van paresthesie, n=8) of wachtlijst (met optimale medicatie, n=9). Bij patiënten moest een angiografie uitgevoerd zijn waaruit significant coronair vaatlijden bleek waarbij

revascularisatie niet mogelijk is, patiënten moesten daarnaast NYHA klasse 3 of 4 zijn en optimale behandeling met medicatie moest onvoldoende resultaat hebben. Er wordt geen proefperiode beschreven. Er wordt gekeken naar de volgende uitkomstmaten: inspanningscapaciteit (gemeten met een treadmill test) en kwaliteit van leven waren de primaire uitkomstmaten, daarnaast werden daily activity score, aanvalsfrequentie en medicijngebruik gemeten. De uitkomsten werden gemeten na 6-8 weken. De studie is gesponsord door de Nederlandse Hartstichting.

Hautvast 1998

Deze trial uit Nederland^[33] is een single center niet-geblindeerde gerandomiseerde studie met het doel om het effect van SCS te onderzoeken bij patiënten (n = 25) met chronische refractaire angina pectoris en NYHA klasse 3 of 4 ondanks optimale medische behandeling. Myocardischemie moest zijn vastgesteld met een treadmill test en significant coronair vaatlijden moest zijn vastgesteld met een angiogram. Patiënten kwamen niet in aanmerking voor angioplastiek of CABG. Patiënten werden gerandomiseerd naar SCS (n=13) of controlegroep (n=12). In de SCS groep moesten patiënten de stimulator (85 Hz) drie keer per dag gedurende 1 uur gebruiken, en eventueel extra zodra symptomen van angina pectoris optraden. In de controlegroep werden elektrode en stimulator geïmplanteerd, maar de stimulator werd direct na implantatie geïnactiveerd. Er wordt geen proefperiode beschreven. Er wordt gekeken naar de volgende uitkomstmaten: inspanningscapaciteit (treadmill test), aanvalsfrequentie, medicijngebruik en pijn (gemeten met VAS). De follow-up duur is zes weken. De studie is gesponsord door de Nederlandse Hartstichting.

Lanza 2011

Lanza (2011)^[31] is een gerandomiseerde multicenter trial⁸⁸ uit Italië bij patiënten (n=25) met stabiele angina pectoris. Patiënten in de studie waren geblindeerd. Het doel van de studie was om te onderzoeken of subliminale SCS (stimulatie op 75-80% van de sensorische drempel) effectiever is dan sham SCS (uitgeschakelde stimulator) en vergelijkbaar met klassieke SCS met paresthesie. Obstructief coronair vaatlijden moest aangetoond zijn met een angiogram of blijkend uit een eerder myocardinfarct en patiënten kwamen niet in aanmerking voor revascularisatie. Patiënten werden gerandomiseerd naar SCS met paresthesie (n=10), subliminale SCS (n=7) en sham (n=8). Na één maand werd de sham groep opnieuw gerandomiseerd, resulterend in twaalf patiënten in de paresthesie groep en twaalf patiënten in de subliminale stimulatie groep. Er wordt geen proefperiode beschreven. De uitkomstmaten zijn: aanvalsfrequentie, pijn, VAS, medicijngebruik, CCS klasse en SAQ. De follow-up duur is drie maanden. De studie zelf werd niet gesponsord, maar onderzoekersbijeenkomsten voor deze studie werden gesponsord door Medtronic.

Zipes 2012

Deze Amerikaanse trial^[107] is een multicenter gerandomiseerde studie (n=68) waarin patiënten geblindeerd waren. Het doel was om de veiligheid en effectiviteit van SCS bij refractaire angina pectoris te onderzoeken. Patiënten werden geïncludeerd als ze geen kandidaat waren voor revascularisatie en CCS klasse 3 of 4 hadden ondanks optimale medische behandeling. Patiënten werden geëxcludeerd (n=3) indien er geen volledige paresthesie werd behaald tijdens de implantatieprocedure. Patiënten werden gerandomiseerd naar SCS High stimulation (ingesteld volgens voorkeur van patiënt binnen door arts gestelde limieten, stimulatie 4 keer per dag 2 uur; gem 66 Hz (SD 24), n=32) of SCS Low stimulation (paresthesie voelbaar, stimulatie 1 minuut per dag; gem 59.5 Hz (SD 21.1), n=36). De uitkomstmaten zijn: aanvalsfrequentie (primaire uitkomstmaat),

⁸⁸ Patiënten zijn geblindeerd

inspanningstest, CCS, pijn en medicatiegebruik. De follow-up duur is zes maanden. De studie is gesponsord door Medtronic, daarnaast zijn de auteurs consultant bij Medtronic.

Eldabe 2016

Deze studie uit het Verenigd Koninkrijk^[108] is een multicenter niet-geblindeerde gerandomiseerde studie (n=27). Het doel van de studie was het onderzoeken van de haalbaarheid van het opzetten van een definitieve multicenter trial over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van het toevoegen van SCS aan de gebruikelijke behandeling bij patiënten met angina pectoris. Patiënten hadden beperkende angina pectoris ondanks optimale behandeling, een CCS classificatie van 3 of 4 en kwamen niet in aanmerking voor revascularisatie. Patiënten werden gerandomiseerd naar SCS (instelling door patiënten, 2 uur 3 keer per dag, n=13) of 'gebruikelijke zorg' (pijneducatie, Transcutane Electro Neuro Stimulatie (TENS), seriële thoracale sympathectomie⁸⁹, medicatie, n=14). Er wordt geen proefperiode beschreven, alleen een 'on-table trial' waarbij >80% paresthesie dekking van het pijngebied behaald moet worden. Eén patiënt viel af na de 'on-table-trial'. De uitkomstmaten zijn: aanvalsfrequentie, inspanningscapaciteit en pijn (deeldomein van SF-36). De primaire uitkomstmaat is HRQoL gemeten met de SAQ. De follow-up duur is zes maanden. De studie is gesponsord door de National Institute of Health Research, twee auteurs hebben consultancy vergoedingen ontvangen van Medtronic, een auteur ontving vergoedingen van Boston Scientific.

Norssell 2000

De ESBY trial^[109] is opgezet als een gerandomiseerde open-label studie en vergeleek de effectiviteit van SCS (n = 53) met CABG (n = 51) bij volwassen patiënten met angina pectoris zonder bewezen prognostisch voordeel van CABG en met een verhoogd risico op chirurgische complicaties. Er wordt geen proefperiode beschreven. De uitkomstmaten waren ischemie (gemeten met holter ECG) en angina symptomen. De follow-up duur was zes maanden. Deze studie werd ondersteund door de Faculteit der Geneeskunde, de Universiteit van Göteborg, de Medische Maatschappij van Göteborg, de Zweedse Heart-Lung Foundation en de Zweedse Medische Onderzoeksraad.

McNab 2006

De SPIRIT trial^[98] is opgezet als een gerandomiseerde open-label studie en vergeleek de effectiviteit van SCS (n = 34) en 'percutane myocard laser revascularisatie' (PMR, n = 34) bij volwassen patiënten met de CCS angina-klasse 3/4 en reversibele perfusiedefecten. Er wordt geen proefperiode beschreven. De primaire uitkomstmaat was de totale trainingstijd twaalf maanden na SCS in vergelijking met PMR. Secundaire uitkomsten waren tijd tot patiënt gerapporteerde angina tijdens inspanningstest, angina-klasse zoals gemeten door de CCS angina-schaal, morbiditeit en mortaliteit, en complicaties van beide behandelingen. Daarnaast werd de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven beoordeeld met behulp de ziektespecifieke Seattle Angina-vragenlijst, de generieke SF-36 vragenlijst en de EuroQoL. De follow-up duur was twaalf maanden. De studie is gesponsord door Medtronic. Medtronic had geen rol in onderzoeksontwerp, gegevensverzameling en interpretatie of in de beslissing om het rapport ter publicatie aan te bieden.

Dyer 2008

Dit artikel^[110] beschrijft de resultaten van dezelfde RCT als McNab 2006 (SPIRIT

⁸⁹ De auteurs geven aan dat thoracale sympathectomie, hoewel gebruikelijk in het Verenigd Koninkrijk, niet wordt aanbevolen in de richtlijnen van de European Society of Cardiology en het American College of Cardiology/American Heart Association.

trial). Deze studie beschrijft de uitkomstmaat kwaliteit van leven met de Seattle Angina-vragenlijst, de generieke SF-36 vragenlijst en de EuroQoL en berekent utiliteitsscores en vergelijkt deze tussen beide behandelingen. Ook de kosten tussen beide behandeling worden vergeleken.

Kenmerken van de studies met betrekking tot uitkomst complicaties

Naast bovengenoemde RCT's betrekken we ook case series bij de beoordeling van de complicaties. We hebben zeven case series geïnccludeerd voor het beoordelen van complicaties; (Andersen (2006)^[99]Andrell (2010)^[100], Augustinsson (1995)^[101], Diedrichs (2005)^[102], Fumero (2007)^[103], Greco (1999)^[104] en Ten Vaarwerk (1999)^[105]). De studies zijn uitgevoerd in Zweden, Duitsland, Italië, het Verenigd Koninkrijk en Nederland. De studies variëren in aantal patiënten van 23 tot 517. Alle studies includeren patiënten met refractaire angina pectoris, in de meeste studies werden als inclusiecriteria genoemd dat patiënten CCS klasse 3 of 4 moesten zijn, dat optimale medische behandeling onvoldoende resultaat oplevert en dat patiënten niet in aanmerking komen voor revascularisatie. De follow-up duur loopt uiteen van twaalf maanden tot vijftien jaar. Twee studies zijn gesponsord door Medtronic, één studie vermeldt dat de auteurs geen vergoedingen hebben ontvangen, in de overige studies wordt hierover niets vermeld.

11.3 Effecten spinal cord stimulation

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 3). De beoordeling van het risico op bias staat in de bijlage 4.

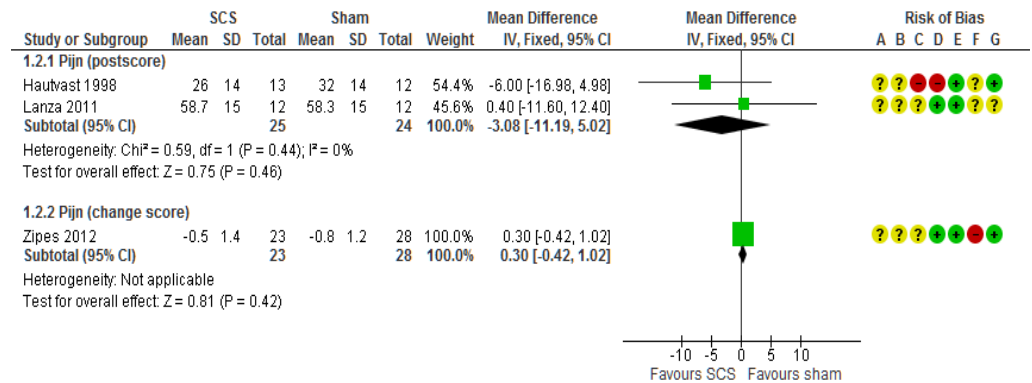
In deze paragraaf geven we per uitkomst de belangrijkste resultaten weer. Waar mogelijk zijn de uitkomsten gepooled.

11.3.1 SCS versus sham/placebo

Cruciale uitkomstmaten

Pijn

SCS verlaagt mogelijk niet of nauwelijks de pijn (VAS 0-100mm) ten opzichte van sham na zes maanden (MD postscore -3.08 [95%BI -11.19 tot 5.02], respectievelijk MD change score 0.30 [95%BI -0.42 tot 1.02]) op de VAS 0-10cm. De kwaliteit van bewijs is laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en indirectheid (tabel 3).



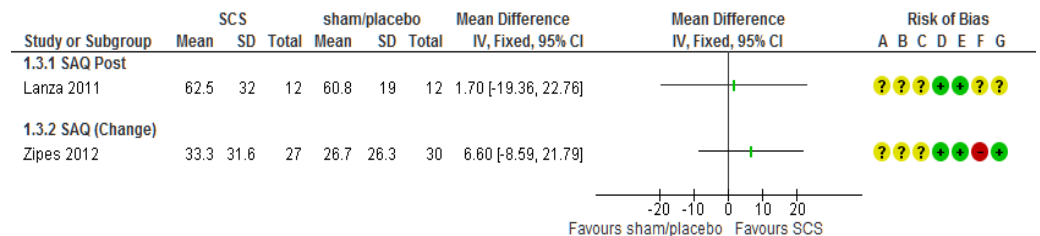
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 2. Pijn na zes maanden gemeten met VAS, postscore en changescore.

Aanvalsfrequentie (SAQ)

Het effect van SCS op de frequentie van angina pectoris aanvallen gemeten met de SAQ (0-100) na zes maanden is zeer onzeker (MD postscore 1.70 [95% BI -19.36 tot 22.76] en MD changescore 6.60 [95%BI -8.59 tot 21.79]). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias), indirectheid en onnauwkeurigheid (tabel 3).

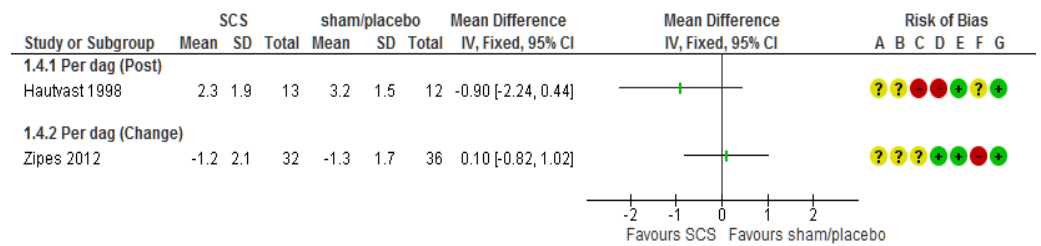


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 3. Frequentie angina pectoris, gemiddelde score na zes maanden.

Aanvalsfrequentie: gemiddeld aantal aanvallen per dag
 SCS verlaagt mogelijk niet of nauwelijks de frequentie van aantal aanvallen per dag na zes maanden (MD postscore -0.90 [95% BI -2.24 tot 0.44]). De kwaliteit van bewijs van de postscore is laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en indirectheid. Het effect van SCS op de frequentie van aantal aanvallen per dag na zes maanden is zeer onzeker (MD changescore 0.10 [95%BI -0.82 tot 1.02]). De aanvalsfrequentie op baseline was 4.3 in de SCS groep en 2.9 in de controlegroep. De kwaliteit van bewijs van de changescore is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias), indirectheid en onnauwkeurigheid (tabel 3).

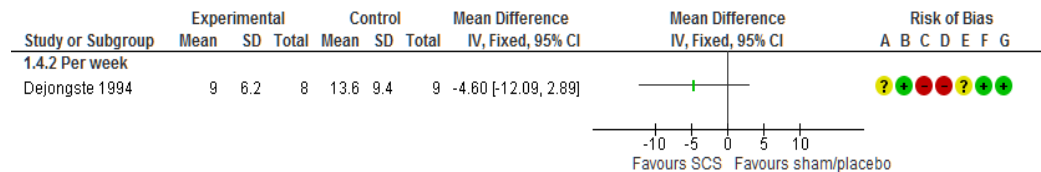
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 4. Frequentie angina pectoris, gemiddeld aantal aanvallen per dag na zes maanden.

Aanvalsfrequentie: gemiddeld aantal aanvallen per week

SCS verlaagt mogelijk de frequentie van aantal aanvallen per week (MD -4.60 [95% BI -12.09 tot 2.89]). De kwaliteit van bewijs is laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias) en indirectheid (tabel 3).

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 5. Frequentie angina pectoris, gemiddeld aantal aanvallen per week na zes maanden.

Complicaties

In de interventiegroepen (n=65) van de RCT's kwamen de volgende complicaties/bijwerkingen voor: verschuiving leads (n=2, 3,1%), paroxysmale atriumfibrillatie (n=1, 1,5%), overlijden (n=4, 6,2%, overlijden niet gerelateerd aan SCS), major adverse cardiovascular event (n=4, 6,2% (8 events)), niet fataal myocardinfarct (n=4, 6,2% (5 events)) en alsnog revascularisatie (n=1, 1,5%). In de controlegroep kwamen de volgende complicaties/bijwerkingen voor bij 69 patiënten: major adverse cardiovascular event (n=5, 7,7%) (7 events)), overlijden (n=2, 3,1%), niet fataal myocardinfarct (n=3, 4,6%), revascularisatie (n=2, 3,1%). In twee studies werden in beide groepen geen complicaties of bijwerkingen vermeld. De kwaliteit van bewijs is laag (tabel 3).

We includeren bij de uitkomstmaat complicaties daarnaast zeven case series met in totaal 1161 patiënten. In de case series werden veel verschillende complicaties vermeld. Er zijn 117/660 (17,7%) patiënten overleden^[100, 104, 105]. 66/637 (10,4%)

patiënten kregen een myocardinfarct^[100, 105]. 6/320 (1,9%) patiënten kregen een infectie^[101, 103]. Bij 17/351 (4,8%) patiënten was er sprake van draadbreek of verschuiving^[101-103]. Bij 49/271 (18,1%) patiënten is het implantaat verwijderd^[99, 100]. Er waren 213/516 (44,8%) ziekenhuisopnames^[105]. Er waren 17/93 (18,3%) heroperaties vanwege een lege batterij^[103, 104], en één (4,4%) vanwege een hematoom^[104]. Daarnaast kwam bij 1 patiënt een hematoom voor (n=1, 1,4%). Bij 5 patiënten werd (alsnog) een interventie uitgevoerd (PCI bij n=4, 3,3%, EECF bij n=1, 0,8%)^[100, 103].

In hoeverre er sprake is van ernstige complicaties als gevolg van de SCS is niet met zekerheid te zeggen, aangezien ernstige complicaties (zoals myocardinfarct) ook gevolg kunnen zijn van het onderliggend hart-vaatliden, ook blijkt dat in een aantal studies patiënten overleden aan andere ziekten die geen verband hielden met hart-vaatliden.

Belangrijke uitkomstmaten

Inspanningstest: inspanningsduur

Inspanningsduur in seconden was langer (MD 109,88 seconden [95%BI 31.74 tot 188.01]) in de SCS groep op basis van post scores. Het verschil in changes scores was MD 17 seconden [95%BI -37.34 tot 71.34], ten gunste van de SCS groep.

Inspanningstest: tijd tot optreden angina pectoris

De tijd tot het optreden van een angina pectoris aanval was langer in de SCS groep (MD 127.98 seconden [95%BI 65.06 tot 190.89]) op basis van post scores. Het verschil in change scores was MD 22 seconden [95%BI -36.95 tot 80.95], ten gunste van de SCS groep.

Tabel 3: GRADE tabel SCS versus sham voor angina pectoris

Literatuur: 1. Hautvast 1998; 2. De Jongste 1994; 3. Lanza 2011; 4. Zipes 2012.

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS	sham/placebo	Relatief (95% BI)	Abso-luut (95% BI)		
Pijn - VAS (0-100), follow-up 6 maanden (postscore)												
1, 3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	25	24	-	MD 3.08 lager (11.19 lager tot 5.02 hoger)	⊕⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAL
Pijn - VAS (0-10), follow-up 6 maanden (change score)												
4	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	23	28	-	MD 0.3 hoger (0.42 lager tot 1.02 hoger)	⊕⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAL

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS	sham/placebo	Relatief (95% BI)	Abso-luut (95% BI)		
Angina frequentie – SAQ (0-100), follow-up 6 maanden (post score) ^a												
3	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^{c1}	niet gevonden	12	12	-	MD 1.7 hoger (19.36 lager tot 22.76 hoger)	⊕ ○ ○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAL
Angina frequentie – SAQ (0-100), follow-up 6 maanden (change score) ^a												
4	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^{c2}	niet gevonden	27	30	-	MD 6.6 hoger (8.59 lager tot 21.79 hoger)	⊕ ○ ○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAL
Angina frequentie – Aanvallen per dag, follow-up 6 maanden (post score)												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	13	12	-	MD 0.9 lager (2.24 lager tot 0.44 hoger)	⊕⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAL
Angina frequentie - Aanvallen per dag, follow-up 6 maanden (change score)												
4	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^{c3}	niet gevonden	32	36	-	MD 0.1 hoger (0.82 lager tot 1.02 hoger)	⊕ ○ ○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAL
Angina frequentie - Aanvallen per week, follow-up 6 maanden												
2	gerandomiseerde trial	ernstig ^d	niet ernstig	ernstig ^e	niet ernstig	niet gevonden	8	9	-	MD 4.6 lager (12.09 lager tot 2.89 hoger)	⊕⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAL
Complicaties en bijwerkingen, follow-up 6 maanden												

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS	sham/placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
1,2,3,4	gerandomiseerde trials	Ernstig ^f	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	In de interventiegroep (n=65) kwamen de volgende complicaties/bijwerkingen voor: Verschuiving leads (n=2), paroxysmal atrial fibrillation (n=1), overlijden (n=4, Overlijden niet gerelateerd aan SCS). Major adverse cardiovascular event (n=4, 8 events), Niet fataal myocardinfarct (n=4, 5 events), Revascularisatie (n=1) In de controlegroep (n=69) kwamen de volgende complicaties/bijwerkingen voor: Major adverse cardiovascular event (n=5, 7 events), Overlijden (n=2), Niet fataal myocardinfarct (n=3), Revascularisatie (n=2) In 2 studies kwamen in beide groepen geen complicaties of bijwerkingen voor.		⊕⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAL		
Complicaties (follow up: range 6 maanden tot 10 jaar)												
7	Case series	ernstig ^x	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Overleden: 117/660 (17.73%), myocardinfarct: 66/637 (10.36%), Infectie: 6/320 (1.88%, draadbreek of verschuiving: 17/351 (4.84%), implantaat verwijderd: 49/271 (18.08%), Ziekenhuisopnames: 213/516 (44.77%), heroperaties vanwege lege batterij: 17/93 (18.28%), heroperatie vanwege hematoom: 1 (4.35 %), PCI: 4 (3.31 %), EECF: 1 (0.83 %), Hematoom (n=1, 1.4%)		⊕ ○ ○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAL		

BI: Betrouwbaarheidsinterval; MD: Mean difference

a. Randomisatiemethode en allocation concealment niet beschreven, patiënt niet geblindeerd en vult zelf vragenlijsten in.

b. PICOT hanteert minimaal 1 jaar follow-up. Het effect op pijn, aanvalsfrequentie en complicaties wordt beoordeeld na zes maanden stimulatie. Dat is niet representatief voor na 1 jaar.

c. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is niet klinisch relevant, echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook klinisch relevante waarden.

c1. SMD 0.06 [95%BI -0.74 tot 0.86]

c2. SMD 0.23 [95%BI -0.30 tot 0.75]

c3. SMD 0.05 [95%BI -0.42 tot 0.53]

d. Randomisatiemethode niet beschreven, patiënt niet geblindeerd en vult zelf vragenlijsten in.

e. PICOT hanteert minimaal 1 jaar follow-up. Het effect op aanvalsfrequentie wordt beoordeeld na zes weken stimulatie. Dat is niet representatief voor na 1 jaar

f. Randomisatiemethode en allocation concealment niet beschreven

g. Omdat de kwaliteit van bewijs bij deze uitkomstmaat zeer laag is hebben we ook gekeken naar observationele studies. We hebben ons hierbij beperkt tot prospectieve studies van voldoende kwaliteit (zie bijlage 4). Alleen de studie Andrell 2010 voldeed hieraan. In deze studie was de baselinescore 25.1 (SD 17.52), na 1 jaar was dit 44.2 (SD 25.65). Dit is een verbetering van 19.1. Op basis van de RCT's is het effect op angina frequentie (SAQ) zeer onzeker. De studie van Andrell 2010 is een éénarmige studie waarin onnauwkeurigheid niet is uit te sluiten; de SD's op baseline en na 1 jaar overlappen elkaar. Daarmee komt de kwaliteit van bewijs op deze uitkomstmaat uit op zeer laag. Het effect op deze uitkomstmaat is onzeker.

11.3.2

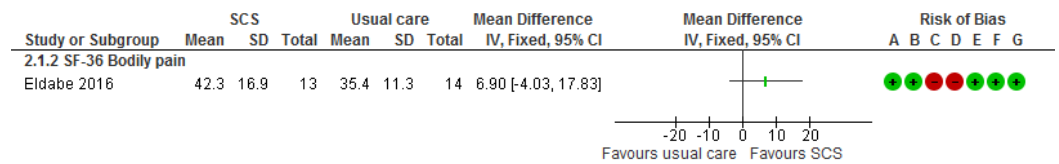
Spinal cord stimulation versus usual care

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 4). De beoordeling van het risico op bias staat in de bijlage 4.

Cruciale uitkomstmaten

Pijn (SF-36 Bodily pain)

Het effect van SCS op SF-36 pijn (0-100) na zes maanden is zeer onzeker. Wanneer we SCS vergelijken met usual care zien we een gemiddelde afname in pijn van 6.90 punten [95% BI -4.03 tot 17.83]. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias), indirectheid en onnauwkeurigheid (tabel 4).

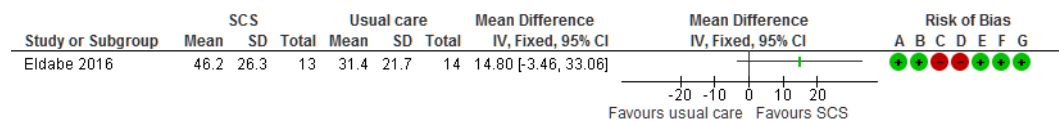
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 6. Pijn gemeten met de SF-36 bodily pain score na zes maanden. Een hogere score wijst op een betere gezondheid.

Aanvalsfrequentie (SAQ)

Het effect van SCS op angina frequentie bepaalt met de SAQ (0-100) is zeer onzeker. Wanneer we SCS vergelijken met usual care zien we na zes maanden een gemiddelde afname van de SAQ score van 14.80 punten [95% BI -3.46 tot 33.06]. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias), indirectheid en onnauwkeurigheid (tabel 4).

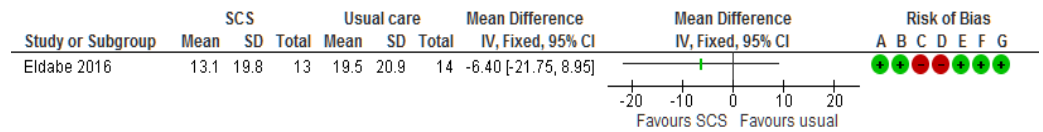
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 7. Frequentie van de angina pectoris aanvallen na zes maanden. Een hogere score wijst op een betere gezondheid.

Aanvalsfrequentie per week

Het effect van SCS op angina frequentie is zeer onzeker. Wanneer we SCS vergelijken met usual care zien we een gemiddeld afname van 6.40 aanvallen per week [95% BI -21.75 tot 8.95]. De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias), indirectheid en onnauwkeurigheid (tabel 4).

**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 8. Frequentie van de angina pectoris aanvallen per week na zes maanden

Complicaties

In de SCS groep kwamen de volgende complicaties voor: overlijden (n=2, cardiogene shock en hartstilstand, niet gerelateerd aan SCS), oppervlakkige infectie (n=2), pijn bij implantaat (n=1), inadequate paresthesie dekking (n=1). Bij usual care kwamen ook verschillende complicaties voor: hoofdpijn (n=3), diplopie (n=1), duizeligheid (n=1). Ziekenhuisopname kwam voor in beide groepen (n=12, 6 SCS en 6 usual care, waarvan vijf niet gerelateerd aan behandeling). De kwaliteit van bewijs is zeer laag (tabel 4).

Belangrijke uitkomstmaten SCS versus usual care

6 MWT

De 6 MWT is groter in de SCS groep dan in de usual care groep na zes maanden (MD 51 meter [95%BI -20.53 tot 122.53]).

Tabel 4:GRADE tabel SCS versus usual care voor angina pectoris

Literatuur: Eldabe 2016.

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS	Usual care	Relatief (95% CI)	Absoloot (95% CI)		
Pijn - SF-36 Bodily pain (0-100), follow-up 6 maanden												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	13	14	-	MD 6.9 hoger (4.03 lager tot 17.83 hoger)	⊕○○ ○○○ ZEER LAAG	CRUCIAL
Angina Frequentie (SAQ) (0-100), follow-up 6 maanden												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	13	14	-	MD 14.8 hoger (3.46 lager tot 33.06 hoger)	⊕○○ ○○○ ZEER LAAG	CRUCIAL

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS	Usual care	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Angina frequentie (per week), follow-up 6 maanden												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^d	niet gevonden	13	14	-	MD 6.4 lager (21.75 lager tot 8.95 hoger)	⊕○○ ○○○ ZEER LAAG	CRUCIAL
Complicaties/Bijwerkingen, follow-up 6 maanden												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig ^e	niet gevonden	Ziekenhuisopname (n=12, 6 SCS en 6 UC. Waarvan 5 niet gerelateerd aan behandeling) SCS (n=13): Overleden (n=2, cardiogenic shock en hartsilstand. Niet gerelateerd aan SCS) oppervlakkige infectie (n=2), pijn bij implantaat (n=1), inadequate paresthesie dekking (n=1). UC (n=14): hoofdpijn (n=3), diplopie (n=1), duizeligheid (n=1).			⊕○○ ○○○ ZEER LAAG	CRUCIAL	

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

a. Patiënt is niet geblindeerd en vult zelf vragenlijsten in

b. PICOT hanteert minimaal 1 jaar follow-up. Het effect op pijn, aanvalsfrequentie en complicaties wordt beoordeeld na zes maanden stimulatie. Dat is niet representatief voor na 1 jaar

c. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is niet klinisch relevant echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook klinisch relevante waarden. (SMD 0.47 [95%BI -0.30 tot 1.24])

d. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is niet klinisch relevant echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook klinisch relevante waarden (SMD -0.30 [95%BI -1.06 tot 0.46])

e. Kleine studie (n=27); bij een paar patiënten meer of minder kan het effect anders uitvallen

11.3.3

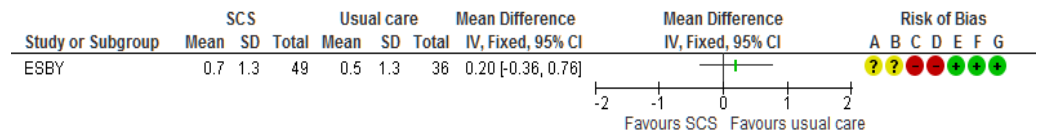
Spinal cord stimulation versus CABG

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 5). De beoordeling van het risico op bias staat in de bijlage 4.

Cruciale uitkomstmaten

Angina pectoris aanvallen per 24 uur

Het effect van SCS op aantal angina pectoris aanvallen per 24 uur is zeer onzeker (MD 0.20 [95% BI -0.36 tot 0.76]). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias), indirectheid en onnauwkeurigheid (tabel 5).



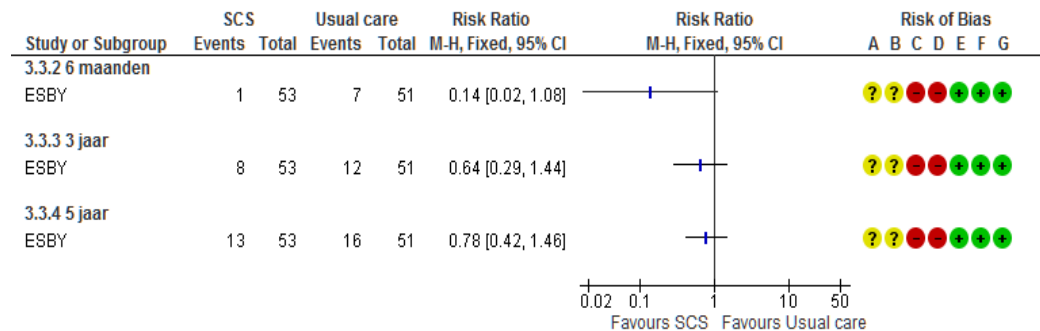
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 9. Angina pectoris aanvallen per 24 uur na zes maanden

Complicaties (overlijden)

Zes maanden na randomisatie waren één patiënt in de SCS groep en zeven patiënten in de CABG groep overleden. Drie patiënten in de CABG groep overleden voor de procedure (RR 0.14 [0.02 tot 1.08]). Drie jaar na randomisatie waren 45 van de 53 patiënten (84.9%) nog in leven in de SCS groep en 39 van de 51 (76.5%) in de CABG groep (RR 0.64 [0.29 tot 1.44]). Na 5 jaar was dit: SCS: 40 van de 53 patiënten (75.5%), CABG: 35 van de 51 (68.6%) (RR 0.78 [0.42 tot 1.46]) (ESBY publicatie Ekre 2002). De kwaliteit van bewijs is laag (tabel 5).



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 10. Complicaties (overlijden na zes maanden, drie jaar en vijf jaar)

Complicaties

Bij 57 patiënten is een SCS systeem geïmplant. Één patiënt kreeg een subcutane infectie, het systeem is bij deze patiënt verwijderd. Er zijn drie patiënten opnieuw geopereerd om electrodes te vervangen vanwege draadbreuk. In de 5 jaar na de interventie zijn 17 generators vervangen (ESBY publicatie Andrell 2003⁹⁰). De kwaliteit van bewijs is zeer laag.

Tabel 5: GRADE tabel SCS versus CABG voor angina pectoris

⁹⁰ In de publicatie Ekre 2002⁽¹¹¹⁾ worden resultaten van 53 patiënten gerapporteerd, in de publicatie Andrell 2003⁽⁹⁷⁾ worden de resultaten van 57 patiënten gerapporteerd

Literatuur: ESBY trial (1. Ekre 2002, 2. Andrell 2003)*

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Studies	Studie opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS	CABG	Relatief (95% CI)	Absoloot (95% CI)		
Angina frequentie (24 uur), follow-up 6 maanden												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	49	36	-	MD 0.2 hoger (0.36 lager tot 0.76 hoger)	⊕○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
complicaties (overlijden) - follow-up 6 maanden												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	1/53 (1.9 %)	7/51 (13.7 %)	RR 0.14 (0.02 tot 1.08)	12 minder per 100 (van 1 meer tot 13 minder)	⊕⊕ ○ LAAG	CRUCIAAL
complicaties (overlijden) - follow-up 3 jaar												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	8/53 (15.1 %)	12/51 (23.5 %)	RR 0.64 (0.29 tot 1.44)	8 minder per 100 (van 10 meer tot 17 minder)	⊕⊕ ○ LAAG	CRUCIAAL
complicaties (overlijden) - follow-up 5 jaar												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	13/53 (24.5 %)	16/51 (31.4 %)	RR 0.78 (0.42 tot 1.46)	7 minder per 100 (van 14 meer tot 18 minder)	⊕⊕ ○ LAAG	CRUCIAAL
Complicaties (follow-up 5 jaar)												
2	Observationeel (RCT, complicaties alleen gerapporteerd in SCS groep)	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Bij 57 patiënten is een SCS systeem geïmplanteerd. Één patiënt kreeg een subcutane infectie, het systeem is bij deze patiënt verwijderd. Er zijn drie patiënten opnieuw geopereerd om elektrodes te vervangen vanwege draadbreek. In de 5 jaar na de interventie zijn 17 generators vervangen.				⊕○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

a. Randomisatieprocedure niet beschreven, onduidelijk of er sprake was van allocation concealment, patiënt is niet geblindeerd en vult zelf vragenlijsten in.

b. De onderzoekspopulatie bestaat uit patiënten die naar verwachting geen baat hebben bij CABG en een verhoogd risico op complicaties hebben. Deze populatie komt niet overeen met de P uit de PICOT en de resultaten zijn waarschijnlijk niet generaliseerbaar naar deze populatie.

c. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is niet klinisch relevant. Het betrouwbaarheidsinterval omvat klinisch relevante en niet klinisch relevante waarden. (SMD 0.15 [95%BI -0.28 tot 0.58])

d. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is niet klinisch relevant echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook klinisch relevante waarden.

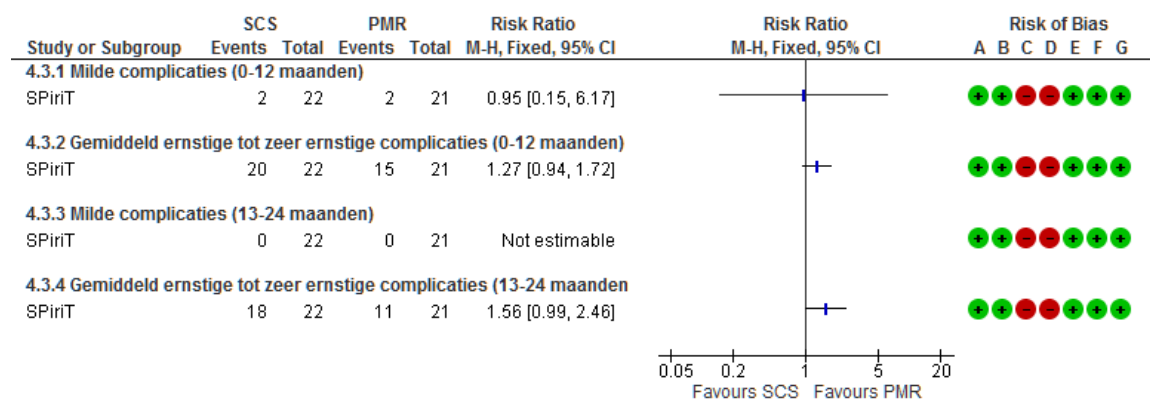
11.3.4 Cruciale uitkomstmaten SCS vs. PMR

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence van SCS worden samengevat in onderstaande GRADE Evidence tabel (tabel 6). De beoordeling van het risico op bias staat in de bijlage 4.

11.3.4.1 Complicaties

In de periode van 0-12 maanden deden zich in de SCS groep (n=22) complicaties voor in de volgende gradaties (indeling in ernst door de auteurs): 2 mild (n=2, 9%), 5 matig (n=5, 23%), 38 ernstige (n=15, 68%). In de PMR groep (n=21) was dit: 2 mild (n=2, 10%), 28 ernstige (n=15, 71%).

In de periode 13-24 maanden deden zich in de SCS groep 24 ernstige complicaties voor (n=18, 82%). In de PMR groep deden zich 3 matig (n=2, 10%) en 26 ernstige complicaties voor (n=11, 52%). De kwaliteit van bewijs is laag vanwege een risico op bias en onnauwkeurigheid (tabel 6).



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figuur 11. Complicaties 0-12 maanden en 13-24 maanden

11.3.5 Belangrijke uitkomstmaten SCS vs. PMR

11.3.5.1 Inspanningsduur

Het effect van SCS op exercise time is zeer onzeker (MD -0.66 [95% BI -2.94 tot 1.62]). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias), indirectheid en onnauwkeurigheid (tabel 6).

11.3.5.2 Tijd tot het optreden van angina

Het effect van SCS op time to angina is zeer onzeker (MD 0.12 [95% BI -2.87 tot 3.11]). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek (risk of bias), indirectheid en onnauwkeurigheid (tabel 6).

Tabel 6: GRADE tabel: SCS versus PMR voor Angina Pectoris
Literatuur: SPIRiT trial

Kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	SCS	PMR	Relatief (95% CI)	Absoloot (95% CI)		
Complicaties - Milde complicaties (0-12 maanden)												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	2/22 (9.1%)	2/21 (9.5%)	RR 0.95 (0.15 tot 6.17)	0 minder per 100 (van 8 minder tot 49 meer)	⊕ ⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAL
Complicaties - Gemiddeld ernstige tot zeer ernstige complicaties (0-12 maanden)												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	20/22 (90.9%)	15/21 (71.4%)	RR 1.27 (0.94 tot 1.72)	19 meer per 100 (van 4 minder tot 51 meer)	⊕ ⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAL
Complicaties - Milde complicaties (13-24 maanden)												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	Niet ernstig	niet gevonden	0/22 (0.0%)	0/21 (0.0%)	Niet te berekenen			CRUCIAL
Complicaties - Gemiddeld ernstige tot zeer ernstige complicaties (13-24 maanden)												
1	gerandomiseerde trial	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	18/22 (81.8%)	11/21 (52.4%)	RR 1.56 (0.99 tot 2.46)	29 meer per 100 (van 1 minder tot 76 meer)	⊕ ⊕ ○ ○ LAAG	CRUCIAL

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

a. Behandelaren zijn niet geblindeerd en beoordelen de complicaties

b. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook niet klinisch relevante waarden.

11.4 Standpunten, richtlijnen en lopende studies

De gevonden standpunten, richtlijnen en lopende studies zijn weergegeven in bijlage 2 en 4.

Standpunten van buitenlandse organisaties

De Amerikaanse zorgverzekeraars CIGNA en Aetna beschouwen SCS als medisch noodzakelijk voor patiënten met refractaire angina pectoris. De Amerikaanse zorgverzekeraar BlueCross BlueShield beschouwt de behandeling met SCS bij AP als experimenteel en vergoedt SCS bij deze indicatie niet. Volgens het Belgische federale kenniscentrum KCE kan SCS bij AP overwogen worden, waarbij geldt dat SCS alleen als laatste optie toegepast moet worden bij geselecteerde patiënten met AP, bij wie een stapsgewijze, geïntegreerde en multidisciplinaire aanpak geen effect had. Patiënten komen pas in aanmerking voor SCS na zorgvuldige beoordeling door een multidisciplinair team en implantatie vindt alleen plaats na een positieve proefstimulatie. De behandeling dient plaats te vinden in gespecialiseerde centra.

Nederlandse en buitenlandse richtlijnen

Een Nederlands(talig)e richtlijn over de behandeling van stabiele angina pectoris is niet gevonden; de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) verwijst naar de richtlijn van de European Society of Cardiology (2013).^[28] In deze richtlijn wordt neurostimulatie (op basis van één studie) tezamen met andere behandelingen genoemd als mogelijk te overwegen behandeling bij patiënten met refractaire angina pectoris. Deze kan symptomen en kwaliteit van leven verbeteren, maar overtuigend bewijs over afname van ischemie en verminderen mortaliteit ontbreekt. In het hoofdstuk over chronische refractaire angina pectoris in de 'Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding' (2018) van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie Sectie Pijn- en Palliatieve geneeskunde (NVA) en Vlaamse Anesthesiologische Vereniging voor Pijnbestrijding (VAVP) wordt aangegeven dat SCS toegepast zou kunnen worden bij refractaire angina pectoris. In de richtlijnen van de Engelse NICE en andere buitenlandse richtlijnen wordt angina pectoris niet genoemd bij de indicaties waarvoor SCS aanbevolen wordt.

Lopende klinische studies

Er zijn geen lopende studies naar SCS gevonden bij deze indicatie.

11.5 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

11.5.1 Bespreking relevante aspecten

11.5.1.1 Claim en positionering

De standaardbehandeling voor patiënten met stabiele angina pectoris klachten (NYHA of CCS klasse 3 of hoger) is medicamenteus. Daarnaast zijn revascularisatiebehandelingen mogelijk. Angina pectoris (AP) wordt refractair genoemd als de klachten niet verholpen kunnen worden door optimale medicamenteuze behandeling of revascularisatie en patiënten frequente (ten minste vijf maal per week) angina pectoris aanvallen hebben. De claim is dat SCS bij patiënten met refractaire angina pectoris zou leiden tot minder angineuze pijn (pijn c.q. zeer onaangenaam en belemmerend precordiaal gevoel) en minder angina-aanvallen.

11.5.1.2 Werkingsmechanisme

Hiervoor verwijzen wij naar paragraaf 3.4.1.

11.5.1.3 Passend onderzoek en effecten SCS

Voor het aantonen van de effectiviteit is een goed uitgevoerde randomized controlled trial (RCT) vereist. Gezien het feit dat de cruciale uitkomsten (pijn en

aanvalsfrequentie) subjectief zijn, is blinding van belang. Een shamgecontroleerde studie is daarom de meest optimale vergelijking. Voor het beoordelen van complicaties worden naast RCT's ook case series meegenomen.

Er zijn vier RCT's geïnccludeerd waarin SCS vergeleken wordt met sham. Deze laten zien dat er geen klinisch relevant verschil is tussen SCS en shambehandeling op de uitkomstmaat pijn na 6 maanden. De kwaliteit van bewijs is laag. Evenmin laten deze studies zien dat de frequentie van angina pectoris-aanvallen afneemt. De kwaliteit van bewijs voor deze uitkomstmaat is laag tot zeer laag. In 2 studies traden geen complicaties op. In één studie werden alleen complicaties bij SCS gerapporteerd (37,5%). In een andere studie traden in beide onderzochte groepen bij 15,6% van de patiënten complicaties op. Er traden in deze studie ook 'major adverse cardiac events' (MACE) op waarvan niet met zekerheid te zeggen is in hoeverre dit gerelateerd is aan de behandelingen. MACE kwamen in de SCS groep bij 12,5% van de patiënten voor, in de sham groep was dit 13,9%. In beide groepen zijn twee patiënten overleden. De kwaliteit van bewijs bij de uitkomstmaat complicaties is laag.

Voor de vergelijking van SCS met usual care (medicatie) is één RCT geïnccludeerd. Deze studie laat zien dat er geen verschil is in afname van pijn en afname van angina-aanvallen tussen beide behandelingen. De kwaliteit van bewijs is zeer laag. In de SCS groep trad bij 30,8% complicaties op, in de usual care groep had 35,7% last van bijwerkingen van de medicatie. Twee patiënten in de SCS groep zijn overleden, dit was volgens de auteurs niet gerelateerd aan de behandeling. De kwaliteit van bewijs is zeer laag bij de uitkomstmaat complicaties.

Voor de vergelijking van SCS met Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) is één RCT geïnccludeerd. Deze studie laat zien dat er geen verschil is in afname van angina-aanvallen. De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Na 6 maanden was 1,9% van de patiënten in de SCS groep overleden, in de CABG groep was dit 13,7%. Na 3 jaar was dit respectievelijk 15,1% en 23,5%, en na 5 jaar 24,5% en 31,4%. Bij 29,8 % van de patiënten was het SCS implantaat na 5 jaar verwijderd. De kwaliteit van bewijs bij deze uitkomstmaat is laag.

Voor de vergelijking met percutane myocard laser revascularisatie is één RCT geïnccludeerd. Hierin is alleen de uitkomstmaat complicaties gerapporteerd. In beide groepen kwamen ernstige complicaties vaak voor. Milde complicaties (0-12 maanden) kwamen in de SCS bij 9,1% van de patiënten voor, in de PMR groep was dit 9,5%. Gemiddeld tot zeer ernstige complicaties in de periode 0-12 maanden kwamen voor bij respectievelijk 90,9 en 71,4% van de patiënten. In de periode 13-24 maanden was dit 81,8% en 52,4%. De kwaliteit van bewijs is middelmatig.

Complicaties zijn ook beschreven in 7 case series en komen veel voor (2,5%- 35,7 %). In deze percentages zijn myocardinfarcten (7,4% - 11,0%, gerapporteerd in twee case series) niet meegenomen, evenals overlijden (5,8% - 30,7%, gerapporteerd in twee case series). Van de complicaties is onduidelijk in hoeverre deze (mede) gevolg zijn van SCS implantatie. De kwaliteit van bewijs is zeer laag.

11.5.1.4 Richtlijnen en standpunten

Een Nederlands(talig)e richtlijn voor de behandeling van stabiele angina pectoris is niet gevonden; de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) verwijst naar de richtlijn van de European Society of Cardiology (2013). In deze richtlijn wordt neurostimulatie (op basis van één studie) tezamen met andere behandelingen genoemd als mogelijk te overwegen behandeling bij patiënten met refractaire angina pectoris. Deze kan symptomen en kwaliteit van leven verbeteren, waarbij

overtuigend bewijs over afname van ischemie en verminderen van mortaliteit ontbreekt. In het hoofdstuk over chronische refractaire angina pectoris in de 'Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding' (2018) van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie Sectie Pijn- en Palliatieve geneeskunde (NVA) en Vlaamse Anesthesiologische Vereniging voor Pijnbestrijding (VAVP) wordt aangegeven dat SCS toegepast zou kunnen worden bij refractaire angina pectoris. In de richtlijnen van de Engelse NICE en andere buitenlandse richtlijnen wordt angina pectoris niet genoemd bij de indicaties waarvoor SCS aanbevolen wordt. Volgens het Belgische federale kenniscentrum KCE kan SCS bij AP overwogen worden, mits toegepast als laatste optie bij geselecteerde patiënten met AP. De standpunten van Amerikaanse zorgverzekeraars lopen uiteen, sommige beschouwen SCS als medisch noodzakelijk voor patiënten met AP, anderen beschouwen SCS bij deze indicatie als een experimentele behandeling. Er zijn geen lopende studies naar SCS gevonden bij deze indicatie.

11.5.1.5 Afweging relevante aspecten

Om van meerwaarde voor de patiënt te kunnen spreken is het van belang dat de patiënt minder pijn en angina aanvallen heeft na behandeling met SCS vergeleken met de controlebehandeling(en).

Uit de studies komt niet naar voren dat SCS leidt tot een voor de patiënt relevante vermindering van pijn en angina aanvallen in vergelijking met shambehandeling, usual care, CABG of PMR. In vergelijking met usual care is het effect op pijn nog meer onzeker. Over het optreden van complicaties wordt een wisselend beeld gezien tussen de studies, maar ondanks deze onzekerheid vinden we dit een zwaarwegend punt. Er is namelijk niet uitgesloten dat ernstige complicaties kunnen voorkomen. Het inzetten van de behandeling is daarom alleen gerechtvaardigd als vaststaat dat er relevante positieve effecten zijn op pijn en op de frequentie van angina-aanvallen. Dit is niet het geval.

Bovenstaande is in lijn met de constatering dat uit de relevante richtlijnen en standpunten niet blijkt dat er sprake is van een - breed internationaal gedragen - positieve aanbeveling voor de toepassing van SCS bij AP.

11.5.2 *Conclusie*

Wij concluderen op basis hiervan dat spinal cord stimulation niet beschouwd kan worden als effectieve behandeling bij angina pectoris. Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is deze behandeling bij de genoemde indicatie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

12 Beoordelingsproces en standpunt

12.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met het onderwerp hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd, te weten:

Beroeps-, wetenschappelijke verenigingen:

- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV)
- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA)
- Nederlandse Vereniging voor Vaatchirurgie (NVvV)
- Dutch Spine Society (DSS)
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)
- Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)

Specifieke organisaties voor neuromodulatie c.q. pijn:

- Pijn Alliantie in Nederland (PAiN)
- Vereniging voor Neuromodulatie Nederland (VvNN)
- Stichting Landelijk Kwaliteitssysteem Neuromodulatie (SLKN)

Patiëntenverenigingen:

- Patiënten Vereniging voor Neuromodulatie (PVvN)
- Patiëntenfederatie Nederland
- Samenwerkingsverband Pijnpatiënten naar 1 Stem⁹¹

Zorgverzekeraars:

Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

12.1.1 Voortraject

Het Zorginstituut heeft twee bijeenkomsten georganiseerd voor bovengenoemde partijen. Op 12 maart 2018 hebben we een bijeenkomst georganiseerd met het doel partijen te informeren over de start van de duiding van neuromodulatie en de beoordelingssystematiek van het Zorginstituut. Vervolgens zijn schriftelijk concept-PICOTs voorgelegd aan partijen, waarna de definitieve PICOTs door het Zorginstituut zijn opgesteld. Deze PICOTs zijn de basis geweest voor het opstellen van de systematische reviews die als basis dienen voor het formuleren van de standpunten. Op 12 maart 2019 hebben een vervolgbijeenkomst georganiseerd met het doel om de systematische reviews en de GRADE beoordeling te bespreken. In de eerste tabel in bijlage 5 hebben wij alle verkregen input weergegeven en voorzien van onze reactie.

⁹¹ Via deze patiëntenorganisaties zijn de patiëntenverenigingen Reumazorg Nederland, Patiëntenvereniging CRPS, Diabetes Vereniging Nederland en Nederlandse Vereniging voor Rugpatiënten 'De Wervelkolom' betrokken.

12.1.2 *Schriftelijke consultatie conceptstandpunt*

Op 4 april 2019 hebben wij het conceptstandpunt ter consultatie verstuurd naar de in paragraaf 12.1 genoemde partijen.

Een overzicht van het van partijen ontvangen commentaar is opgenomen in de tweede tabel in bijlage 5. Daarin hebben wij ook onze reactie op dit commentaar opgenomen. Korthedshalve verwijzen wij naar deze bijlage.

Voor een aantal punten, waarover het Zorginstituut met ZN, NVA en de patiëntenvereniging (PVVN) op 9 juli 2019 vooraf overleg heeft gevoerd, is half september 2019 een extra consultieronde gehouden.⁹² Alle partijen zijn hierover vooraf geïnformeerd, waarbij ook is aangegeven dat daar een beperktere termijn van drie weken voor wordt aangehouden. Een overzicht van de van partijen ontvangen reacties hebben wij opgenomen in een derde tabel in bijlage 5. Daarin hebben wij ook ons commentaar op de ontvangen reacties hebben weergegeven. Korthedshalve verwijzen wij naar deze bijlage.

12.1.3 *Kwaliteitssysteem neuromodulatie*

Tijdens het beoordelingsproces hebben wij op verschillende tijdstippen overleg gevoerd met de NVA over de gewenste duidelijkheid over en 'herstart' van het Kwaliteitssysteem neuromodulatie.⁹³ Uitgebreide informatie hierover is terug te vinden in paragraaf 3.2.

12.2 **Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)**

Aan de WAR is op 3 juni 2019 een conceptversie van het standpunt ter advisering voorgelegd. Daarin was een deel van de van partijen verkregen opmerkingen naar aanleiding van de eerste consultatieronde bij partijen, al verwerkt. Een aantal andere opmerkingen van partijen is besproken met de WAR. Deze heeft naar aanleiding daarvan geadviseerd het standpunt aan te passen en wel als volgt:

- SCS wordt positief bij FNSS met radiculaire armpijn door compressie van de wortel. De overwegingen van de WAR zijn als volgt. Bij compressie van de cervicale wortel (radiculaire pijn) waarbij sprake is van uitstralende pijn in de arm, is de pathofysiologie van de pijn dezelfde als die van de radiculaire pijn bij FBSS. In dat geval kan SCS, indien myelumschade is uitgesloten, bij FNSS een behandeloptie zijn als de patiënt voldoet aan overige indicatievoorwaarden voor SCS. Of er sprake is van compressie van myelum dan wel cervicale wortelcompressie is op basis van onderzoek bij de patiënt goed vast te stellen. Daarnaast doet FNSS met radiculaire pijn zich weinig voor (aangezien cervicale operaties minder vaak voorkomen dan bij de lumbale wervelkolom), hetgeen een belemmering vormt voor effectiviteitsonderzoek middels een RCT. Daarom adviseert de WAR voor gelijkstellen van SCS bij FNSS aan FBSS en dat er dus geen splitsing moet worden aangebracht tussen beide indicaties (vanwege dezelfde pathofysiologie).
- DRGS wordt positief bij CRPS met been/voetpijn. De overwegingen van de WAR zijn als volgt. De WAR is van mening dat – zoals verschillende beroepsverenigingen hebben laten weten – de ACCURATE studie relevant is voor deze beoordeling. Deze studie vergelijkt SCS met DRGS bij de indicatie CRPS. DRGS is een later ontwikkelde vorm van neuromodulatie. De SCS-behandeling wordt bij CRPS positief beoordeeld. Dan ligt het in de rede om bij studies naar DRGS een vergelijking te maken met SCS in plaats van met gebruikelijke of shambehandeling. De ACCURATE studie laat zien dat de resultaten van DRGS in vergelijking met SCS tenminste gelijkwaardig zijn op

⁹² Deze per email van 12 september 2019 gestarte consultatieronde betrof een aantal specifieke onderdelen van de toegestuurde versie van conceptstandpunt, te weten: paragrafen 3.2.5, 5.6, 6.7, 7.7, en hoofdstukken 12 en 13. Daarbij was opgemerkt dat paragraaf 13.1.2 betreffende de overgangsregeling voor lopende behandeltrajecten nog niet was ingevuld, omdat daar nog overleg overgaande was met ZN, NVA en patiëntenorganisaties.

⁹³ Bij een paar gespreken waren ook ZN en de patiëntenvereniging aanwezig.

de uitkomst functioneren en zelfs beter op de uitkomst percentage responders op pijn bij CRPS met voet-/beenpijn. De kans op een complicatie en de soort complicatie zijn vergelijkbaar tussen SCE en DRGS.

- Dunnevezelneuropathie wordt positief indien bevestigd door neuroloog en indien positief huidbiopt. De overwegingen van de WAR zijn als volgt. Vanwege de pathofysiologie van perifeer neuropathische pijn en de werking van SCS zijn de bevindingen bij PDN ook toepasbaar op dunnevezelneuropathie. Dit betekent dat nu effectiviteit is aangetoond voor PDN dit ook geldt voor die indicatie. Wel moet de diagnose dunnevezelneuropathie gesteld worden door een neuroloog op basis van een afwijkend huidbiopt. (De NVN heeft aangegeven dat bij de patiënt tevens sprake moet zijn van op de voorgrond staande pijn in de benen en niet of nauwelijks pijn (VAS/NRS <4) in andere delen van het lichaam.)

In de WAR is tevens stilgestaan bij de beoordeling van SCS bij Refractaire Angina Pectoris. De WAR beoordeelt deze indicatie negatief. De overwegingen van de WAR zijn als volgt. Bij de consultatie van het conceptstandpunt heeft de NVVC als reactie gegeven dat het CVZ (voorloper ZIN) in 2007 een positief standpunt over AP heeft ingenomen en dat het Zorginstituut nu SCS bij AP - op basis van dezelfde literatuur - negatief beoordeelt. Dit ligt anders. In het standpunt uit 2007 werden in verschillende studies en op verschillende uitkomstmaten positieve effecten van SCS gezien bij Angina Pectoris. Sinds 2007 zijn nieuwe studies uitgevoerd. Wanneer we de resultaten van alle studies die voldoen aan de PICOT poolen per uitkomstmaat, blijkt er geen klinisch relevant effect te zijn.

Verder is de WAR van mening dat de volgende aspecten voldoende geborgd moeten zijn, alvorens een positief standpunt in te nemen mbt de indicaties waarvoor voldoende evidence voor effectiviteit bestaat:

- Eenduidige definiëring van FBSS en FNSS;
- Voorgaande behandelingen;
- Optimale samenstelling van team dat indicatiestelling doet;
- Nazorg;
- Certificering van (liefst beperkt aantal) behandelcentra;
- Adequate patiëntenregistratie waarin uitkomsten en complicaties worden vastgelegd en geëvalueerd.

Over met name deze punten hebben wij op 9 juli 2019 met ZN, NVA en de patiëntenverenigingen overleg gevoerd en vervolgens een extra consulatieronde gehouden (zie paragraaf 12.1.2).

12.3 Vaststelling standpunt Zorginstituut Nederland

In de vergadering van 12 november 2019 heeft de Raad van Bestuur van het Zorginstituut het standpunt vastgesteld.

13 Consequenties voor de praktijk

13.1 Rechten van verzekerden

13.1.1 *Polisbepalingen*

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle zorgverzekeringen is de voorwaarde opgenomen dat zorg – wil deze onder dekking van de zorgverzekering vallen – in ieder geval moet voldoen aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Wordt vastgesteld dat bepaalde zorg bij een bepaalde indicatie wel of niet voldoet aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ dan werkt dat direct door in alle individuele zorgverzekeringen. Aanpassing van de zorgverzekeringen is daar niet voor nodig. Dat geldt ook voor het in dit rapport vervatte standpunt over neuromodulatie bij chronische pijn. In de volgende paragrafen zetten wij uiteen hoe dit uitpakt voor de verschillende situaties.

13.1.2 *Positieve beoordeling*

Voor een aantal situaties is de conclusie dat de behandeling voldoet aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Het betreft in het kort de volgende indicaties: failed back surgery syndroom (FBSS), failed neck surgery syndroom (FNSS), complex regionaal pijnsyndroom (CRPS), pijnlijke diabetische neuropathie (PDN) en dunnevezelneuropathie. Deze zorg behoort bij de genoemde indicaties (en met inachtneming van de bijzonderheden die per indicatie gelden) tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. In de praktijk vergoeden de zorgverzekeraars de zorg bij deze indicaties al uit de basisverzekering. Het standpunt vormt dus een bevestiging van hetgeen in de praktijk al plaatsvindt.

13.1.3 *Negatieve beoordeling*

Voor een aantal situaties is de conclusie dat de behandeling niet voldoet aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’, te weten postherpetische neuralgie, neuropathische pijn door letsel, refractaire angina pectoris (AP) en perifeer arterieel vaatlijden (PAV)/ischemische pijn. Gebruikelijk is om aan een negatief standpunt geen terugwerkende kracht te verbinden. Als datum van inwerkingtreding van het standpunt wordt in dat geval aangehouden: de datum waarop het standpunt door het Zorginstituut is vastgesteld, te weten 12 november 2019.

- Nieuwe situaties

Voor nieuwe behandeltrajecten, d.w.z. patiënten met de betreffende indicatie die op of na de ingangsdatum van dit standpunt zich voor het eerst wenden tot de medisch specialist (en nog geen neuromodulatie-systeem hebben), heeft de negatieve duiding direct gevolg. Bij het nog op te stellen behandelbeleid kan immers de informatie dat neuromodulatie geen verzekerde behandeling is, tijdig worden betrokken. Deze behandeltrajecten zullen dus conform het standpunt afgewikkeld moeten worden met als consequentie dat eventuele toepassing van neuromodulatie niet voor vergoeding ten laste van de basisverzekering in aanmerking komt.

- Nieuwe situaties op wachtlijst

Op de ingangsdatum van dit standpunt zijn er ook nieuwe patiënten die op de wachtlijst staan voor plaatsing van een neuromodulatie-systeem. Van de NVA is begrepen dat deze patiënten nog dit jaar het systeem geplaatst krijgen. Dat betreft ook patiënten die, vanwege geen/onvoldoende bewijs voor effectiviteit (en dus

uitgaande van dit standpunt) geen verzekerde indicatie hebben. In dat geval is het gewenst dat de zorgaanbieder dit in een gesprek met de betreffende patiënt toelicht, zodat deze in de gelegenheid is af te wegen of hij/zij desalniettemin - mede gezien de kans op eventuele complicaties – de plaatsing van het neuromodulatie-systeem door wil laten gaan. Kiest de patiënt voor plaatsing van het neuromodulatie-systeem, dan ligt het in de rede (vanwege door plaatsing op wachtlijst gewekte verwachtingen) dat deze de primaire plaatsing van het systeem vanuit de basisverzekering vergoed krijgt. In de vervolgperiode geldt voor deze groep de overgangsregeling (zie hierna).

- Lopende situaties (patiënten met neuromodulatie-systeem)

Tijdens het beoordelingsproces neuromodulatie bij chronische pijn hebben de betrokken partijen aangegeven dat de zorgvuldigheid gebiedt dat voor lopende behandeltrajecten waar een negatief standpunt gaat gelden, een redelijke overgangsregeling wordt getroffen. Ook de minister van VWS is deze mening toegedaan en heeft de Tweede Kamer laten weten dat het gewenst is dat er voor de betreffende patiënten een goede overgangsregeling komt.⁹⁴ De zorg die onder deze overgangsregeling valt, komt ten laste van de Zvw.

ZN heeft afspraken gemaakt met de NVA en de betrokken patiëntenorganisaties. De overgangsregeling komt in het kort op het volgende neer: een patiënt die al een neuromodulatie-systeem⁹⁵ heeft op de ingangsdatum van het standpunt van het Zorginstituut, houdt dat systeem en krijgt de (vervolg)kosten ervan vergoed van zijn/haar zorgverzekeraar, zolang de patiënt een positief effect ervaart van het neuromodulatie-systeem. De uitwerking hiervan is hierna opgenomen.

13.1.4 *Overgangsregeling voor lopende behandeltrajecten*

1. Voor welke situaties geldt de regeling?

De overgangsregeling is van toepassing op lopende behandeltrajecten, d.w.z. voor de volgende groepen patiënten:

- a. bij wie vóór de ingangsdatum van dit standpunt (dus vóór 12 november 2019) een neuromodulatie-systeem⁹⁵ is geplaatst en die een indicatie hebben die per 12 november 2019 geen verzekerde indicatie (meer) is bij geen enkel neuromodulatie-systeem. Onder deze groep vallen ook de patiënten bij wie het neuromodulatie-systeem op de ingangsdatum van het standpunt nog niet is geplaatst, maar op die datum wel op de wachtlijst stonden voor plaatsing en dit systeem vóór 1 januari 2020 geplaatst hebben gekregen. Zie gele vakjes in tabel hieronder;
- b. bij wie vóór de ingangsdatum van dit standpunt (dus vóór 12 november 2019) een neuromodulatie-systeem is geplaatst dat per 12 november 2019 bij de betreffende indicatie geen verzekerde behandeling is. Onder deze groep vallen ook de patiënten bij wie het neuromodulatie-systeem op de ingangsdatum van het standpunt nog niet is geplaatst, maar op die datum wel op de wachtlijst stonden voor plaatsing en dit systeem vóór 1 januari 2020 geplaatst hebben gekregen. Zie blauwe vakjes in tabel hieronder.
- c. bij wie vóór de datum van inwerkingtreding van dit standpunt (dus vóór 12

⁹⁴ Brief van de minister voor medische zorg aan voorzitter van de Tweede Kamer van 3 juli 2019, TK 29698, nr. 1013.

<https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2019/07/03/kamerbrief-over-stand-van-zaken-neuromodulatie-bij-chronische-pijn> Zie ook de brief van minister Bruins van augustus 2019 gereageerd. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2019/08/16/kamerbrief-met-reactie-op-petitie-pvvn-laet-neuromodulatie-in-het-basispakket>

⁹⁵ Met neurostimulatie-systeem wordt bedoeld: SCS, DRGS of ITDD.

november 2019) een neuromodulatie-systeem ter verlichting van chronische pijn is geplaatst bij een indicatie die niet in de beoordeling is betrokken.^{96, 97} Zie groene vlakjes in de tabel hierna.

Beoordeelde indicaties en systemen (groepen a en b)	SCS	DRGS	ITDD
1. failed back surgery syndroom (FBSS): met radiculare beenpijn	+	-	-
2. failed neck surgery syndroom (FNSS): met radiculare armpijn (compressie / beschadiging van de cervicale wortel)	+	-	n.v.t.
3. failed back surgery syndroom (FBSS): anders dan onder 1 (dus negatief bij overwegend rugpijn)	-	-	n.v.t.
4. failed neck surgery syndroom (FNSS): anders dan onder 2 (dus negatief bij myelumcompressie)	-	-	n.v.t.
5.a complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) bij voet-/beenpijn	+	+	n.v.t.
5.b complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) anders dan 5a	+	-	n.v.t.
6. pijnlijke diabetische neuropathie (PDN)/ dunne vezelneuropathie	+	-	n.v.t.
7. postherpetische neuralgie (PHN)	-	-	n.v.t.
8. neuropathische pijn door letsel	-	-	n.v.t.
9. refractaire angina pectoris (AP)	-	n.v.t.	n.v.t.
10. perifere arterieel vaatlijden (PAV)/ischemische pijn	-	n.v.t.	n.v.t.
Niet-beoordeelde indicaties en systemen (groep c)			

+ : voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, mits sprake is van geprotocolleerde indicatiestelling en behandeling.

- : voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

n.v.t.: het betreffende neuromodulatie-systeem wordt in de praktijk niet toegepast.

2. Wat is de kern van de regeling?

De patiënt behoudt het systeem en krijgt alle vervolggkosten ervan (inclusief eventuele vervangingen van het gehele systeem) vergoed van zijn/haar zorgverzekeraar, zolang de patiënt een positief effect ervaart van het geïmplanteerde neuromodulatie-systeem. Voorwaarde voor vergoeding is wel dat de patiënt zich houdt aan de standaard controle-consulten, zoals genoemd in de eerste alinea van punt 4.

Zodra de patiënt geen positief effect (meer) ervaart van het neuromodulatie-systeem, vergoeden de zorgverzekeraars uitsluitend nog de kosten van verwijdering van het betreffende neuromodulatie-systeem bij de patiënt. In dat geval worden kosten van plaatsing van een ander type neuromodulatie-systeem en vervolggkosten daarvan niet vergoed.

3. Hoe wordt het effect van het neuro-modulatiesysteem bij de patiënt bepaald?

Het effect van de neuromodulator-systeem wordt bepaald met de NRS of VAS vragenlijst. In de nabije toekomst (2019-2020) wordt dit aangevuld met criteria voor functioneren en participatie.⁹⁸ Bij twijfel over het effect van de neurostimulator wordt het systeem 1 tot 4 weken uitgezet.⁹⁹ Er zijn dan twee situaties mogelijk:

⁹⁶ Zie de toelichting in paragraaf 3.3.1 van het standpunt.

⁹⁷ Voor de goede orde: de overgangsregeling bij deze derde groep geldt *uitsluitend* voor patiënten bij wie vóór de ingangsdatum van dit standpunt een neuromodulatie-systeem is geplaatst. Dus niet voor plaatsing van een systeem op of na de ingangsdatum van het standpunt bij nieuwe patiënten.

⁹⁸ Deze aanvulling wordt betrokken bij de in punt 6 van de overgangsregeling genoemde monitoring en evaluatie.

⁹⁹ Dat bij twijfel over het effect wordt nagegaan of het systeem nog welk werkt, geldt *niet alleen in het kader van deze overgangsregeling*, maar is op alle behandelingen met neuromodulatie bij chronische pijn van toepassing.

- a. Indien het uitzetten van het neuromodulator-systeem leidt tot verergering van de pijn met meer dan 2 punten op de NRS of VAS, wordt het neuromodulator-systeem weer aangezet en de behandeling voortgezet vanwege een ervaren positief effect bij de patiënt.
- b. Indien het uitzetten van het neuromodulator-systeem niet leidt tot verergering van de pijn met meer dan 2 punten op de NRS of VAS, blijft het neuromodulator-systeem uit en wordt eventueel verwijderd vanwege het niet ervaren van een positief effect bij de patiënt.

4. Wat is de globale gang van zaken in de praktijk?

De standaard controle-consulten voor alle patiënten met een neuromodulatie-systeem zijn als volgt: in het eerste jaar na plaatsing van het systeem bij 3, 6 en 12 maanden. Na 12 maanden volgt er jaarlijks een controle-consult, of eerder bij problemen op verzoek van de patiënt.

De zorgaanbieder waar de onder deze regeling vallende patiënt onder behandeling is, gaat in het eerstvolgende consult dat plaatsvindt op of na de datum van inwerkingtreding van dit standpunt (op of na 12 november 2019) in overleg met de patiënt na vanwege welke indicatie de neurostimulator-systeem destijds is geplaatst en tevens om welke neurostimulator-systeem het gaat. Mocht dit een indicatie en/of een neuromodulatie-systeem zijn dat vanwege dit standpunt geen verzekerde zorg (meer) is, dan licht de zorgaanbieder het standpunt van het Zorginstituut en de consequenties van de overgangsregeling toe aan de patiënt. Deze staan hiervoor beschreven in de punten 1, 2 en 3.

5. Wat is de looptijd van de regeling?

De overgangsregeling kent geen einddatum. Wel wordt bij de monitoring en evaluatie van dit standpunt in de komende jaren door het Zorginstituut, waarbij ZN, NVA en de patiëntenverenigingen betrokken worden, ook de uitvoering van de overgangsregeling bezien en nagegaan of er aanpassing van afspraken nodig is.

13.1.5 Overige afspraken en relevante punten m.b.t. de overgangsregeling

Partijen hebben ten behoeve van een adequate uitvoering van de overgangsregeling een aantal onderlinge afspraken gemaakt:

- De behandelend arts doet in het individuele dossier van de patiënt verslag van de gevolgde handelwijze en daaruit voortvloeiende keuzes in behandelbeleid op grond van de overgangsregeling. Ook voert de behandelend arts per individuele patiënt de vereiste gegevens in het landelijk registratiesysteem in.
- De zorgverzekeraars zullen erop toezien dat - mede ten behoeve van vulling van het kwaliteitssysteem voor neuromodulatie - de standaard controle-consulten (zie punt 4 van de overgangsregeling) plaatsvinden. Bij het niet naleven van deze standaard controle-consulten door het behandelend centrum kan dit gevolgen hebben voor het behoud van de licentie van het centrum.
- Zorgverzekeraars en zorgaanbieders zullen - ter verdere borging - bij de zorginkoop de overgangsregeling voor lopende behandeltrajecten contractueel vastleggen, waarbij er vanuit gegaan wordt dat er afspraken gemaakt worden met gecertificeerde zorgaanbieders. Daarbij kunnen ook afspraken worden gemaakt over financiële consequenties van het niet-nakomen van afspraken over bijvoorbeeld registratieverplichtingen. Voor de goede orde: het eventueel niet nakomen van dit soort afspraken tussen zorgverzekeraar en zorgaanbieder kan uiteraard niet aan de patiënt worden tegengeworpen en er dus niet toe leiden dat deze de behandeling (gedeeltelijk) om die reden voor eigen rekening moet nemen.

- Zorgverzekeraars kunnen er verder voor kiezen om in de met verzekerden gesloten zorgverzekeringen (dus in de modelovereenkomsten) te verwijzen naar de tussen genoemde partijen afgesproken overgangsregeling voor lopende behandelingen neuromodulatie.

Uniforme uitvoering overgangsregeling

Het Zorginstituut benadrukt dat het voor een uniforme toepassing van de overgangsregeling noodzakelijk is dat alle bij dit onderwerp betrokken organisaties (ZN, beroeps-/wetenschappelijke verenigingen en patiëntenorganisaties) hun achterban actief op de hoogte stellen van de inhoud van de overgangsregeling en de overige afspraken, met daarbij het dringende verzoek om de lopende behandeltrajecten conform de overgangsregeling af te wikkelen respectievelijk zich daaraan te conformeren.

13.2 Zorgactiviteiten en aanspraakcode

Uit de data-analyse neuromodulatie SCS (zie hierna paragraaf 13.4.1) is naar voren gekomen dat een aantal DBC-declaratiecodes niet aansluit bij de praktijk en dat - om een correct declaratieverkeer te bevorderen - wijzigingen nodig zijn. De NVA heeft in verband hiermee een voorstel voor de NZa opgesteld voor aanpassing van DBC-codes. De NVA stemt dit verder af met ZN, zodat er een gezamenlijk verzoek voorgelegd kan worden aan de NZa.

13.3 Financiële paragraaf: raming budget-impact

13.3.1 *Kosten neuromodulatie (SCS) per jaar zoals nu toegepast*

Voor de aantallen gaan wij uit van het gemiddelde over de jaren 2012 – 2016. Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van de bedragen uit onderstaande tabel.

Directe kosten SCS	Prijs	Aantal ¹	Totaal
Intake & proefbehandeling	€ 5.730 ²	175	€ 1.002.750
Implantatie	€ 26.665 ³	670	€ 17.865.550
Vervanging apparaat	€ 18.380 ⁴	250	€ 4.595.000
Verwijdering apparaat	€ 4.525 ⁵	170	€ 769.250
Controle	€ 3.470 ⁶	260	€ 902.200
Totaal			€ 25.134.750

¹ Het afgeronde gemiddelde uit de jaren 2012-2016

² NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990089011, augustus 2019

³ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990089012, augustus 2019

⁴ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990089028, augustus 2019

⁵ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990089045, augustus 2019

⁶ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990089058, augustus 2019

Dit betekent dat de kosten voor de totale behandeling op basis van de opendisdata.nl naar schatting uitkomen op circa € 25,1 miljoen per jaar. In deze kosten zijn eventuele complicaties¹⁰⁰, het vervangen van de batterij en de indirecte kosten niet meegenomen omdat precieze gegevens hierover ontbreken.

13.3.2 *Kosten van neuromodulatie SCS per jaar voor FBSS, FNSS, CRPS en PDN¹⁰¹*

Om de aantallen in de opendisdata.nl voor de verschillende indicaties te kunnen bepalen zijn wij voor FBSS uitgegaan van de volgende diagnoses; 071, 072, 074,

¹⁰⁰ Bijvoorbeeld ziekenhuisopnames bij ernstige complicaties en infecties.

¹⁰¹ Hieronder valt ook dunnevezelneuropathie.

075, 076 en 2705¹⁰². Voor FNSS zijn wij uitgegaan van de diagnoses 041, 042 en 044¹⁰³. Voor CRPS zijn wij uitgegaan van diagnose 150¹⁰⁴ en voor PDN van diagnose 130¹⁰⁵. PDN is inclusief PHN hierdoor zijn de aantallen voor PDN te hoog.

Aantal ¹	FBSS	FNSS	CRPS	PDN	Totaal
Intake & proefbehandeling	110	1	11	30	152
Implantatie	442	18	44	95	599
Vervanging apparaat	165	8	31	28	232
Verwijdering apparaat	110	7	13	26	156
Controle	139	8	28	41	216

¹ Het afgeronde gemiddelde uit de jaren 2012-2016 voor de indicaties FBSS, FNSS, CRPS en PDN.

Voor de berekening van de kosten gaan wij uit van de aantallen uit bovenstaande tabel. Deze vermenigvuldigen wij met de gemiddelde verkoopprijzen uit onderstaande tabel om zo tot een schatting van de totale directe kosten te komen voor de vier indicaties FBSS, FNSS, CRPS en PDN.

Directe kosten	Prijs	Aantal ¹	Totaal
Intake & proefbehandeling	€ 5.730 ²	152	€ 870.960
Implantatie	€ 26.665 ³	599	€ 15.972.335
Vervanging apparaat	€ 18.380 ⁴	232	€ 4.264.160
Verwijdering apparaat	€ 4.525 ⁵	156	€ 705.900
Controle	€ 3.470 ⁶	216	€ 749.520
Totaal			€ 22.562.875

¹ Het afgeronde gemiddelde uit de jaren 2012-2016 voor de indicaties FBSS, FNSS, CRPS en PDN.

² NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990089011, augustus 2019

³ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990089012, augustus 2019

⁴ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990089028, augustus 2019

⁵ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990089045, augustus 2019

⁶ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990089058, augustus 2019

13.3.3

Conclusie

De kosten voor de toepassing van SCS voor de indicaties FBSS, PDN, CRPS en FNSS komen op basis van de DIS opendata naar schatting uit op circa € 22,6 miljoen per jaar. In deze kosten zijn eventuele complicaties¹⁰⁶, het vervangen van de batterij en de indirecte kosten niet meegenomen, omdat precieze gegevens hierover ontbreken. Voor de goede orde: voor de indicatie CRPS met voet-/beenpijn is niet alleen de toepassing van SCS maar ook de toepassing van DRGS een verzekerde prestatie. Voor zover ons bekend worden op dit moment voor de declaratie van DRGS dezelfde DBC-codes gebruikt als voor SCS en kosten van DRGS zijn dus verdisconteerd in deze berekening.

SCS is uitgaande van het onderhavige standpunt een te verzekeren prestatie bij in het kort de volgende indicaties: FBSS, FNSS, CRPS en PDN. Dit geldt ook voor DRGS bij indicatie CRPS bij voet-/beenpijn. De uitstroom van neuromodulatie bij de

¹⁰² Diagnose omschrijvingen 071 - Mechanisch/discogene lage rugklacht; 072 - Neurogene lage rugklacht, 074 - (Chronisch) Degeneratieve lage rugklacht; 075 (Sub)acut neurogene lage rugklacht / radiculair syndroom; 076 - Chronische neurogene lage rugklacht; 2705 - Wervelkolom: plaatsen of revisie electrostimulator of pompsysteem.

¹⁰³ Diagnose omschrijvingen 041 - Mechanisch/discogeen cervicaal; 042 - Neurogeen cervicaal, 044 - (Chronisch) Degeneratief cervicaal.

¹⁰⁴ Diagnose omschrijving 150 - Complex regionaal pijn syndroom.

¹⁰⁵ Diagnose omschrijving 130 - Perifere zenuwpijn (inclusief PHN).

¹⁰⁶ Bijvoorbeeld ziekenhuisopnames bij ernstige complicaties en infecties.

andere indicaties zal de budget-impact positief beïnvloeden. Er zal namelijk naar schatting sprake zijn van een afname in zorgkosten van circa € 2,6 miljoen per jaar.

Voor lopende behandeltrajecten waarvoor een negatief standpunt geldt is een overgangsregeling afgesproken. Hoeveel kosten hiermee gemoeid zijn, is niet in te schatten. Omdat deze kosten ten laste zullen komen van de basisverzekering zal het bedrag van circa € 2,6 miljoen lager uitvallen. Voor verdere informatie over overgangsregeling verwijzen we naar paragraaf 13.1.

13.4 Monitoring en evaluatie

13.4.1 *Data-analyse neuromodulatie SCS*

Om meer inzicht te krijgen in de huidige toepassing van neuromodulatie in de praktijk bij patiënten met chronische neuropathische, therapieresistente, niet-oncologische pijn, heeft het Zorginstituut een data-analyse neuromodulatie SCS opgesteld. Deze analyse is totstandgekomen met input en medewerking van de NVA en is gebaseerd op analyses uit de DIS data (ZIN) en LOGEX data (NVA). Ook ZN en de betrokken patiëntenverenigingen hebben wij betrokken bij de vraag welke aspecten relevant zijn om in de analyse te betrekken.

De data-analyse, die is opgenomen in bijlage 6, geeft inzicht in volumes (centra, patiënten, verrichtingen), indicaties en complicaties.

Samengevat zijn de bevindingen als volgt. Er zijn rond de 28 centra die neuromodulatie toepassen. De grootste groep patiënten betreft FBSS (circa 68%), daarna perifere zenuwpijn (circa 15%), CRPS (circa 7%), angina pectoris (circa 1%) en overige diagnoses (circa 9%). In 2016 zat ongeveer de helft van de zorgorganisaties die neuromodulatie gaven, onder de volumenorm van 20 nieuwe patiënten per jaar. Jaarlijks zijn er rond de 800-900 nieuwe patiënten die neuromodulatie krijgen. Ongeveer 33% krijgt een proefplaatsing voorafgaand aan een definitieve plaatsing. Een zorgorganisatie ziet gemiddeld bij 23% van zijn patiënten heropnames en bij ongeveer 19% van de patiënten wordt het apparaat in de loop van de behandeling minstens 1 keer verwijderd. Dit kan onder andere duiden op complicaties, maar zou nader onderzocht moeten worden.¹⁰⁷ Wij attenderen er wel nog op dat, aangezien het om declaratiedata gaat, voorzichtigheid geboden is met het trekken van conclusies. Er kan immers foutief gedeclareerd worden.

In de analyse ontbreken uitkomsten van PROMS data en bepaalde Textbook Outcomes¹⁰⁸, omdat deze gegevens niet beschikbaar zijn. Hoewel patiënten vragenlijsten invullen, zijn deze niet goed bruikbaar voor landelijke analyses, vanwege de verschillende manieren van uitvragen. De NVA geeft in haar plan van aanpak voor het 'Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn' aan te komen tot landelijke verzameling van gegevens op basis van een inmiddels ontwikkelde dataset PROMS.

Het Zorginstituut heeft met partijen afgesproken dat de data-analyse gebruikt zal

¹⁰⁷ Voor de gevolgen die gegeven moeten worden aan de constatering in de voorliggende data-analyse verwijst de NVA naar het document 'Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn: plan van aanpak'.

¹⁰⁸ Textbook outcome is een nieuw type analyse die inzicht geeft in de kwaliteit van zorg rondom een geselecteerde ingreep. De analyse geeft een samengestelde maat voor kwaliteit rondom een ingreep op basis van klinische indicatoren, waarbij per ingreep voor alle patiënten individueel de score wordt bepaald. De analyses kunnen worden gebruikt om de prestaties van zorginstellingen met elkaar te vergelijken (benchmark). Zie: <https://www.logex.com/nl/over-logex/nieuws-agenda/succesvolle-start-textbook-outcome/>

worden in de gewenste monitoring en evaluatie van het standpunt neuromodulatie in de komende jaren en zal fungeren als 'nul-meting'. Uitkomsten van PROMS data en bepaalde Textbook Outcomes, die in de huidige data-analyse ontbreken, zullen ook worden betrokken. In de volgende paragraaf gaan wij nader in op de plannen m.b.t. de toekomstige monitoring en evaluatie van het standpunt.

13.4.2 Toekomstige monitoring en evaluatie

Het Zorginstituut zal de implementatie en uitvoering van dit standpunt in de praktijk de komende jaren te volgen. De aspecten die wij betrekken in de monitoring en de evaluatie betreffen de uitvoering door de NVA van de actiepunten opgenomen in het plan van aanpak voor het weer op de rails zetten van het Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn en de overige aandachtspunten die in dit standpunt worden genoemd. Het betreft in ieder geval de volgende punten.

Onderwerpen monitoring en evaluatie	Verantwoordelijke partij Termijn
<p>1 Opstellen nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen. Hierbij worden ook de in de paragrafen 5.6.1.4, 5.6.1.4 en 6.7.1.5 genoemde aandachtspunten betrokken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definitie FBSS en FNSS • Uitwerking 'last resort' behandeling: welke behandelingen moet een patiënt gehad hebben, voordat hij/zij in aanmerking komt voor neuromodulatie. Wanneer is sprake van 'last resort'?¹⁰⁹ • Aanbevelingen (per indicatiegebied) voor de samenstelling van het multidisciplinaire team dat verantwoordelijk is voor indicatiestelling bij neuromodulatie. • Aanbevelingen betreffende de proefplaatsing die voorafgaand aan de definitieve plaatsing van een implantaat bij een patiënt altijd eerst vereist is om na te gaan of daadwerkelijk effect (> 50% afname van de pijn) te verwachten is van een definitieve plaatsing. • Aanbevelingen betreffende het precieze vervolgtraject en de nazorg (hoe vaak moeten controles bij de patiënt plaatsvinden en wanneer kan/moet gestopt worden met neuromodulatie? Een set van heldere stopcriteria is hiervoor noodzakelijk). 	<p>NVA: dec. 2019.</p>
<p>2 Implementatie van de kwaliteitsregistratie neuromodulatie waarin (lange termijn) uitkomsten (pijn, functioneren en kwaliteit van leven) en complicaties/bijwerkingen (in relatie tot type stimulator) worden vastgelegd en geëvalueerd. Het eerder genoemde plan van aanpak van de NVA is erop gericht om daarin te voorzien. Verder is van belang dat de NVA aan ZN heeft toegezegd dat ZN betrokken wordt bij de keuze van punten die in de registratie worden opgenomen.</p>	<p>NVA: dec. 2019. ZN wordt betrokken.</p>
<p>3 Jaarlijkse rapportage door de NVA betreffende volumes (aantallen behandelcentra, patiënten, verrichtingen), indicaties en complicaties bij neuromodulatie. De voornemens op dat punt staan beschreven in het plan van aanpak van de NVA. Verder is afgesproken dat de rapportage plaatsvindt overeenkomstig de in paragraaf 13.4.1 opgenomen 'nulmeting' en dat daarbij ook de uitkomsten van PROMS data en bepaalde Textbook Outcomes (zoals in het plan van aanpak van de NVA is voorzien) worden betrokken.</p>	<p>NVA: oktober 2020. Zorginstituut: oktober 2020.</p>
<p>4 Kostenontwikkeling toepassing neuromodulatie, waarbij de budgetimpact-analyse</p>	<p>Zorginstituut: oktober</p>

¹⁰⁹ Door prospectief de voorgeschiedenis van de patiënt vast te leggen wordt het mogelijk om dit punt (wanneer is sprake van 'last resort') op termijn scherper in het betreffende protocol vast te leggen.

	zoals opgenomen in paragraaf 13.3 als 'nulmeting' wordt aangehouden.	2020
5	Beperking aantal gecertificeerde centra: gelet op de lastige indicatiestelling, de complexiteit van de behandeling die specifieke expertise van behandelaren vergt en de vele verschillende indicaties, is het wenselijk dat de behandeling in een bij voorkeur beperkt aantal gecertificeerde centra wordt uitgevoerd, waarbij getoetst wordt aan door de relevante beroepsgroep(en) opgestelde kwaliteitscriteria voor behandelcentra. In het eerder genoemde plan van aanpak van de NVA is dit als aandachtspunt opgenomen. In het overleg van 9 juli 2019 heeft ZN in reactie op het plan van aanpak laten weten dat men een volume-norm van 50-70 behandelingen per jaar gewenst vindt en wil komen tot een beperkt aantal centra per regio, waarbij zorgverzekeraars de zorg kunnen inkopen en ook afspraken kunnen maken over adequate registratie van behandeluitkomsten. Dit kunnen wat de zorgverzekeraars betreft ook regionale multidisciplinaire samenwerkingsverbanden tussen ziekenhuizen zijn. De NVA zkan zich hierin vinden en werkt actief mee om dit in de praktijk te implementeren. Een voorbeeld-samenwerkingsovereenkomst die daartoe gebruikt kan worden, is bij ZN en NVA in de maak.	NVA: dec. 2019 (opstellen eisen behandelcentra, met aandacht voor verdere concentratie). ZN wordt betrokken. NVA: april 2020 (invoeren registratie-eisen en certificering centra). ZN wordt betrokken.
6	Uitvoering overgangsregeling voor lopende behandeltrajecten waar een negatief standpunt voor geldt. ZN heeft hierover afspraken gemaakt met de NVA en de betrokken patiëntenorganisaties. De overgangsregeling is opgenomen in paragraaf 13.1.1.	NVA, ZN en patiëntenverenigingen (inventarisatie bevindingen/knelpunten bij uitvoering): begin 2020.
7	Indiening wijzigingsverzoek bij NZa door NVA en ZN t.b.v. realiseren aanpassingen DBC-declaratiecodes ter bevordering correct declaratie-verkeer.	NVA en ZN: in de loop van 2019.

Bedoeling is om na te gaan of de genoemde punten zijn gerealiseerd en daadwerkelijk zijn ingevoerd in de praktijk. Het Zorginstituut zal daarom periodiek overleggen met NVA, ZN en patiëntenorganisaties om duidelijkheid te krijgen over de voortgang en stand van zaken. Een eerste overleg plannen wij begin 2020 en vervolgens - in overleg met partijen - (half)jaarlijks. Voor de bespreking van de onderwerpen zullen partijen per bespreking de benodigde informatie en onderbouwing aanleveren. Het Zorginstituut zal zelf ook analyses op declaratiedata uitvoeren. Afhankelijk van de resultaten zullen wij in samenspraak met de partijen zo nodig vervolg- en verbeterpunten afspreken.

13.4.3

Ingangsdatum standpunt

Het standpunt treedt in werking per 12 november 2019.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Sjaak Wijnga



Bijlage 1a – Wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) - is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan:

a. geneeskundige zorg [...].

Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

1. Geneeskundige zorg omvat zorg zoals huisartsen, medisch-specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, zintuiglijk gehandicaptenzorg als bedoeld in artikel 2.5a, zorg bij stoppen-met-rokenprogramma als bedoeld in artikel 2.5b, geriatrische revalidatie als bedoeld in artikel 2.5c en paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6, [...].

Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering

2. De inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

Bijlage 1b – Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn; plan van aanpak

Het plan van aanpak is aan het eind van dit stuk gevoegd.

Bijlage 1c – Concept Samenwerkingsovereenkomst Pijnklinieken

Samenwerkingsovereenkomst Pijnklinieken

.....

In navolging van het bestaande bestuurlijk convenant tussen en ziekenhuis gaan de pijnklinieken van en een samenwerkingsovereenkomst aan. Deze samenwerking is nodig om ook in de toekomst de inwoners van onze regio te kunnen blijven voorzien van kwalitatief hoogstaande zorg in het kader van neuromodulatie.

Hierbij wordt rekening gehouden met veranderingen in de visie van de overheid, de beroepsvereniging en de zorgverzekeraars.

Zorginstituut Nederland heeft in zijn functie als pakketbeheerder van de verzekerde zorg binnen de Zorgverzekeringswet de interventie neuromodulatie ter behandeling van patiënten met chronische pijn herbeoordeeld. In de gesprekken tussen Zorginstituut Nederland en de sectie pijn- en palliatieve geneeskunde van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) is vastgesteld dat het van belang is dat er een kwaliteitssysteem rondom neuromodulatie bij chronische pijn wordt ingericht. Dit kwaliteitssysteem zal ondergebracht worden bij de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) in nauwe samenwerking met Logex/Value2Health.

Er dient te worden voldaan aan twee doelstellingen: er zijn kwaliteitseisen voor centra die neuromodulatie toepassen (waaronder concentratie) en er zijn afspraken met de behandelcentra over continue evaluatie en kwaliteitsborging/verbetering met behulp van landelijke registratie van behandeluitkomsten (Benchmark, Textbook outcome, PROMs).

De anesthesiologen-pijnbestrijders van de pijnklinieken van en ziekenhuis gaan dit kwaliteitssysteem samen als één centrum voor neuromodulatie vorm geven

De regionale invulling van de eisen aan selectie en behandeling is als volgt:

1. Beide ziekenhuizen behouden hun eigen pijncentrum en daarmee ook ieder hun eigen implantatiefaciliteiten. Beide pijnklinieken blijven op hun eigen locatie implanteren.
2. Het includeren van patiënten voor het traject tot spinal cord stimulatie en de bespreking van complicaties die optreden in dit traject gebeuren in een gezamenlijk overleg van beide klinieken. In het traject worden minimaal 3 specialismen uit beide klinieken betrokken bij de besluitvorming:
 - a. Neurologie
 - b. Orthopedie/neurochirurgie
 - c. Medische Psychologie
 - d. Revalidatie
 - e. Op indicatie andere specialismen
3. **Alle** patiënten die in het traject tot neurostimulatie worden onderzocht, dienen een beoordeling te krijgen door de klinische psychologie. Dit kan enkel een papieren beoordeling zijn. Laagdrempelig worden patiënten gezien

4. Indien besloten wordt tot Spinal Cord Stimulatie dient de implantatie te bestaan uit een tweetal fasen. Als eerste de proeffase waarin gedurende 2 weken beoordeeld wordt of de geïmplanteerde elektrode(s) het gewenste effect hebben. Als het effect positief is volgt in de tweede fase de definitieve implantatie van de IPG. Indien het effect van de elektrodes tegenvalt volgt explantatie.
5. Spinal cord stimulatie is geïndiceerd bij de volgende diagnoses:
 - a. Failed Back Surgery Syndrome met radicaire beenpijn (met eventueel neuropathische rugcomponent)
 - b. Failed Neck Surgery Syndrome met radicaire armpijn
 - c. Diabetische polyneuropathie aan de voeten
 - d. Dunne vezel neuropathie
 - e. Complex Regionaal Pijn Syndroom (SCS en DRG (alleen voor onderste extremiteit)
6. Neuromodulatie is **NIET** geïndiceerd:
 - a. Spinal Cord Stimulatie:
 - i. Bij FBSS met hoofdzakelijk rugpijn
 - ii. Bij FNSS met myelumcompressie
 - iii. Bij refractaire Angina Pectoris
 - iv. Bij **ALLE** perifere neuropathieën
 - v. Bij PHN (postherpetische neuralgie)
 - vi. Bij perifeer arterieel vaatlijden
 - b. Intrathecale pompen:
 - i. In alle gevallen behalve bij chronische oncologische pijn
 - c. DRG-stimulatie:
 - i. In alle gevallen behalve bij CRPS voet/ been
7. Voor patiënten die Spinal Cord Stimulatie hebben voor indicaties die niet meer in het te vergoeden pakket vallen en patiënten met een intrathecaal pompsysteem wordt de overgangsregeling gevolgd die is opgesteld door het Zorginstituut Nederland in samenspraak met Zorgverzekeraars Nederland en de sectie pijn- en palliatieve geneeskunde van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)en de patientenverenigingen voor Neuromodulatie.

De regionale invulling van de volume- en kwaliteitseisen aan behandelcentra is als volgt:

1. De volumenormen voor neuromodulatie worden gehaald door de pijnklinieken gezamenlijk. Er geldt vooralsnog een minimum van 20 implantaties per jaar (20 unieke, nieuwe patiënten per jaar) per regionaal behandelcentrum. Dit zal per 1-1-2021 worden opgetrokken naar een gezamenlijk volume van minimaal 50 implantaties. Onder een implantatie kan worden verstaan: proefplaatsing, proef+definitieve plaatsing en revisie van een Spinal Cord Stimulatie.
Zie: <https://www.anesthesiologie.nl/publicaties/volumenormen-pijngeneeskunde>
2. Beide pijnklinieken nemen deel aan de kwaliteitsvisitatie vanuit de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie waarin het gedeelte pijnkliniek, en waar nodig neuromodulatie, meer nadruk krijgt .De kwaliteit van neuromodulatie in beide pijnklinieken zal als één centrum beoordeeld worden. De praktijkvoering dient volgens de kwaliteitseisen plaats te vinden. Zie <https://www.anesthesiologie.nl/wat-we-doen/opleiding-en-kwaliteitsvisitaties/kwali/>

3. Beide pijnklinieken voldoen aan de beroepsnormen pijngeneeskunde. Zie <https://www.anesthesiologie.nl/publicaties/beroepsnormen-pijngeneeskunde>
4. Beide pijnklinieken hebben in het kader van de verplichte kwaliteitsregistratie (vanaf 2020) een continue evaluatie en kwaliteitsborging/verbetering met behulp van landelijke registratie van behandeluitkomsten. De EPD's van beide klinieken zijn zo ingericht dat informatie beschikbaar is voor het uitvoeren van analyses (Value2Health-Logex).
Hierdoor kan benchmarking, waarbij beide pijnklinieken als 1 centrum worden beschouwd, plaatsvinden en ontstaat inzicht in praktijkvariatie, inzicht in het hospitalisatiepad (Textbook Outcome) en in de PROMs. Voor deze laatste is minimaal vereist de dataset die opgesteld is door de sectie pijn- en palliatieve geneeskunde van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA). Zie: <https://www.anesthesiologie.nl/wat-we-doen/uitkomstregistratie-anesthesiologie/kwaliteitsregistratie-pijngeneeskunde/opzet-kwaliteitsregistratie/>
5. Beide pijnklinieken voldoen aan de gestelde (her)registratie-eisen pijncentra vanuit de sectie pijn- en palliatieve geneeskunde van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA). Hierin zijn indirect ook de volumenormen opgenomen en ook hier geldt dat in het kader van de neuromodulatie beide pijnklinieken als 1 centrum worden beschouwd. Er dient transparantie te zijn voor patiënten en zorgverzekeraars. Zie <https://www.anesthesiologie.nl/wat-we-doen/deskun/pijngeneeskunde/pijncentra-registratie>.
6. Jaarlijks zal een rapportage aangaande neuromodulatie vervaardigd en aangeleverd worden via de NVA waarbij de rapportage de resultaten weergeeft voor beide pijnklinieken als 1 centrum voor neuromodulatie. Hierin zijn opgenomen:
 - a. Eigen praktijkvariatie
 - b. Benchmark
 - c. Value Based Health Care (VBHC) neuromodulatie (Textbook Outcome (TO).
 - i. Indicaties
 - ii. Aantallen
 - iii. Proef
 - iv. Gebruikt materiaal
 - v. All-in one
 - vi. Revisies
 - vii. Batterijvervangingen
 - viii. Adverse events
 - ix. Systemen verwijderd
 - x. Patiëntkenmerken
 - xi. Kosten van de behandeling

Pijnklinieken die neuromodulatie aanbieden krijgen zo inzicht in de lokale Textbook Outcome Neuromodulatie. Dit inzicht bestaat uit de volgende onderdelen:

- a. Inzicht in lokale productie trend Neuromodulatie in relatie tot de volumenormen
- b. Inzicht in patiëntkarakteristieken gespiegeld aan de benchmark inclusief leeftijd, geslacht en comorbiditeit
- c. Textbook Outcome en complicatiescore per patiënt gespiegeld aan de benchmark
- d. Textbook Outcome per vakgroep gespiegeld aan de benchmark

7. Beide pijnklinieken behouden hun eigen budgettaire systeem zoals dat uit het verleden bekend is. Afspraken met belangrijke stakeholders zoals verzekeraars worden gemaakt in gezamenlijke gesprekken en mailings waarin beide pijnklinieken vertegenwoordigd zijn.
8. Beide klinieken implanteren materiaal van diverse leveranciers.
9. Afstoten van of starten met leveranciers zal altijd in overleg tussen de vertegenwoordigers van beide pijnklinieken plaatsvinden .
10. Van alle implantaties is duidelijk wat de kostprijs van de materialen per patiënt is.
11. Vanuit beide pijnklinieken is er één vertegenwoordiger voor de neuromodulatie. Gezamenlijk vormen deze vertegenwoordigers het aanspreekpunt voor de ziekenhuisorganisaties, de Raden van Bestuur, de MSB-besturen, en externe partijen zoals zorgverzekeraars.

Met deze manier van samenwerking is een kwaliteitsverbetering voorzien in de zorg voor patiënten met een indicatie tot neuromodulatie en zal deze zorg behouden blijven voor de regio

Deze samenwerkingsovereenkomst treedt in werking per voor onbepaalde tijd. Partijen dragen elk hun eigen kosten en handelen voor eigen rekening en risico bij uitvoering van deze samenwerking.

Opzegging van de samenwerkingsovereenkomst door één der partijen gebeurt schriftelijk met een opzegtermijn van zes maanden onder opgaaf van redenen. Beëindiging van de overeenkomst is verder mogelijk op de wettelijke gronden en met wederzijds goedvinden.

Voor handtekeningen zie volgende bladzijde

**Handtekeningenblad samenwerkingsovereenkomst Pijnklinieken en
..... ziekenhuis**

.....
Datum:

.....
Datum:

Getekend door raden van bestuur, bestuur van cooperatie namens de vakgroepen.

Bijlage 2 - Standpunten en richtlijnen

Tabel standpunten landelijke organisaties en zorgverzekeraars

Organisatie, Omschrijving	Standpunt	Laatste update
KCE Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, België ^[11]	<p>De beschikbare data geven enkel beperkte aanwijzingen over de doeltreffendheid en doelmatigheid van neuromodulatie. De best gedocumenteerde indicaties voor SCS zijn FBSS, CRPS, kritische ischemie van de ledematen en angina pectoris. Voor IADP (ITDD) is refractaire kankerpijn de best gedocumenteerde indicatie. Neuromodulatie moet worden gezien als laatste optie binnen een stapsgewijze multidisciplinaire benadering van chronische pijn. Door gebrek aan evidence mag neuromodulatie slechts worden beschouwd als laatste toevlucht, bijkomende voorwaarde is dat deze patiënten vooraf volledig worden geëvalueerd in een multidisciplinaire pijnkliniek, waarbij afhankelijk van de oorzaak ook andere specialisten betrokken moeten worden.</p> <p>De actuele regels m.b.t. terugbetaling zijn in België momenteel vaag, niet in het minst omdat de term 'neuropathische pijn' voor interpretatie vatbaar is. Er blijkt vaak een gebrek aan samenhang tussen de evidence en erkende indicaties, zoals dit ook in overige landen het geval is.</p> <p>Bij de aanbevelingen aan de minister staat o.m.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De indicaties van neuromodulatie die in aanmerking komen voor terugbetaling zouden beter in overeenstemming moeten gebracht worden met de (beperkte) beschikbare evidentie. - neuromodulatie kan slechts overwogen worden als een van de laatste behandelingen nadat, in een stapsgewijze, geïntegreerde en multidisciplinaire aanpak, de minder invasieve alternatieven werden uitgeput. - Voor de indicatie van failed back surgery syndrome zijn er aanwijzingen dat de indicatiestelling voor rugchirurgie zelf best aan een kritisch onderzoek wordt onderworpen. - Er is een belangrijk gebrek aan gegevens over doeltreffendheid en veiligheid van neuromodulatie. Bijkomend en goed uitgevoerd interventie onderzoek is hiervoor nodig; dit gebeurt bij voorkeur multicentrisch en internationaal. <p>Specifieke indicaties worden in deze aanbevelingen niet genoemd. Wel staan bij het bijbehorende literatuuronderzoek de volgende aanbevelingen:</p> <p>Positieve aanbeveling voor SCS bij FBSS, CRPS, refractaire angina pectoris;</p> <p>SCS kan overwogen worden, wel in studieverband, bij ischemische pijn (PAV), PDN en PHN; toepassing van SCS alleen in studieverband bij cervicale radiculare pijn, meralgia paresthetica, fantoompijn en traumatische plexusletsel.^[11]</p>	2012

	KCE beveelt intrathecale toediening van analgetica alleen aan in geval van pijn bij kanker, niet bij niet-oncologische pijn.	
Health Quality Ontario, Canadese overheidsinstantie ^[112]	<p>Some patients with chronic pain do not get adequate relief with the usual pain-relieving drugs, and sometimes not even with strong morphine-like drugs. A system that delivers drugs directly to the fluid surrounding the spinal cord (intrathecal space) is a possible treatment for pain that is difficult to control. An intrathecal drug delivery system may be less likely to cause tiredness and confusion and can reduce pain; however, we don't know whether intrathecal drug delivery systems actually work better than routine pain drugs in patients with severe persistent pain not caused by cancer. To find out whether intrathecal drug delivery systems are better, we searched, reviewed, and collected evidence.</p> <p>One study of very low quality compared intrathecal drug delivery systems with oral morphine-type drugs taken alone or as part of a rehabilitation program. Patients had lower pain scores with intrathecal drug delivery systems but did not seem to feel pain less or to be happier with treatment. No studies compared problems with intrathecal drug delivery systems and routine care.</p> <p>We could not determine whether intrathecal drug delivery systems make sense when resources in a publicly funded health care system are scarce.</p>	Januari 2016
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), Quebec, Canadese overheidsinstantie ^[113]	<p>After a diagnosis of chronic non-cancer pain, it is recommended that the steps indicated below be followed; it is necessary to proceed step-by-step when pain relief is insufficient:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Medical history-taking, physical examination, diagnostic tests and initial treatment are performed by the attending physician. 2. From three to six months after the diagnosis of chronic pain, the patient is referred to a multidisciplinary team that proceeds with the following: extensive examinations; treatment of the underlying cause; pain management (pharmacological, physical, psychosocial and cognitive-behavioural therapies). 3. Eligibility for the use of a spinal cord stimulator or an intrathecal pump must be evaluated when the treatments administered do not provide sufficient pain relief. The use of any neuromodulation device is very closely linked to clinical indications. <p>Clinical indications thus exist for the use of intrathecal pumps when conservative, conventional management has failed to sufficiently relieve pain and without the prior use of a spinal cord stimulator.</p> <p>Erkende indicaties voor SCS: perifere neuropathische pijn (FBSS, CRPS), ischemische pijn (ischemische pijn en refractaire angina pectoris). Erkende indicaties voor ITDD: indien intolerantie voor orale en transdermale opiaten; nociceptieve pijn; neuropathische pijn: FBSS, CRPS, PHN.</p> <p>Andere indicaties, na case-by-case beoordeling, voor SCS: PDN, pijn geassocieerd met partiële dwarslesie, fantoompijn, traumatische of stralingsgeïnduceerde plexopathie, cauda equina syndroom, perineale of anorectale pijn met neuropathische component, PHN. Andere indicaties, na case-by-case beoordeling voor ITDD: lumbale pijn met of zonder uitstraling naar het been, degeneratieve lage rugpijn.</p>	Juni 2013
United Healthcare, Amerikaanse zorgverzekeraar ^[114-116]	<p>The implantation of spinal cord stimulators (SCS) may be covered as therapies for the relief of chronic intractable pain. SCS is best suited for neuropathic pain but may have some limited value in other types of nociceptive severe, intractable pain. SCS therapy should be considered after more conservative attempts such as medications, physical therapy, psychological therapy or other modalities have been tried.</p> <p>Selection of patients for implantation of spinal cord stimulators is critical to the success of this therapy. SCS therapy should be considered after more conservative attempts such as medications, physical therapy, psychological therapy or other modalities have been tried.</p>	Oktober 2018

	<p>Patients must have undergone careful screening, evaluation and diagnosis by a multidisciplinary team prior to implantation. Such screening must include psychological, as well as physical evaluation. Documentation of the history and careful screening must be available in the patient chart if requested.^[115]</p> <p>Februari 2019: Dorsal Root Ganglion Stimulation wordt genoemd bij behandelingen die niet onbewezen en niet medisch-noodzakelijk zijn vanwege onvoldoende bewijs van effectiviteit^[115].</p> <p>ITDD: An implantable infusion pump is covered when used to administer opioid drugs (e.g., morphine) intrathecally or epidurally for treatment of severe chronic intractable pain of malignant or nonmalignant origin in patients who have a life expectancy of at least 3 months, and who have proven unresponsive to less invasive medical therapy as determined by the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The patient's history must indicate that he/she would not respond adequately to noninvasive methods of pain control, such as systemic opioids (including attempts to eliminate physical and behavioral abnormalities which may cause an exaggerated reaction to pain); and - a preliminary trial of intraspinal opioid drug administration must be undertaken with a temporary intrathecal/epidural catheter to substantiate adequately acceptable pain relief and degree of side effects (including effects on the activities of daily living) and patient acceptance. 	<p>Februari 2019</p> <p>November 2018</p>
<p>CIGNA, Amerikaanse zorgverzekeraar^[117, 118]</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Permanent implantation of a spinal cord stimulator (zowel conventionele, non high-frequency SCS als high frequency, HF10 stimulatie), is considered medically necessary for the treatment of chronic intractable pain secondary to failed back surgery syndrome (FBSS). Implantatie van conventionele SCS (<i>niet</i>-high frequency stimulatie) is considered medically necessary for the treatment of chronic intractable pain secondary to complex regional pain syndrome (CRPS), chronic critical limb ischemia (CLI) and chronic stable angina pectoris, when beneficial clinical response from a temporarily implanted electrode has been demonstrated prior to consideration of permanent implantation. - A non high-frequency spinal cord stimulator (SCS) is considered experimental, investigational or unproven for any other indication including but not limited to phantom limb pain, Post-herpetic neuralgia, Peripheral neuropathy and Dysesthesias involving the lower extremities secondary to spinal cord injury. - High Frequency stimulation (HF10) is considered experimental, investigational or unproven for ANY other indication (than FBSS), including CRPS. - Dorsal Root Ganglion Stimulation is considered experimental, investigational, or unproven for treatment of all forementioned chronic pain conditions. - ITDD: Een planteerbaar systeem voor intrathecale geneesmiddeltoediening moet in de meeste gevallen gebruikt worden als onderdeel van een programma om herstel van functie en hervatten van activiteiten te faciliteren, en niet slechts voor pijnreductie. <p>Toepassing wordt beschouwd als medisch noodzakelijk bij de volgende indicaties mits voldaan aan de bijbehorende criteria: niet-maligne, chronische onbehandelbare pijn (bijv. FBSS met lage rugpijn en/of radculaire pijn), CRPS, PHN.</p> <p>Een proefbehandeling met een systeem voor percutane intrathecale geneesmiddeltoediening bij chronische, niet-maligne, onbehandelbare pijn wordt medisch noodzakelijk beschouwd indien voldaan is aan <i>alle</i> volgende criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - er is gedocumenteerde pathologie (d.w.z. een objectieveerbare oorzaak voor de pijnklachten) 	<p>Januari 2018</p> <p>Januari 2019</p>

	<ul style="list-style-type: none">- falen van niet-invasieve pijnbehandeling gedurende minstens 6 maanden, inclusief actieve revalidatie oefeningen en opioïden of andere pijnstillers volgens een vast schema- verdere chirurgische of andere behandeling is niet geïndiceerd of naar verwachting niet effectief- een verklaring van een huisarts, neuroloog, psychiater of andere gedrags- of medisch zorgverlener waaruit blijkt dat er geen sprake is van een onbehandelde onderliggende psychische aandoening die aan de chronische pijn bijdraagt- de patiënt stemt in met een 50% vermindering van systemische opiaten voorafgaand aan een intrathecale proef met opiaten. <p>Indien de proefbehandeling een pijnreductie van minstens 50% geeft met verbetering van functioneren wordt een permanent te implanteren systeem als medisch noodzakelijk beschouwd</p> <p>NB in Cigna noemt in dit standpunt geen specifieke medicatie; in de bijbehorende codes worden onder meer anesthetica en opioïden genoemd.</p>	
--	--	--

<p>AETNA, Amerikaanse zorgverzekeraar^[119, 120]</p>	<p>Aetna beschouwt proefstimulatie (3-7 dagen) met SCS en, indien deze minstens 50% verbetering geeft, implantatie van SCS, medisch noodzakelijk bij chronische pijn ten gevolge van de volgende indicaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Failed back surgery syndrome (FBSS) met lage rugpijn en significante beenpijn / radiculaire pijn; - Complex regional pain syndrome (CRPS); - Inoperabele chronische ischemische beenpijn als gevolg van perifeer vaatlijden (PAV); - 'Last resort' behandeling van matig ernstig tot ernstige (5 of meer op de (0-10) VAS) chronische neuropathische pijn van bepaalde origine (namelijk lumbosacrale arachnoiditis, fantoompijn, perifere neuropathie post-herpetische neuralgie, intercostale neuralgie, cauda equina letsel, incomplete dwarslesie of plexus letsel) die niet reageert op standaardbehandeling van ten minste 12 maanden (inclusief NSAID's, tricyclische antidepressiva en anti-epileptica). <p>Er moet dan worden voldaan aan <i>alle</i> volgende criteria: Voorafgaande zorgvuldige screening, evaluatie en diagnostiek door een multidisciplinair team (waarbij screening zowel psychologische als lichamelijke evaluaties betreft), en Er mag geen sprake zijn van onbehandelde verslavingsproblematiek (volgens de American Society of Addiction Medicine (ASAM) richtlijnen), en Er is een accord verkregen van een psychiater of psycholoog, en Andere, meer conservatieve behandelmethodes zijn geprobeerd en hebben niet tot verbetering geleid, en Er is gedocumenteerde pathologie, d.w.z. er is een objectiveerbare oorzaak voor de pijnklachten.</p> <p>Aetna beschouwt SCS experimenteel voor de behandeling van cervicaal letsel, cervicale hernia, failed cervical spine surgery syndrome (FNSS) die zich presenteert met armpijn, nekpijn, cervicogene hoofdpijn, gliomen, migraine, door straling geïnduceerde hersenletsel, beroerte of een andere indicatie (wat betreft armpijn, andere dan CRPS) omdat de effectiviteit voor deze indicaties niet is vastgesteld.</p> <p>Aetna beschouwt SCS als een medisch noodzakelijke behandeling van refractaire angina pectoris bij verzekerden voor wie operatie geen optie is en bij wie de pijn niet reageert op alle standaardtherapieën, wanneer aan alle volgende criteria wordt voldaan:</p> <ol style="list-style-type: none"> A. er is een pijnvermindering van 50% of meer bij proefstimulatie van 3 tot 7 dagen, en B. er is sprake van duidelijk coronair vaatlijden, angiografisch vastgesteld, en revascularisatie (zoals CBAG of PTCA) is niet mogelijk, en C. Er is gedurende ten minste één maand optimale farmacotherapie, bestaande uit maximaal getolereerde doseringen van ten minste 2 van de volgende geneesmiddelen: langwerkende nitraten, bèta-adrenerge blokkers of calciumantagonisten; en D. Er is sprake van angina pectoris, NYHA functionele klasse III of klasse IV, en E. De ischemie is reversibel, wat aangetoond is door een inspanningstest. 	<p>November 2018</p>
--	--	--------------------------

	<p>Aetna beschouwt SCS als experimenteel voor alle andere indicaties die hierboven niet zijn genoemd, omdat de effectiviteit voor die indicaties niet is vastgesteld. Dit omvat onder meer de indicaties chronische bekken- en/of buikpijn (chronische viscerale pijn), coccydynie, peri-rectale pijn en andere, niet hierboven genoemde chronische niet-maligne niet-neuropathische pijn.</p> <p>Aetna beschouwt high-frequency (HF) SCS als even effectief als SCS voor de als medisch noodzakelijk beschouwde indicaties. Vervanging van een functionerende standaard SCS system door een HF stimulator wordt beschouwd als niet-medisch noodzakelijk.</p> <p>Aetna beschouwt DRGS alleen als medisch noodzakelijk, mits voldaan aan de eerder genoemde criteria, bij chronische onbehandelbare beenpijn bij CRPS.</p> <p>Wat betreft electrodes beschouwt Aetna tot maximaal 16 electrodes / contactpunten, 2 percutane leads of 1 peddel lead, medisch noodzakelijk. Stimulatie met meer dan 16 elektroden / contacten of meer dan 2 percutane elektroden is niet effectiever gebleken dan standaard ruggenmergstimulatie met maximaal 16 elektroden / contacten of 2 percutane elektroden.^[119]</p> <p>Aetna noemt intrathecale toediening via een geïmplanteerd pompsysteem van medicatie vooral in verband met baclofentoeediening bij spasticiteit; als analgetica worden opioïden, ziconotide en clonidine genoemd bij geselecteerde patiënten met chronische onbehandelbare pijn.</p> <p>Een proefbehandeling met intrathecale opioïden (zoals morfine), ziconotide en/of clonidine, gedurende 1 of 2 opnamedagen, wordt medisch noodzakelijk beschouwd voor patiënten met ernstige chronische onbehandelbare niet-maligne pijn, die niet reageert op minder invasieve behandeling, en die niet adequaat reageren op niet-invasieve pijnbehandeling zoals systemische opioïden (inclusief pogingen om fysieke en gedragstoornissen, die een overreactie op pijn kunnen veroorzaken, te elimineren).</p> <p>Een te implanteren infuuspomp systeem wordt medisch noodzakelijk beschouwd indien deze proefbehandeling een pijnreductie van 50% geeft met acceptabele bijwerkingen en effect op de activiteiten van het dagelijkse leven. Ook moet een psychologische beoordeling zijn gedaan waaruit blijkt dat de patiënt geïndiceerd is voor permanente implantatie van het pompsysteem.</p> <p>NB alleen morfine en ziconotide zijn door de FDA goedgekeurd voor langdurige intrathecale toediening.</p> <p>Bij bovenstaande worden geen specifieke indicaties genoemd. De indicatie 'chronische neuropathische pijn', c.q. CRPS wordt genoemd bij implanteerbare pompsystemen, namelijk bij de toediening van baclofen, deze medicatie wordt bij deze diagnose als experimenteel beschouwd.</p>	
--	--	--

<p>BlueCross Blue Shield of North Carolina Amerikaanse zorgverzekeraar^[121, 122]</p>	<p>Spinal Cord Stimulators (SCS)/Central Nervous System Stimulators (Dorsal Column) are covered when ALL of the following criteria are met:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Therapy consists of a short trial with a percutaneous implantation of neurostimulator electrode(s) in the epidural space for assessing a member's suitability for ongoing treatment with a permanent surgically implanted nerve stimulator. Performance and documentation of an effective trial is required for consideration of permanent nerve stimulation; <u>and</u> 2. The implantation of the stimulator is used only as a late or last resort for patients with chronic intractable pain; <u>and</u> 3. Other treatment modalities (pharmacologic, surgical, physical/and psychological therapies) have been tried and did not prove satisfactory; were judged unsuitable, or were contraindicated for the patient; <u>and</u> 4. Patient has undergone appropriate psychological screening and diagnosis by a multidisciplinary team before implantation; to include patient education, discussion and disclosure including an extensive discussion of the risk and benefits of therapy; <u>and</u> 5. All the facilities, equipment, and professional support personnel required for the proper diagnosis, treatment, training, and follow-up of the patient are available; <u>and</u> 6. All trials which proceed to permanent implantation should demonstrate adequate documentation to support the decision. A successful trial should be associated with 50% reduction of target pain or 50% reduction of analgesic medications and show some element of functional improvement (Patients with reflex sympathetic dystrophy may show lower levels of improvement since it takes longer periods for improvement than the typical one to two week.). <p>Onder de vergoeding vallen:</p> <p>SCS bij: chronic, intractable trunk and limb pain</p> <p>Common indications for spinal cord stimulation include, but are not limited to, failed back syndrome, complex regional pain syndrome (i.e., reflex sympathetic dystrophy), arachnoiditis, radiculopathies, phantom limb/stump pain, and peripheral neuropathy.</p> <p>Burst neurostimulatie wordt beschouwd als een alternatief programma van standaard (tonisch = constante stimulatie) SCS</p> <p>HF10 SCS bij: chronic intractable pain of the trunk and/or limbs, including unilateral or bilateral pain associated with the following: failed back surgery syndrome (FBSS), intractable low back pain, and leg pain</p> <p>Niet onder de de vergoeding vallen:</p> <p>Spinal cord stimulation for neuropathic pain of the trunk or limbs, resulting from damage to the peripheral nerves, is considered not medically necessary when the above criteria are not met.</p> <p>B. Dorsal root ganglion neurostimulation is investigational for treatment of severe and chronic pain of the trunk or limbs. (NB FDA heeft DRGS goedgekeurd voor moderate-to-severe intractable pain of the lower limbs in adults with complex regional pain syndrome types I and II)</p> <p>C. Spinal cord stimulation is considered investigational for all other indications including but not limited to the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. treatment of critical limb ischemia as a technique to forestall amputation 	<p>Oktober 2018</p>
---	--	---------------------

	<ol style="list-style-type: none">2. treatment of refractory angina pectoris3. treatment of nociceptive pain (pain resulting from irritation rather than damage to the nerves)4. treatment of visceral pain5. treatment of cancer-related pain6. treatment of central deafferentation pain (pain related to central nervous system damage from stroke or spinal cord surgery).7. treatment of heart failure <p>En: Spinal cord stimulation is generally not effective in treating nociceptive pain and central deafferentation pain.^[122]</p>	
--	---	--

Richtlijnen

Organisatie	Omschrijving	Richtlijn	Laatste update
<p>NICE National institute for health and care excellence^{123]}</p>	<p>The case for adopting Senza for delivering high frequency spinal cord stimulation to treat chronic neuropathic back and leg pain is supported by the evidence. It is associated with better pain control than low frequency spinal cord stimulation. It also improves quality of life, reduces functional disability and avoids the tingling sensation (paresthesia) patients can experience with low frequency spinal cord stimulation. Senza should therefore be considered for patients who are eligible for spinal cord stimulation as described in NICE technology appraisal guidance on spinal cord stimulation^{123]}:</p> <p>This guidance states the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spinal cord stimulation is recommended as a treatment option for adults with chronic pain of neuropathic origin who: <ul style="list-style-type: none"> • continue to experience chronic pain (measuring at least 50 mm on a 0–100 mm visual analogue scale) for at least 6 months despite appropriate conventional medical management, and • who have had a successful trial of stimulation as part of the assessment specified in recommendation 1.3. 2. Spinal cord stimulation is not recommended as a treatment option for adults with chronic pain of ischaemic origin except in the context of research as part of a clinical trial. Such research should be designed to generate robust evidence about the benefits of spinal cord stimulation (including pain relief, functional outcomes and quality of life) compared with standard care. 3. Spinal cord stimulation should be provided only after an assessment by a multidisciplinary team experienced in chronic pain assessment and management of people with spinal cord stimulation devices, including experience in the provision of ongoing monitoring and support of the person assessed. 4. When assessing the severity of pain and the trial of stimulation, the multidisciplinary team should be aware of the need to ensure equality of access to treatment with spinal cord stimulation. Tests to assess pain and response to spinal cord stimulation should take into account a person's disabilities (such as physical or sensory disabilities), or linguistic or other communication difficulties, and may need to be adapted. 5. If different spinal cord stimulation systems are considered to be equally suitable for a person, the least costly should be used. Assessment of cost should take into account acquisition costs, the anticipated longevity of the system, the stimulation requirements of the person with chronic pain and the support package offered. 6. People who are currently using spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain of ischaemic origin should have the option to continue treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop. 	<p>November 2017</p>	

<p>Nederlandse Richtlijn Pijnlijke diabetische neuropathie^[25] (NIV)</p>	<p>In deze richtlijn wordt aangegeven dat er voor inwendige neurostimulatie (ruggenmergstimulatie) matige klinische evidentie is voor effectiviteit op de middellange termijn en een laag (maar niet nihil) risico op ernstige complicaties, bij patiënten met medicatie-refractaire PDN. Alhoewel deze behandeling kostbaar is, dient deze volgens de werkgroep desalniettemin overwogen te worden bij medicatie-refractaire ernstige PDN, nadat de potentiële complicaties (bloeding, infectie, dislocatie) met patiënt goed besproken zijn. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor een duidelijke uitspraak over patiënttevredenheid na behandeling met SCS voor PDN.</p>	<p>November 2017</p>
<p>Nederlandse Richtlijn Complex Regionaal Pijnsyndroom 1^[15] (Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie en Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen)</p>	<p>In deze richtlijn wordt aangegeven dat pijnbestrijding met ruggenmergstimulatie bij nauwkeurig geselecteerde, chronische CRPS-I patiënten die niet hebben gereageerd op overige therapieën overwogen kan worden. Bij aanwezigheid van allodynie in de aangedane extremiteit is ruggenmergstimulatie waarschijnlijk niet zinvol. Indien men geen andere mogelijkheid heeft zal men een stimulator slechts implanteren na een succesvolle proefstimulatie van tenminste 2 weken. Bij twijfel over het gunstig effect van de proefstimulatie dient de behandeling niet te worden voortgezet. Er zijn aanwijzingen dat na zorgvuldige selectie en succesvolle proefstimulatie, ruggenmergstimulatie bij patiënten met chronische CRPS-I langdurige pijnvermindering en verbetering van kwaliteit van leven bewerkstelligt, maar niet leidt tot verbetering van functie. In deze richtlijn is geen GRADE beoordeling gedaan; bewijskracht niveau 3.</p>	<p>2014</p>
<p>Nederlandse Richtlijn Wervelkolomgerelateerde pijnklachten van de lage rug^[27] (NVA, 2012, geautoriseerd door NOV en NVvN)</p>	<p>Bij patiënten met een Failed Back Surgery Syndrome waarbij beenpijn op de voorgrond staat en die onvoldoende of geen effect hebben van conservatieve therapie wordt neuromodulatie aanbevolen. Deze behandeling dient uitgevoerd te worden volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Neuromodulatie.</p>	<p>2012</p>
<p>Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding gebaseerd op klinische diagnoses. Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie Sectie Pijn- en Palliatieve geneeskunde (NVA) en</p>	<p>FBSS (Hoofdstuk 11a): SCS should be used in patients with FBSS, predominantly suffering leg pain, refractory for conservative treatments. Betreft matige aanbeveling met matige kwaliteit van bewijs. Patients with FBSS who have besides leg pain also back pain, high frequency stimulation could be considered. Betreft zwakke aanbeveling; geen GRADE beoordeling gedaan. Geen aanbeveling genoemd m.b.t. intrathecale toediening van analgetica / ITDD.</p> <p>Overige indicaties m.b.t. aandoeningen wervelkolom:</p> <p>Cervicale radiculaire pijn (H4): Spinal cord stimulation for cervical radicular pain could be considered for the treatment of patients with cervical radicular pain. Betreft zeer zwakke aanbeveling; geen GRADE beoordeling gedaan.</p> <p>Geen aanbevelingen voor neuromodulatie bij pijn facetgewricht (H5: cervicaal; H10: thoracaal); thoracale radiculaire pijn (H9), lumbosacrale radiculaire pijn (H11) en discogene pijn (H15).</p>	<p>Jaartal niet genoemd. Algemene tekst geüpload januari 2019; hoofdstukken per</p>

<p>Vlaamse Anesthesiologische Vereniging voor Pijnbestrijding (VAVP)^[29]</p>	<p>H14: pijn SI-gewricht: (richtlijn niet gevonden, op de webpagina blijkt H4, cervicale radiculaire pijn, te staan) H13: kanaalstenose: (richtlijn niet gevonden, op de webpagina blijkt H3, idiopathische gezichtspijn, te staan) H16: CRPS: SCS should be used in CRPS patients who are refractory to conservative treatments. DRGS should be used for patients with CRPS of the lower extremity who are refractory to conservative treatments, and is superior to spinal cord stimulation at 12 months. Betreft matige aanbevelingen met matige kwaliteit van bewijs. H17: Herpes zoster en PHN: SCS could be considered for the treatment of PHN. Betreft zeer zwakke aanbeveling met zeer lage kwaliteit van bewijs. H18: PDN: SCS should be used in patients with a painful diabetic peripheral neuropathy for > 1 year. Betreft matige aanbeveling met matige kwaliteit van bewijs. H19: Meralgia paresthetica: SCS could be considered for the treatment of meralgia paresthetica. Betreft zeer zwakker aanbeveling; geen GRADE beoordeling gedaan. H21: Fantoompijn: SCS could be considered for the treatment of phantom pain; DRGS could be considered for the treatment of meralgia paresthetica. Betreft zeer zwakke aanbevelingen met zeer lage kwaliteit van bewijs. H23: Traumatische plexuslesie: SCS may be considered for the treatment of traumatic plexus lesion. Betreft zeer zwakke aanbeveling; geen GRADE beoordeling gedaan. H25: SCS could be used in patients with angina pectoris. Betreft zwakke aanbeveling met lage kwaliteit van bewijs. H26: Chronische ischemische pijn extremiteiten: SCS should be used for the treatment of patients with non reconstructable chronic leg ischemia, where conservative treatment failed and where limb salvage and clinical is the goal. Betreft matige aanbeveling met hoge kwaliteit van bewijs. H26a: Raynaud: Spinal cord stimulation could be considered for the treatment of patients with Raynaud's phenomenon, study related.</p>	<p>diagnose geüploadet oktober 2018. [Ref: www.anesthesiologie.nl/publicaties , geraadpleegd februari 2019]</p>
<p>EAN European Federation of Neurological Societies^[124]</p>	<p>The following recommendations were reached: - 'weak' for SCS added to conventional medical management in diabetic painful neuropathy, CBLP and CRPS, for SCS versus reoperation in post-surgical CBLP (post-surgical chronic back/leg pain, FBSS). Given the poor to moderate quality of evidence identified by this review, future large-scale multicentre studies of non-invasive and invasive neurostimulation are encouraged. The collection of higher quality evidence of the predictive factors for the efficacy of these techniques, such as the duration, quality and severity of pain, is also recommended.</p>	<p>Oktober 2016</p>
<p>HIQA Health Information and Quality Authority</p>	<p>The current international guidelines and evidence suggest that spinal cord stimulation should only be considered after conservative management has been exhausted and then only for patients with - failed back surgery syndrome and</p>	<p>December 2013</p>

(Ierland) ^[125]	<p>- complex regional pain syndrome Type 1, - in whom there has been a successful trial of stimulation. There is no clear evidence, however, on the optimal timeline for referral.^[125]</p> <p>The decision to offer a patient surgery should be based on consideration of their clinical symptoms, and their potential for functional benefits. Implantation of a spinal cord stimulation device in adults with chronic, intractable, neuropathic pain is justified and appropriate in the following situations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • failure of an improvement in symptoms following at least six months of conservative management <input type="checkbox"/> successful completion of a physical and psychological assessment • successful outcome from a trial of stimulation as part of the assessment by a multidisciplinary team experienced in chronic pain management and the management and ongoing support of those with spinal cord stimulation devices AND • clinical symptoms and diagnostic imaging compatible with failed back surgery syndrome OR • clinical symptoms and diagnostic imaging compatible with complex regional pain syndrome Type 1. A patient should not be referred for spinal cord stimulation if: • The patient's quality of life or ability to function is not compromised. At present there is insufficient evidence to support the use of SCS for other indications outside a research setting. Patients who are not offered SCS should remain under the care of their primary care practitioner and be reassessed as appropriate. 	
The Special Interest Group of the Canadian Pain Society ^[126]	<p>Clinicians should consider offering a trial of SCS in patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> - failed back surgery syndrome and - complex regional pain syndrome (CRPS I or II) - who are not candidates for corrective surgery and have failed more conservative evidence-based treatment,. <p>Evidence quality: Good; Certainty: Moderate; Strength of recommendation: Grade B</p> <p>Clinicians may consider offering a trial of SCS in patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> - traumatic neuropathy and - brachial plexopathy, who are not candidates for corrective surgery and who have failed more conservative evidence-based treatment, <p>clinicians may consider offering a trial of SCS.</p> <p>Evidence quality: Fair; Certainty: Moderate; Strength of recommendation: Grade C</p>	Juni 2012

	In patients with other (than the above) neuropathic pain syndromes, there is insufficient evidence to recommend a trial of SCS. Evidence quality: Poor; Certainty: Low; Strength of recommendation: Grade I	
Department of Labor and Employment, Division of worker's compensation, State of Colorado Overheidsinstantie ^[127]	SCS is indicated for patients with established CRPS I or II with persistent functionally limiting pain who have failed conservative therapy including active and/or passive therapy, pre-stimulator trial psychiatric evaluation and treatment, medication management, and therapeutic injections. Approximately, one third to one half of patients who qualify for SCS can expect a substantial reduction in pain relief; however, it may not influence allodynia, and hypesthesia. Patients' expectations need to be realistic, and therefore, patients should understand that the SCS intervention is not a cure for their pain but rather a masking of their symptomatology which might regress over time. There appears to be a likely benefit of up to 3 years	Februari 2012
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, Anästhesiologie und Intensivmedizin, Neurologie, Studium des Schmerzes, Schmerztherapie, Neuromodulation, Kardiologie, Angiologie, Psychologische Schmerztherapie und -forschung, Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie ^[128]	Die Selektion eines Patienten für eine SCS Therapie ist hauptsächlich durch die entsprechende Diagnose begründet. Die SCS kann bei verschiedenen Formen neuropathischer, sympathisch vermittelter oder ischämischer Schmerzen hilfreich sein (EFNS Guidelines 2007). Der so genannte „mixed pain“ (gemischt nozizeptiv-neuropathisch) ist besonders bei rückenmarksnahen Schmerzsyndromen z.B. dem Failed-Back Surgery Syndrome (FBSS) relevant und stellt eine Indikation für die epidurale Rückenmarkstimulation dar. Nozizeptive Schmerzen sind im Allgemeinen keine Indikation für eine SCS (Span. Leitlinie) (Empfehlung 0) Im Rahmen einer interdisziplinären Indikationsüberprüfung soll bei neuropathischen Schmerzen eine psychologische bzw. psychiatrische bzw. psychosomatische Evaluation des Patienten erfolgen (Empfehlung A), bei ischämischen Schmerzen, wo objektivierbare Parameter der Durchblutung bestimmt werden können, wird sie empfohlen (Empfehlung 0). Es gibt eine Evidenz dafür, dass Rentenbegehren oder Haftpflichtansprüche das Outcome der epiduralen Rückenmarkstimulation negativ beeinflusst (NTAC 2007, Turner et al. 2010;Hollingworth et al. 2011). Deshalb sollte bei Patienten mit entsprechenden Ansprüchen kein SCS System implantiert werden (Empfehlung B)	Juli 2013
Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie, Neurologie, Neurochirurgie,	Die epidurale Rückenmarkstimulation kann wirksam sein bei CRPS I, fraglich bei CRPS II. Dies gilt auch für ein CRPS als Folge einer Nervenverletzung. Nach Ausschöpfung nichtinvasiver Verfahren kann diese Methode daher angewandt werden.	Juni 2013

<p>Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen, Unfallchirurgie^[129]</p>		
<p>NeuPSIG International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group^[130]</p>	<p><u>Weak recommendation for FBSS with radiculopathy and CRPS 1:</u> Quality of evidence: moderate</p> <p>PHN (truncal), Painful DPN and other peripheral neuropathies, Spinal cord injury neuropathic pain, Central post-stroke pain and CRPS 2. The authors suggest reserving SCS for patients with CRPS who do not respond adequately to non-invasive treatments and sympathetic nerve blocks or for whom nerve blocks are determined to be inappropriate. Quality of evidence: low Strength of recommendation: inconclusive</p>	<p>November 2013</p>

Bijlage 3 - Literatuurlijst

1. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie). Diemen 2015. Geraadpleegd op 10-01-2019 via www.zorginstituutnederland.nl.
2. Spincemaille GH, Klomp HM, Steyerberg EW, et al. Pain and quality of life in patients with critical limb ischaemia: results of a randomized controlled multicentre study on the effect of spinal cord stimulation. ESES study group. Eur J Pain 2000; 4: 173-84.
3. CVZ. Rapport Kwaliteitssysteem neuromodulatie/intrathecale baclofen. Amstelveen: 2001.
4. CVZ. Evaluatie beleidsvisie neuromodulatie. Diemen: 2004.
5. Vereniging voor Neuromodulatie Nederland. Quality System Neuromodulation (QSN) project. Website. Geraadpleegd op 01-04-2019 via <https://www.msbi.nl/promise/Projects/QSN.aspx>.
6. VvNN. Rapportage Landelijke Registratie Neuromodulatie 2010-2017. 2018.
7. CVZ. Neurostimulatie behoort tot de gebruikelijke zorg bij die patienten die geïndiceerd zijn volgens het protocol Nederlandse kwaliteitssysteem. 2007. Geraadpleegd op 01-04-2019 via <http://tinyurl.com/y6a6tsx2>.
8. CVZ. Neuromodulatie als therapie bij refractaire angina is te verzekeren prestatie. 2007. Geraadpleegd op 01-04-2019 via <http://tinyurl.com/yyktsopz>.
9. International Association for the Study of Pain. Website. Geraadpleegd op 10-01-2019 via <https://www.iasp-pain.org/>.
10. Dutch Pain Society. Zorgstandaard Chronische Pijn. 2017. Geraadpleegd op 10-01-2019 via <https://tinyurl.com/y5fk6byb>.
11. KCE. Neuromodulatie bij chronische pijn: ingeplante ruggenmerg stimulators en pompen voor de intrathecale toediening van analgetica. 2012. Geraadpleegd op 01-04-2019 via <https://tinyurl.com/y5ljc273>.
12. NHG. Standaard Pijn. 2015. Geraadpleegd op 10-01-2019 via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn>.
13. Lame IE, Peters ML, Vlaeyen JW, et al. Quality of life in chronic pain is more associated with beliefs about pain, than with pain intensity. Eur J Pain 2005; 9: 15-24.
14. Pijn Kennis Centrum Maastricht. Consensus rapport pijnrevalidatie Nederland. Maastricht: 2015.
15. NVA and VRA. Richtlijn herziening complex regionaal pijn syndroom type 1. 2014. Geraadpleegd op 10-01-2019 via https://www.anesthesiologie.nl/uploads/files/KD_RL_CRPS_type_1.pdf.
16. FDA. Boston Scientific Spinal Cord Stimulation System - P030017/S275. Geraadpleegd op 10-01-2019 via <https://tinyurl.com/yxafjutu>.
17. Duong S, Bravo D, Todd KJ, et al. Treatment of complex regional pain syndrome: an updated systematic review and narrative synthesis. Can J Anaesth 2018; 65: 658-84.
18. Abbott. Website. Geraadpleegd op 10-01-2019 via <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/home.html>.
19. NVA and VvNN. Toepassing van neuromodulatie bij chronische pijn. 2017.
20. Patiënten Vereniging Voor Neuromodulatie. Website. Geraadpleegd op 10-01-2019 via <https://pvvn.nl/>.
21. Brouwer B, Joosten E and van Kleef M. Conventionele Spinal Cord Stimulatie voor perifeer neuropathische pijn: een overzicht voor de clinicus. Ned Tijdschr Anesthesiologie 2017; 30: 85-93.

22. Sdrulla AD, Guan Y and Raja SN. Spinal Cord Stimulation: Clinical Efficacy and Potential Mechanisms. *Pain Pract* 2018; 18: 1048-67.
23. Ubbink DT and Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD004001.
24. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijnen database. Geraadpleegd op 01-04-2019 via www.richtlijnen database.nl.
25. NIV. Richtlijn Pijnlijke diabetische neuropathie. 2018. Geraadpleegd op 10-01-2019 via <https://tinyurl.com/y3aactne>.
26. NVvH. Diagnostiek en Behandeling van Patiënten met Perifeer Arterieel Vaatlijden van de Onderste Extremiteit. 2016. Geraadpleegd op 01-04-2019 via <https://tinyurl.com/y64dysqn>.
27. NVA. Behandelingen van Failed Back Surgery Syndrome. In: (eds). Richtlijn Wervelkolomgerelateerde pijnklachten van de lage rug. 2012.
28. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
29. NVA. Publicaties. Geraadpleegd op 01-04-2019 via <https://www.anesthesiologie.nl/publicaties>.
30. NVA. Evidence based interventional pain practice: according to clinical diagnoses. 2019. Geraadpleegd op 01-04-2019 via https://www.anesthesiologie.nl/uploads/files/Algemene_tekst_richtlijn_25_jan_2019.pdf.
31. Lanza GA, Grimaldi R, Greco S, et al. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a multicenter randomized single-blind study (the SCS-ITA trial). *Pain* 2011; 152: 45-52.
32. Kriek N, Groeneweg JG, Stronks DL, et al. Preferred frequencies and waveforms for spinal cord stimulation in patients with complex regional pain syndrome: A multicentre, double-blind, randomized and placebo-controlled crossover trial. *Eur J Pain* 2017; 21: 507-19.
33. Hautvast RW, DeJongste MJ, Staal MJ, et al. Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: a randomized, controlled efficacy study. *Am Heart J* 1998; 136: 1114-20.
34. Al-Kaisy A, Palmisani S, Pang D, et al. Prospective, Randomized, Sham-Control, Double Blind, Crossover Trial of Subthreshold Spinal Cord Stimulation at Various Kilohertz Frequencies in Subjects Suffering From Failed Back Surgery Syndrome (SCS Frequency Study). *Neuromodulation* 2018; 21: 457-65.
35. Stichting Landelijk Kwaliteitssysteem Neuromodulatie. Handboek neuromodulatie. Enschede: 2006.
36. Ostelo RW, Deyo RA, Stratford P, et al. Interpreting change scores for pain and functional status in low back pain: towards international consensus regarding minimal important change. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33: 90-4.
37. Pollard CA. Preliminary validity study of the pain disability index. *Percept Mot Skills* 1984; 59: 974.
38. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007; 132: 179-88.
39. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 2008; 63: 762-70; discussion 70.
40. Manca A, Kumar K, Taylor RS, et al. Quality of life, resource consumption and costs of spinal cord stimulation versus conventional medical management in

- neuropathic pain patients with failed back surgery syndrome (PROCESS trial). *Eur J Pain* 2008; 12: 1047-58.
41. Eldabe S, Kumar K, Buchser E, et al. An analysis of the components of pain, function, and health-related quality of life in patients with failed back surgery syndrome treated with spinal cord stimulation or conventional medical management. *Neuromodulation* 2010; 13: 201-9.
 42. Nicolaevich Morozov I and Ushakov AI. Neuromodulation for refractory failed back surgery syndrome patients. *Sovremennye Tehnologii v Medicine* 2015; 7: 90-3.
 43. Bala MM, Riemsma RP, Nixon J, et al. Systematic review of the (cost-)effectiveness of spinal cord stimulation for people with failed back surgery syndrome. *Clin J Pain* 2008; 24: 741-56.
 44. Nissen M, Ikaheimo TM, Huttunen J, et al. Long-Term Outcome of Spinal Cord Stimulation in Failed Back Surgery Syndrome: 20 Years of Experience With 224 Consecutive Patients. *Neurosurgery* 2019; 84: 1011-8.
 45. North RB, Ewend MG, Lawton MT, et al. Failed back surgery syndrome: 5-year follow-up after spinal cord stimulator implantation. *Neurosurgery* 1991; 28: 692-9.
 46. Zucco F, Ciampichini R, Lavano A, et al. Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analysis of Spinal Cord Stimulation in Patients With Failed Back Surgery Syndrome: Results From the PRECISE Study. *Neuromodulation* 2015; 18: 266-76; discussion 76.
 47. De La Porte C and Van de Kelft E. Spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome. *Pain* 1993; 52: 55-61.
 48. Hayek SM, Veizi E and Hanes M. Treatment-Limiting Complications of Percutaneous Spinal Cord Stimulator Implants: A Review of Eight Years of Experience From an Academic Center Database. *Neuromodulation* 2015; 18: 603-8; discussion 8-9.
 49. Leveque JC, Villavicencio AT, Bulsara KR, et al. Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome. *Neuromodulation* 2001; 4: 1-9.
 50. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, et al. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 2005; 56: 98-106; discussion -7.
 51. Rigoard P, Basu S, Desai M, et al. Multicolumn Spinal Cord Stimulation for Predominant Back Pain in Failed Back Surgery Syndrome Patients: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Pain* 2019; 160: 1410-20.
 52. Huygen F, Liem L, Cusack W, et al. Stimulation of the L2-L3 Dorsal Root Ganglia Induces Effective Pain Relief in the Low Back. *Pain Pract* 2018; 18: 205-13.
 53. Doleys DM, Brown JL and Ness T. Multidimensional Outcomes Analysis of Intrathecal, Oral Opioid, and Behavioral-Functional Restoration Therapy for Failed Back Surgery Syndrome: A Retrospective Study With 4 Years' Follow-up. *Neuromodulation* 2006; 9: 270-83.
 54. Chivukula S, Tempel ZJ, Weiner GM, et al. Cervical and cervicomedullary spinal cord stimulation for chronic pain: efficacy and outcomes. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 127: 33-41.
 55. Hunter CW, Carlson J, Yang A, et al. Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Failed Neck Surgery Syndrome: Outcome of a Prospective Case Series. *Neuromodulation* 2018; 21: 495-503.
 56. Vallejo R, Kramer J and Benyamin R. Neuromodulation of the cervical spinal cord in the treatment of chronic intractable neck and upper extremity pain: a case series and review of the literature. *Pain Physician* 2007; 10: 305-11.
 57. Kemler MA and De Vet HC. An objective and standardized test of foot function: normative values and validation in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 1401-7.
 58. Jepsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, et al. An objective and standardized test

- of hand function. *Arch Phys Med Rehabil* 1969; 50: 311-9.
59. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, et al. Pain relief in complex regional pain syndrome due to spinal cord stimulation does not depend on vasodilation. *Anesthesiology* 2000; 92: 1653-60.
60. Bennett DS, Alo KM, Oakley J, et al. Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome I [RSD]: a Retrospective Multicenter Experience from 1995 to 1998 of 101 Patients. *Neuromodulation* 1999; 2: 202-10.
61. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, et al. Spinal cord stimulation in sympathetically maintained complex regional pain syndrome type I with severe disability. A prospective clinical study. *Eur J Pain* 2005; 9: 363-73.
62. Oakley JC and Weiner RL. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a prospective study of 19 patients at two centers. *Neuromodulation* 1999; 2: 47-50.
63. Kemler MA, Barendse GA, Van Kleef M, et al. Electrical spinal cord stimulation in reflex sympathetic dystrophy: retrospective analysis of 23 patients. *J Neurosurg* 1999; 90: 79-83.
64. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343: 618-24.
65. Geurts JW, Smits H, Kemler MA, et al. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome type I: a prospective cohort study with long-term follow-up. *Neuromodulation* 2013; 16: 523-9; discussion 9.
66. Deer TR, Levy RM, Kramer J, et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain* 2017; 158: 669-81.
67. Van Buyten JP, Smet I, Liem L, et al. Stimulation of dorsal root ganglia for the management of complex regional pain syndrome: a prospective case series. *Pain Pract* 2015; 15: 208-16.
68. NHG. Behandelrichtlijn Gordelroos. 2018. Geraadpleegd op 10-01-2019 via <https://www.nhg.org/downloads/nhg-behandelrichtlijn-gordelroos>.
69. de Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, et al. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *Pain* 2014; 155: 2426-31.
70. Slangen R, Schaper NC, Faber CG, et al. Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 3016-24.
71. Duarte RV, Andronis L, Lenders MW, et al. Quality of life increases in patients with painful diabetic neuropathy following treatment with spinal cord stimulation. *Qual Life Res* 2016; 25: 1771-7.
72. van Beek M, Slangen R, Schaper NC, et al. Sustained Treatment Effect of Spinal Cord Stimulation in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: 24-Month Follow-up of a Prospective Two-Center Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2015; 38: e132-4.
73. van Beek M, Geurts JW, Slangen R, et al. Severity of Neuropathy Is Associated With Long-term Spinal Cord Stimulation Outcome in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Five-Year Follow-up of a Prospective Two-Center Clinical Trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 32-8.
74. Daousi C, Benbow SJ and MacFarlane IA. Electrical spinal cord stimulation in the long-term treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2005; 22: 393-8.
75. de Vos CC, Rajan V, Steenbergen W, et al. Effect and safety of spinal cord stimulation for treatment of chronic pain caused by diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2009; 23: 40-5.
76. Pluijms WA, Slangen R, Bakkens M, et al. Pain relief and quality-of-life improvement after spinal cord stimulation in painful diabetic polyneuropathy: a pilot

study. *Br J Anaesth* 2012; 109: 623-9.

77. Eldabe S, Espinet A, Wahlstedt A, et al. Retrospective Case Series on the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy With Dorsal Root Ganglion Stimulation. *Neuromodulation* 2018; 21: 787-92.
78. Meglio M, Cioni B, Prezioso A, et al. Spinal cord stimulation (SCS) in the treatment of postherpetic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1989; 46: 65-6.
79. Baek IY, Park JY, Kim HJ, et al. Spinal cord stimulation in the treatment of postherpetic neuralgia in patients with chronic kidney disease: a case series and review of the literature. *Korean J Pain* 2011; 24: 154-7.
80. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, et al. Spinal cord stimulation in postherpetic neuralgia and in acute herpes zoster pain. *Anesth Analg* 2002; 94: 694-700.
81. Buffenoir K, Rioult B, Hamel O, et al. Spinal cord stimulation of the conus medullaris for refractory pudendal neuralgia: a prospective study of 27 consecutive cases. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 177-82.
82. Morgalla MH, Bolat A, Fortunato M, et al. Dorsal Root Ganglion Stimulation Used for the Treatment of Chronic Neuropathic Pain in the Groin: A Single-Center Study With Long-Term Prospective Results in 34 Cases. *Neuromodulation* 2017; 20: 753-60.
83. Levine AB, Parrent AG and MacDougall KW. Stimulation of the Spinal Cord and Dorsal Nerve Roots for Chronic Groin, Pelvic, and Abdominal Pain. *Pain Physician* 2016; 19: 405-12.
84. NHG. Standaard Perifeer arterieel vaatlijden. Tweede herziening. 2014. Geraadpleegd op 01-04-2019 via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-perifeer-arterieel-vaatlijden>.
85. Naoum JJ and Arbid EJ. Spinal cord stimulation for chronic limb ischemia. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2013; 9: 99-102.
86. Zyluk A and Puchalski P. Effectiveness of complex regional pain syndrome treatment: A systematic review. *Neurol Neurochir Pol* 2018.
87. Gersbach PA, Argitis V, Gardaz JP, et al. Late outcome of spinal cord stimulation for unreconstructable and limb-threatening lower limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 717-24.
88. Huber SJ, Vaglienti RM and Huber JS. Spinal cord stimulation in severe, inoperable peripheral vascular disease. *Neuromodulation* 2000; 3: 131-43.
89. Neuhauser, Greiner, Kofler, et al. Epidural spinal cord stimulation in chronic non-reconstructible limb ischemia. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2004; 13: 124-8.
90. NHG. Standaard Stabiele angina pectoris. Tweede herziening. 2004. Geraadpleegd op 01-04-2019 via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-stabiele-angina-pectoris>.
91. Bucx J and Wille F. Spinal Cord Stimulation (SCS) voor refractaire angina pectoris. 2008.
92. Deer TR and Raso LJ. Spinal cord stimulation for refractory angina pectoris and peripheral vascular disease. *Pain Physician* 2006; 9: 347-52.
93. Pan X, Bao H, Si Y, et al. Spinal Cord Stimulation for Refractory Angina Pectoris: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain* 2017; 33: 543-51.
94. Imran TF, Malapero R, Qavi AH, et al. Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol* 2017; 227: 535-42.
95. Tsigaridas N, Naka K, Tsapogas P, et al. Spinal cord stimulation in refractory angina. A systematic review of randomized controlled trials. *Acta Cardiol* 2015; 70: 233-43.
96. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation* 1998; 97: 1157-63.

97. Andrell P, Ekre O, Eliasson T, et al. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation versus coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris--long-term results from the ESBY study. *Cardiology* 2003; 99: 20-4.
98. McNab D, Khan SN, Sharples LD, et al. An open label, single-centre, randomized trial of spinal cord stimulation vs. percutaneous myocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris: the SPiRiT trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 1048-53.
99. Andersen C, Enggaard TP and Scherer C. Spinal cord stimulation has proven benefit on pain and quality of life in patients with angina pectoris when less invasive therapies have failed. *Neuromodulation* 2006; 9: 314-9.
100. Andrell P, Yu W, Gersbach P, et al. Long-term effects of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris--results from the European Angina Registry Link Study (EARL). *Heart* 2010; 96: 1132-6.
101. Augustinsson LE, Eliasson T and Mannheimer C. Spinal cord stimulation in severe angina pectoris. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995; 65: 136-41.
102. Diedrichs H, Zobel C, Theissen P, et al. Symptomatic relief precedes improvement of myocardial blood flow in patients under spinal cord stimulation. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; 6: 7.
103. Fumero A, Rapati D, Diso S, et al. Spinal cord stimulation for refractory chronic angina pectoris: influence on quality of life. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2007; 7: 343-9.
104. Greco S, Auriti A, Fiume D, et al. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a two-year follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 26-32.
105. TenVaarwerk IA, Jessurun GA, DeJongste MJ, et al. Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris. The Working Group on Neurocardiology. *Heart* 1999; 82: 82-8.
106. de Jongste MJ, Hautvast RW, Hillege HL, et al. Efficacy of spinal cord stimulation as adjuvant therapy for intractable angina pectoris: a prospective, randomized clinical study. Working Group on Neurocardiology. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1592-7.
107. Zipes DP, Svorkdal N, Berman D, et al. Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization. *Neuromodulation* 2012; 15: 550-8; discussion 8-9.
108. Eldabe S, Thomson S, Duarte R, et al. The Effectiveness and Cost-Effectiveness of Spinal Cord Stimulation for Refractory Angina (RASCAL Study): A Pilot Randomized Controlled Trial. *Neuromodulation* 2016; 19: 60-70.
109. Norrsell H, Pilhall M, Eliasson T, et al. Effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on myocardial ischemia and heart rate variability: further results from the ESBY study. *Cardiology* 2000; 94: 12-8.
110. Dyer MT, Goldsmith KA, Khan SN, et al. Clinical and cost-effectiveness analysis of an open label, single-centre, randomised trial of spinal cord stimulation (SCS) versus percutaneous myocardial laser revascularisation (PMR) in patients with refractory angina pectoris: The SPiRiT trial. *Trials* 2008; 9: 40.
111. Ekre O, Eliasson T, Norrsell H, et al. Long-term effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on quality of life and survival in the ESBY study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1938-45.
112. Health Quality Ontario. Intrathecal Drug Delivery Systems for Noncancer Pain: A Health Technology Assessment. 2016. Geraadpleegd op 22-01-2019 via <https://tinyurl.com/y68btzef>.
113. INESSS. Spinal cord stimulators and intrathecal pumps. 2013. Geraadpleegd op 22-01-2019 via <https://tinyurl.com/y3dad5m3>.
114. United Healthcare. Electrical stimulation for the treatment of pain and muscle

- rehabilitation. 2019. Geraadpleegd op 10-01-2019 via <https://tinyurl.com/y8xhgqh7>.
115. United Healthcare. Spinal cord stimulators for chronic pain. 2018. Geraadpleegd op 01-02-2018 via <https://tinyurl.com/y6gtw2ks>.
116. United Healthcare. Infusion pumps. 2018. Geraadpleegd op 01-04-2019 via <https://tinyurl.com/yxr9tgum>.
117. CIGNA. Musculoskeletal Spinal Cord and Implanted Peripheral Nerve Stimulation. 2018. Geraadpleegd op 01-02-2018 via <https://tinyurl.com/y3ks9ra4>.
118. CIGNA. Musculoskeletal Implantable Intrathecal Drug Delivery System. 2019. Geraadpleegd op 10-01-2019 via <https://tinyurl.com/yatr366g>.
119. AETNA. Spinal Cord Stimulation. 2018. Geraadpleegd op 01-02-2018 via http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0194.html.
120. AETNA. Infusion Pumps. 2018. Geraadpleegd op 22-01-2019 via http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0161.html.
121. BlueCross Shield. Electrical Stimulators- Spinal Cord. 2017. Geraadpleegd op 01-02-2018 via <https://tinyurl.com/yxj9j9jq>.
122. BlueCross Shield. Spinal Cord Stimulation. 2018. Geraadpleegd op 10-01-2019 via <https://tinyurl.com/yaqujx84>.
123. NICE. Senza for delivering high frequency spinal cord stimulation to treat chronic neuropathic pain. In development! 2018. Geraadpleegd op 01-02-2018 via <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-mt515/documents/consultation-document>.
124. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. Eur J Neurol 2016; 23: 1489-99.
125. Health Information and Quality Authority. Spinal Cord Stimulation for chronic pain. 2013. Geraadpleegd op 01-02-2018 via https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2017-01/Spinal_cord_stimulation_2013.pdf.
126. Mailis A and Taenzer P. Evidence-based guideline for neuropathic pain interventional treatments: spinal cord stimulation, intravenous infusions, epidural injections and nerve blocks. Pain Res Manag 2012; 17: 150-8.
127. Department of Labor and Employment. Complex Regional Pain Syndrome, Reflex Sympathetic Dystrophy. Medical Treatment Guidelines. 2012. Geraadpleegd op 01-02-2018 via https://www.colorado.gov/pacific/sites/default/files/MTG_Ex7_CRPS_RSD.pdf.
128. DGCN. Versorgung peripherer Nervenverletzungen. 2013. Geraadpleegd op 01-02-2018 via <https://tinyurl.com/y2yur8na>.
129. DGCN. Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen. 2013. Geraadpleegd op 01-02-2018 via <https://tinyurl.com/yyoqnzho>.
130. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. Pain 2013; 154: 2249-61.

Bijlage 4 - Lopende klinische studies

nummer	design	interventie	controle	Primaire uitkomstmaten	Secundaire uitkomstmaten	inclusiecriteria	Verwachte afronding	Sponsor	land
Diabetische neuropathische pijn									
NTR6704 ISRCTN no longer applicable	prospectieve, dubbelblinde validatie studie N = 20	Implantation of spinal cord stimulator and structured evaluation of various stimulation settings (tonic, high amplitude burst, low amplitude burst)	placebo	Primary outcome measure is the change in neuropathic pain as measured by visual analogue scale (VAS) score after 6 months of SCS.	- evaluation of patient preference of stimulation settings, - satisfaction with SCS treatment (PGIC), - evaluation of the efficacy of SCS treatment in patients with diabetic neuropathic pain as measured by mean and median percent change in pain intensity at all visits,	- Peripheral neuropathic pain that exists for more than 6 months and is due to diabetes mellitus. - Patient cannot be treated further otherwise according to patients' medical specialist. - The pain-sensation on a visual analogue scale is 5 or more	dec-2019	Medisch Spectrum Twente (The Netherlands)	Nederland
NCT03228420	RCT N = 360	HF10 (SCS)	Conventional medical management	Difference between treatment groups in responder	Comparison of responder rates as measured by 10 cm Pain VAS	Average percentage change from baseline in lower limb pain VAS scores Proportion of subjects	January 31, 2022	Nevro Corp	United States

nummer	design	interventie	controle	Primaire uitkomstmaten	Secundaire uitkomstmaten	inclusiecriteria	Verwachte afronding	Sponsor	land
				rates in subjects without a clinically meaningful neurological deficit compared with baseline		with $\geq 30\%$ improvement in lower limb pain VAS who have a pain score of ≤ 2.5 cm on a 10 cm Pain VAS Comparison of health related quality of life as assessed by EQ5D			
Angina Pectoris									
ISRCTN65254102	RCT	spinal cord stimulator (SCS) with usual care	usual care alone.	HRQoL as measured using the disease-specific measure the Seattle angina questionnaire (SAQ) UK version. We expect the SAQ to be the primary outcome in the definitive trial.	1. Intake of angina medications and angina attacks 2. Exercise capacity (at baseline and 6-months only) 3. Complications and adverse events 4. Healthcare utilisation (e.g. cardiac specific hospitalisations and primary care visits, management of complications/adverse events) 5. Generic measures	1. Limiting angina despite optimal anti-angina therapy 2. Canadian Cardiovascular Society Functional Classification of Angina (CCS) Class III and IV 3. Angiographically documented coronary artery disease (CAD) 4. CAD not suitable for revascularisation in the opinion of the referring cardiologist/cardiothoracic surgeon 5. Satisfactory	01/07/2013	South Tees Hospitals NHS Foundation Trust (UK)	United Kingdom

nummer	design	interventie	controle	Primaire uitkomstmaten	Secundaire uitkomstmaten	inclusiecriteria	Verwachte afronding	Sponsor	land
					HRQoL will be assessed using the EuroQol (EQ-5D) and Short Form -36 (SF-36) questionnaires	multidisciplinary assessment in accordance with British Pain Society (BPS) guidelines for SCS 6. Demonstrable ischaemia on functional testing			
Failed Back Surgery Syndroom									
ISRCTN3329 2457	RCT N= 20	ON arm for first period/OFF arm for second period or Each blinded period will last 2 months with a 2 week washout between periods. Immediately following	OFF arm for first period/O N arm for second period	1. Visual Analogue Scale (VAS) score for back pain: measured at baseline, the mid-point and end of each period 2. Emergent adverse events	1. VAS score for leg pain: measured at baseline, the mid-point and end of each period 2. Sleep disturbance: measured at baseline, the mid-point and end of each period 3. Oswestry Disability Index: measured at baseline and the end of each period 4. Subject diary: measured at	1. An adult (at least 18 years of age) 2. Capable of giving informed consent 3. An appropriate candidate for implantation of a spinal cord stimulator 4. Able to comply with the requirements of the study visits and self-assessment questionnaires 5. On stable pain medications for at least 4 weeks prior to the baseline visit 6. A failed back surgery	13/12/2012	Nevro Corporation (USA)	België

nummer	design	interventie	controle	Primaire uitkomstmaten	Secundaire uitkomstmaten	inclusiecriteria	Verwachte afronding	Sponsor	land
		period 2, all subjects will have therapy turned ON for a 6 month open label period			baseline, prior to mid-point and end of each period, following wash-out 5. Subject's assessment of group assignment: measured at the end of each period 6. Changes in medication usage: measured at baseline, the mid-point and end of each period	syndrome (FBSS) patient with back pain intensity of at least 5 cm out of 10 cm, with radiating pain that originates from lumbar, L3, L4, L5, and/or S1			
NCT03462147	RCT N = 10	Three different groups of spinal cord stimulation will be compared BASE - High Density Stimulation - Sham BASE - Conventional		Evaluation of pain [Time Frame : 28 days]	Need of medication [Time Frame: 28 days] The difference in medication in the different groups will be assessed using a questionnaire Quality of life [Time Frame: 28 days] Quality of life will be	FBSS	31 dec 2018	Ziekenhuis Oost-Limburg	België

nummer	design	interventie	controle	Primaire uitkomstmaten	Secundaire uitkomstmaten	inclusiecriteria	Verwachte afronding	Sponsor	land
		stimulation-HDS BASE - Sham - High Density Stimulation			assessed according to a questionnaire Quality of sleep [Time Frame: 28 days] Quality of sleep will be assessed according to a questionnaire				
NCT03014583	RCT N = 28	SCS, drie verschillende vormen van stimulatie: conventionele, burst en hoog-frequente stimulatie		Pain Visual Analogic Scale (VAS)	Leg and back Pain Visual Analogic Scale (VAS) [Time Frame: Through study completion, an average of 1 year] Oswestry Disability Index (ODI) [Time Frame: Through study completion, an average of 1 year] EQ-5D [Time Frame: Through study completion, an	Age \geq 18 years or \leq 80 years. Subject has FBSS and does not require further surgery. For the purposes of this study, FBSS is defined as persistent or recurrent low back and leg pain of at least 6 months duration following at least one decompression and/or fusion procedure. Subject has persistent low back and leg pain despite other treatment	Juli 2020		Frankrijk

nummer	design	interventie	controle	Primaire uitkomstmaten	Secundaire uitkomstmaten	inclusiecriteria	Verwachte afronding	Sponsor	land
					<p>average of 1 year] Paraesthesia perception VAS [Time Frame: Through study completion, an average of 1 year] Adverse Events/Serious Adverse Events [Time Frame: Through study completion, an average of 1 year]</p>	<p>modalities (pharmacological, surgical, physical, or psychological therapies) that have been tried and did not prove satisfactory or are unsuitable or contraindicated for the subject. Average global pain is \geq 50 mm as assessed by the baseline VAS.</p>			

Bijlage 5 – Reacties van partijen op conceptstandpunt

Tabel 1: Input bijeenkomst 12 maart 2019 en reactie Zorginstituut

Opmerkingen	Reactie Zorginstituut Nederland
Methodiek beoordeling	
<p>De NVVN en NVN hebben voorafgaand aan de bijeenkomst op 12 maart per email een reactie gegeven. Volgens hen is het niet terecht dat er afgewaardeerd wordt op indirectheid vanwege follow-up duur van 6 maanden. De in PICOT genoemde T van 1 jaar is volgens hen gebaseerd op expert opinion en is een zachte / arbitraire grens. Uitspraak dat effect op pijn en functioneren, gemeten na 6 maanden, niet representatief is voor pijn en functioneren na 1 jaar is gebaseerd op een inschatting. Het verschil in pijnreductie tussen SCS-groep en controlegroep gemeten na 6 maanden is zodanig groot dat het onwaarschijnlijk is dat er na 12 maanden geen sprake meer zou zijn van een klinisch relevant voordeel van SCS. Dat bij responders effect op de lange termijn nog steeds aanwezig is pleit ook voor genoeg nemen met follow-up van 6 maanden als T.</p> <p>Ook de NVA deelt deze mening.</p>	<p><i>Bij de scoping van de PICOT noemde alleen de NVA een T van 3-6 maanden, andere partijen noemden 1 resp. 2 jaar (2 jaar is gebruikelijk bij wervelkolomchirurgie) en een optimale T van 5 jaar, andere partijen hadden geen commentaar op de voorgestelde T van 1 jaar. Het Zorginstituut past de T in de PICOT dan ook niet aan, maar we hebben besloten om bij de gradering van het bewijs voor effectiviteit van neuromodulatie bij FBSS met overwegend radicaire beenpijn en bij pijnlijke diabetische neuropathie (PDN) voor de uitkomsten pijn en percentage responders toch niet af te waarden op indirectheid. Wij zien daar bij nader inzien geen aanleiding voor, vanwege de grote effecten bij zes maanden en de verwachting dat deze effecten nog aanwezig zijn bij 1 jaar, hetgeen bevestigd wordt door follow-up studies van de RCT's en langere termijn effecten op deze uitkomsten in case series. Bij deze indicaties komt daarmee de kwaliteit van bewijs op genoemde uitkomsten nu anders uit, namelijk op middelmatig. Op de uitkomstmaat functioneren is wel op indirectheid afgewaardeerd omdat de effecten na zes maanden niet groot zijn, er minder vertrouwen is dat de effecten aanhouden na zes maanden en we dit ook niet terugzien in de case series met langere termijn.</i></p>
<p>Ondanks dat de klinische relevantiegrenzen terecht zijn gekozen wordt de vraag gesteld of we bij deze groep patiënten niet genoeg moeten nemen met een kleiner effect. Ook een verbetering (op de VAS/NRS) van 1 punt kan al veel betekenen voor de patiënt.</p>	<p><i>Het doel van de systematische review is om aan te tonen of de toegevoegde waarde van neuromodulatie aan de gebruikelijke behandeling meerwaarde heeft. Het Zorginstituut baseert zich bij voorkeur op afkappunten die in de literatuur bekend zijn. In dit geval zijn deze bekend voor een aantal uitkomstmaten zoals pijn, functioneren (ODI). Voor uitkomstmaten waarvan geen klinisch relevante afkappunten bekend zijn hanteren we de GRADE default waarden. In geval van de VAS/NRS is het ons inziens gerechtvaardigd om voor pijn 2 punten verschil (VAS/NRS 0-10) aan te houden omdat het om een invasieve behandeling gaat met kans op ernstige complicaties. Dit is in lijn met de publicatie van Ostelo 2008.</i></p>
<p>Er is bij de PICOT-A niet afgewaardeerd op onnauwkeurigheid bij uitkomstmaat pijn. Het is arbitrair om te suggereren dat wanneer poolen van de resultaten van Kumar en Morozov wel mogelijk zou zijn, dat dit leidt tot</p>	<p><i>Het Zorginstituut is van mening dat het positieve effect op pijn door de interventie komt en dat pooling van de resultaten – indien mogelijk geweest- zou leiden tot een preciezere schatting ten gunste van SCS. We downgraden daarom niet op onnauwkeurigheid.</i></p>

een smallere betrouwbaarheidsinterval.	
De effectschattingen bij PAV van de RCT's en CCT liggen dicht op elkaar. Het is gerechtvaardigd om naar de effectschatter te kijken van de RCT's en CCT tezamen.	<i>Uitgangspunt van GRADE is dat uitgegaan wordt van het hoogste bewijs. Het gewenste studiedesign is in deze beoordeling een RCT. De CCT komt door het niet randomiseren en daarmee grotere kans op selectiebias lager uit in kwaliteit dan een RCT. Het is ons inziens gerechtvaardigd om ons te baseren op alleen de RCT's en die laten geen klinisch effect zien op de uitkomstmaat amputatie.</i>
Ontbrekende studies	
Er zijn studies aangedragen die mogelijk relevant zijn voor deze beoordeling. Het betreft RCT's naar AP.	<i>Voor de indicatie Angina Pectoris hebben we twee lijsten met referenties ontvangen (het indicatorenboek van de SLKN en een lijst van de NVVC) met mogelijk relevante publicaties. Negen van de referenties zijn al geïncludeerd in de duiding, drie studies waren geëxcludeerd. Drie referenties waren niet opgenomen in de duiding. Wij zijn nagegaan of deze referenties in aanmerking komen voor inclusie. Het betreft: 1) Eldabe 2013, deze referentie verwijst naar het protocol van de RASCAL studie en wordt dus niet geïncludeerd, de studie zelf is wel geïncludeerd (Eldabe 2016). 2) Zipes 2015, deze studie betreft een andere indicatie, namelijk systolisch hartfalen, deze studie wordt daarom niet geïncludeerd. 3) Andréll 2003, dit betreft een artikel over de ESBY studie, we hebben hierover twee publicaties geïncludeerd, Andréll 2003 bevat aanvullende informatie over complicaties, deze referentie zal geïncludeerd worden.</i>
De lange termijnstudie van Geurts (2012) bij CRPS laat zien dat er na 12 jaar nog een groot percentage responders is. Ook de ACCURATE studie zou meegenomen moeten worden.	<i>De studie van Geurts is een case serie (n = 84) die laat zien dat gedurende 12 jaar de effecten op pijn gedurende de follow-up tussen 25%-30% afneemt ten opzichte van baseline. De studie is opgenomen in de kenmerkentabel (Bijlage behorend bij CRPS).</i> <i>De ACCURATE studie is in eerste instantie niet meegenomen in de beoordeling. In deze studie wordt SCS vergeleken met DRGS: daarmee komt de C niet overeen met de PICOT. De primaire vraag is of neuromodulatie effectief is in vergelijking met sham stimulatie of optimale (para)medische behandeling. Studies waarin diverse vormen van neuromodulatie met elkaar worden vergeleken geven geen antwoord op de primaire vraag en worden dan ook niet meegenomen in de beoordeling naar effectiviteit van neuromodulatie bij chronische pijn.</i> <i>Noot: na consultatie van het conceptstandpunt en bespreking in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) is besloten de ACCURATE studie toch in de beoordeling mee te nemen.</i>
De NVA vindt dat ook de RCT van North moet worden meegenomen, waarin SCS bij FBSS wordt vergeleken met operatie. Volgens NVVN en VRA moet hierbij bekeken worden of de patiënt niet slechter uit de operatie komt; SLKN geeft aan dat bij indicatiestelling voor SCS de patiënt chirurgisch uitbehandeld is.	<i>Het Zorginstituut neemt publicaties over deze studie niet mee in de beoordeling. De P in deze studie past niet bij de met partijen afgestemde PICOT, waar het patiënten betreft die geen indicatie voor opereren meer hebben.</i>
Advies aan ZIN om de resultaten van de afgeronde studie (NCT01697358) op te vragen bij Medtronic.	<i>Het blijkt dat de studieresultaten inmiddels zijn opgenomen in een publicatie en dat deze publicatie zeer recent geaccepteerd is voor publicatie (Rigoard 2019). De studie past bij FBSS PICOT-B en is opgenomen in de beoordeling.</i>
Aanvullende informatie:	
Patiëntenvereniging PVVN zal enquête uitwerken en naar ons sturen.	<i>De PVVN heeft de uitgewerkte enquête op 9 mei 2019 naar het Zorginstituut gestuurd. Zie hierna in</i>

<p>De patiëntenverenigingen pleiten voor beschikbaarheid van neuromodulatie voor alle indicaties.</p>	<p><i>tabel 2 (reacties op consultatie 4 april 2019)</i> <i>Wij hebben begrip voor het pleidooi om neuromodulatie voor alle indicaties beschikbaar te hebben, echter om vergoed te kunnen worden vanuit het basispakket geldt dat behandelingen moeten voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.</i></p>
<p>- Goede indicatiestelling is belangrijk. - Indicatiestelling moet verbeterd worden. Bepaalde diagnoses (waaronder FBSS, bepaalde neuropathieën) zijn lastig te stellen. Betrek neuroloog! - Daarnaast, bij FBSS: betrek orthopedisch chirurg / neurochirurg.</p> <p>- Gebruik een set met voorwaarden voor neuromodulatie Dit advies kwam van cardioloog (AP was door SLKN uitgewerkt). In hoeverre draagvlak bij anesthesiologen?</p> <p>- FBSS: lage rugpijn is geen neuropathische pijn</p> <p>- Concentratie van zorg Werd i.h.k.v. PAV genoemd. Hoe groot is draagvlak voor concentratie bij andere indicaties?</p> <p>Belang van kwaliteitssysteem en indicatoren, want: - Er is evidence voor effectiviteit, maar niet bij alle indicaties. - Je moet onderzoek blijven doen naar welke patiënten er baat bij hebben.</p>	<p><i>Deze informatie en aanbevelingen zijn opgenomen in de uitwerking van het standpunt</i></p>

Tabel 2: Reacties op conceptstandpunt neuromodulatie (eerse consultatie d.d. 4 april 2019) en reactie Zorginstituut

<i>Organisatie (verwijzing naar reactie)</i>
KNGF, Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (1)
VvNN, Vereniging voor Neuromodulatie Nederland (2-30)
NVA, Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (31-68)
NVN, Nederlandse Vereniging voor Neurologie (69-74)
NVVR, Nederlandse Vereniging van Rugpatiënten 'De Wervelkolom' (75-77)
NVVC, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (78-87)
Patiëntenvereniging CRPS / Pijnpatiënten naar één stem (88)
NOV, Nederlandse Orthopaedische Vereniging (89-90)
PVVN, Patiënten Vereniging Voor Neuromodulatie (91-95)
ZN, Zorgverzekeraars Nederland (96-98)
NVvN, Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (99-103)
VRA, Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (104-107)
SLKN, Stichting Landelijk Kwaliteitssysteem Neuromodulatie (108-120)
DVN, Diabetesvereniging Nederland (121)

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
1	KNGF	Het conceptstandpunt geeft het KNGF vooralsnog geen aanleiding voor het maken van opmerkingen.	<i>Geen reactie nodig.</i>
2	Bestuur VvNN	Ten aanzien van FBSS, CRPS en Diabetische polyneuropathie valt wel op de kwaliteit van bewijs overal lager uitkomt dan in de update praktische richtlijnen anesthesiologische pijngeneeskunde. Dit wordt gedeeltelijk verklaard door de verschillend gekozen PICOT waardoor bepaalde relevante studies niet meegenomen worden in de duiding van het zorginstituut. Tegelijkertijd is het toch merkwaardig gezien het feit dat in de update praktische richtlijnen de vaststelling van de kwaliteit van bewijs uitgevoerd is door een onafhankelijk hoogleraar epidemiologie met veel ervaring in de toepassing van deze	<i>De onderdelen van de PICOT en de vastgestelde MID's (Minimal Important Difference) zijn bepalend voor het toepassen van de Grade beoordeling. Wij zien verschillen tussen de Grade beoordeling in de update praktische richtlijnen en de Grade-beoordeling door ZIN. Dit is ten gevolge van verschillende keuzes in de PICOT en MID. Het is inherent aan de methode van Grade dat deze verschillen bestaan. Van belang is daarom dat de gemaakte keuzes transparant zijn.</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		techniek. Blijkbaar kent de toepassing van de Grade methode ook verschillende interpretaties.	
3	VvNN	Verder valt nog op te merken dat de vraag rijst of de bevindingen bij PDPN niet toepasbaar zijn op andere vormen van onbehandelbare polyneuropathie. In omliggende landen zoals Duitsland en UK wordt neurostimulatie vergoed voor de indicatie onbehandelbare mono en polyneuropathieën (indicatie onbehandelbare neuropathische pijn).	<p>Zie ook punt 73 en 74.</p> <p>U vraagt of de bevindingen bij PDN niet toepasbaar zijn op andere vormen van onbehandelbare (poly)neuropathie. Kijkend naar de pathofysiologie van perifeer neuropathische pijn en de werking van SCS, kunnen deze als hetzelfde worden beschouwd als bijvoorbeeld PDN (met beschadiging van de dun gemyeliniseerde A-delta vezels en de ongemyeliniseerde C vezels). U verzoekt deze wel als verzekerde zorg te beschouwen en toe te laten. Dit is voorgelegd aan de leden van de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR). Omdat het aannemelijk is dat dunne vezels een rol spelen bij PDN zou je kunnen veronderstellen dat een behandeling die aangetoond is voor PDN ook werkzaam zou kunnen zijn bij vergelijkbare vormen van dunne vezelneuropathie. Wanneer dunne vezelneuropathie bevestigd is door een neuroloog en een afwijkend huidbiopt kan SCS ingezet worden. Deze behandeling wordt alsnog opgenomen als verzekerde zorg.</p> <p>De NVN werkgroep Pijn heeft nog de volgende tekstuele suggestie gedaan die wij overnemen:</p> <p>Dunnevezelneuropathie: indien bevestigd door neuroloog en indien het huidbiopt afwijkend is en waarbij de pijn in de benen op de voorgrond staat en er niet of nauwelijks pijn (VAS/NRS <4) in andere delen van het lichaam.</p>
4	VvNN	<p>Pagina 11: Wat gaat er gebeuren in het kader van de vergoeding bij batterijvervangingen etc. als de standpunten rond vergoeding worden aangepast. Kunnen deze patiënten FBSS (zowel cervicaal als lumbaal, perifere zenuwpijn, onbehandelbare angina pectoris) dan nog steeds aanspraak maken op een vergoeding?</p> <p>Voor deze patiënten werd de behandeling vergoed uit het verzekerde pakket.</p>	<p>Er is een overgangsregeling voor patiënten die al een neuromodulatie-systeem hebben bij een indicatie die negatief is beoordeeld.</p>
5	VvNN	<p>Uit het overleg met het ZIN is duidelijk geworden dat de indicatiestelling bij neuromodulatie, toegepast bij chronische pijn, onduidelijk zijn. Er zou sprake zijn van indicatie uitbreiding en een toename van het aantal behandelcentra.</p> <p>De VvNN heeft middels rapportage van de Promise database aangetoond dat beide beweringen onjuist zijn. Toch blijven ze hardnekkig in de rapportage terugkomen. Kan meegenomen worden in de tekst dat deze beweringen niet bevestigd worden door de beschikbare data?</p>	<p>Tekst is aangepast.</p>
6	VvNN	<p>Een adequaat werkend kwaliteitssysteem neuromodulatie is niet van de grond gekomen.</p> <p>De VvNN is verantwoordelijk voor de Promise database. Er is dus een kwaliteitssysteem. Er is blijkbaar wel een verschillend verwachtingspatroon ten</p>	<p>De NVA heeft het voortouw genomen het kwaliteitssysteem neuromodulatie opnieuw van de grond te krijgen. Dit gebeurt in samenspraak met alle relevante partijen.</p>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<i>aanzien van de opbouw en de inhoud van een dergelijk kwaliteitssysteem. De beroepsgroep wil graag meewerken aan een door alle partijen gedragen kwaliteitssysteem dat via de wetenschappelijke vereniging (NVA) gecoördineerd wordt. Dit betekent dat het bestuur van de VvNN haar leden zal adviseren voor wat betreft de kwaliteitsbewaking over te gaan op een nieuw te ontwikkelen systeem.</i>	
7	VvNN	Pagina 16 Onderbrenging van het kwaliteitssysteem in een onafhankelijke rechtspersoon. Ten tijde van het uitbrengen van het rapport van het CVZ in 2001 was dit al gerealiseerd met de oprichting door de betrokken beroepsgroepen van de Stichting Landelijk Kwaliteitssysteem Neuromodulatie (SLKN). <i>Graag zien we opgenomen dat In 2008 is met medeweten van het toenmalige CVZ (zie brief Bos CVZ) het mandaat van de SLKN overgegaan is naar de VvNN.</i>	<i>Deze bewering klopt niet. De betreffende brief was niet van het CVZ, maar van Zorgverzekeraars Nederland.</i>
8	VvNN	Pagina 17 Dit betreft echter slechts een beperkt aantal gegevens en bovendien is deze database zeer beperkt gevuld. <i>Er is tot en met 2016 jaarlijks gerapporteerd aan Zorgverzekeraars Nederland. Hiervoor werd jaarlijks de VvNN uitgenodigd voor een bijeenkomst georganiseerd bij ZN in Zeist waar ten overstaan van de afgevaardigden medisch adviseurs van de zorgverzekeraars rapportage werd gedaan. Er is nooit een opmerking gemaakt over de opbouw en de inhoud van de promise database. Wij bestrijden dat er slechts een beperkte vulling is.</i>	<i>Niet aangepast, zie voetnoot.</i>
9	VvNN	Pagina 19 Deze aantallen zijn gebaseerd op data van 29 ziekenhuizen/behandelcentra <i>Sinds 2014 is er een afname van het aantal centra</i>	<i>Tekst is aangepast.</i>
10	VvNN	Pagina 20 Centraal in de behandeling van chronische pijn staat het bevorderen van zelfmanagement en begeleiden van een actieve levensstijl <i>Dit is een zin zonder context. Bij de behandeling van chronische pijn gaat het om vermindering van pijn, verbetering van functionaliteit en kwaliteit van leven. Nu wordt de suggestie gegeven dat pijnvermindering helemaal niet meer van belang is. Dat geldt alleen voor revalidatieprogramma's, daar wordt er van uit gegaan dat de pijn niet meer behandelbaar is en zet men alleen in op verbetering van functionaliteit en kwaliteit van leven.</i>	<i>Tekst niet aangepast.</i>
11	VvNN	Pagina 20 Een multidisciplinair pijnbehandelteam bestaat uit een arts met kennis en ervaring op gebied van biopsychosociale diagnostiek en behandeling van pijn (revalidatiearts), psycholoog/psychiater en/of maatschappelijk werker, pijnconsulent, en paramedici die zich gespecialiseerd hebben in begeleiding van patiënten met chronische pijn; bij arbeidsgerelateerde problematiek kan een bedrijfsarts aan dit	<i>Toegevoegd dat op indicatie andere disciplines kunnen worden ingeschakeld.</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<p>team worden toegevoegd.</p> <p><i>Bijzonder is dat er blijkbaar geen plaats meer is voor een anesthesioloog pijnspecialist in een multidisciplinair pijnbehandelteam</i></p>	
12	VvNN	<p>Pagina 23 "instellingen worden gewijzigd door arts"</p> <p><i>De omschrijving zoals in deze paragraaf genoemd wordt is onjuist. Het instellen en technisch controleren van een neurostimulatie systeem gebeurt door pijnconsulenten, verpleegkundig specialisten, physician assistent. Er bestaat een belangrijke rol voor deze discipline in het multidisciplinaire team bij de zorg rondom neuromodulatie. Door specifieke scholing en kennis draagt deze groep bij aan de kwaliteit van zorg rondom deze patiënten groep.</i></p>	<i>Tekst is aangepast.</i>
13	VvNN	<p>Pagina 24</p> <p>Evenals bij SCS wordt bij DRGS een elektrische pulsgenerator in het lichaam geïmplanteerd die onderhuids verbonden is met elektroden. In tegenstelling tot SCS worden de elektroden niet in het wervelkanaal zelf (tot aan het ruggenmergvlies) gebracht, maar tot aan het gebied van het dorsal root ganglion, dat gemakkelijker bereikbaar is en een meer specifiek gebied bedient. Ook bij DRGS vindt, voorafgaand aan definitieve implantatie, een periode van proefstimulatie plaats.</p> <p><i>Dit is onjuist. De DRG-lead wordt via een midline ingebrachte Tuohy naald in de epidurale ruimte in de laterale epidurale ruimte geplaatst. Het dorsal root ganglion wordt omgeven door een epidurale manchet. Het is niet gemakkelijker, maar juist moeilijker bereikbaar. Er is een specifiek disposable (sheath) voor nodig om de lead in de epidurale ruimte op de juiste plaats, namelijk de plaats waar de zenuwwortel door het foramen gaat, te krijgen.</i></p>	<i>Tekst is aangepast.</i>
14	VvNN	<p>Pagina 24</p> <p>Verder zouden zeer inspannende activiteiten of herhalende bewegingen mogelijk schade kunnen toebrengen aan de neurostimulator of geleidingsdraden en het neuromodulatie systeem kan deze dagelijkse activiteiten dus beperken.</p> <p><i>De conclusie dat het de dagelijkse activiteiten kan beperken is onjuist. Het is juist de bedoeling dat de patiënt meer activiteiten gaat ontplooiën na het plaatsen van de neurostimulator. Extreme activiteiten, maar dat is toch iets anders dan dagelijkse activiteiten moeten met name in aanvang voorzichtig uitgevoerd worden om het materiaal de gelegenheid te geven zich te nestelen.</i></p>	<i>Tekst is aangepast.</i>
15	VvNN	<p>Pagina 25</p> <p><i>In de Promise database is er een overzicht van bijwerkingen/complicaties</i></p> <p>De VvNN attendeert op de database Promise.</p>	<i>Dit standpunt is gebaseerd op peer-reviewed gepubliceerde literatuur.</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
16	VvNN	<p>Pagina 27</p> <p>In geval van neurostimulatie worden bij de patiënten in de interventiegroep en in de controlegroep elektrode(s) en stimulator geïmplant, maar wordt er bij de controlegroep niet of niet-effectief gestimuleerd.²³</p> <p><i>Het is pas sinds de introductie van burst en HF stimulatie mogelijk dit soort studies uit te voeren. Dit is dus sinds zeer recent. In evidence based medicine kijken we toch naar de best available evidence. Hier worden we met de regels van vandaag afgerekend op studies die in het verleden uitgevoerd zijn.</i></p> <p><i>De FDA heeft de afgelopen jaren alleen nog maar head to head studies toegelaten omdat ze blijkaar overtuigd waren dat neurostimulatie effectief is.</i></p> <p><i>Het is ook de vraag of een Nederlandse medisch ethische commissie nog een langdurende sham gecontroleerde studie toe zou laten bij de groep patiënten waar neuromodulatie voor bedoeld is. Het ligt veel meer voor de hand dat dat alleen in n=1 trials toegelaten wordt voor beperkte duur.</i></p> <p><i>Het ZIN heeft goedkeuring gegeven aan de voorwaardelijke toelating van occipitalis stimulatie voor chronisch medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn (ICON studie) waarbij een dosis respons wordt bestudeerd. Beide groepen krijgen in deze studie effectieve stimulatie. Dit is dus in tegenspraak met hetgeen hier gesteld wordt.</i></p>	<p><i>De ICON studie is een prospectieve, gerandomiseerde, dubbel-geblindeerde, parallelgroep, multicenter internationale klinisch onderzoek naar de (kosten) effectiviteit van occipitale zenuwstimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn tussen de hoge (100%) en lage stimulatie groep (30%). Bij 30% stimulatie voelt de patiënt paresthesieën, net als bij hoge stimulatie. Daarmee zijn de patiënten geblindeerd in deze studie. U stelt dat beide effectieve behandelingen zijn. Het effect van 30% stimulatie is onbekend. In de aanvraag is door de onderzoeksgroep aangegeven dat toen de verwachting was dat dit geen effectieve behandeling is.</i></p>
17	VvNN	<p>Pagina 29</p> <p>Het gaat hierbij om operaties met goede indicatie die niet succesvol zijn verlopen als om operaties waarvoor de indicatiestelling niet terecht was.</p> <p><i>Met name de zin "operaties waarvoor de indicatiestelling niet terecht was" is merkwaardig en leidt zeker niet direct tot de indicatie neurostimulatie.</i></p>	<p><i>Inderdaad leidt FBSS na een operatie waarvoor de indicatiestelling niet juist was niet direct tot een indicatie voor neurostimulatie. Dat de indicatie voor rugoperaties niet altijd terecht is wordt onder meer aangegeven in het KCE rapport. De tekst is aangepast.</i></p>
18	VvNN	<p>Pagina 29</p> <p>Diagnostiek bestaat in ieder geval uit grondig lichamelijk onderzoek en het opnemen van de anamnese door een wervelkolomchirurg aangevuld met recent (niet langer dan een jaar geleden) beeldvormend onderzoek (MRI (gouden standaard), evt. CT en X-LWK). Neurologische evaluatie is belangrijk om eventuele neurologische uitval te objectiveren en andere oorzaken uit te sluiten.</p> <p><i>Dit is een merkwaardig standpunt. De anesthesioloog pijnspecialist is een erkende uitstroom richting in de opleiding tot anesthesioloog. In de te verwerven competenties en eindtermen van de opleiding speelt diagnostiek een belangrijke rol.</i></p>	<p><i>Tekst is aangepast.</i></p>
19	VvNN	<p>Pagina 30 - Tabel 2</p> <p><i>De waarden van het artikel van Ostelo zijn onjuist overgenomen. De Vas is 15mm en niet 2 cm. Bovendien moeten we ons realiseren dat deze waarden in een Delphi over lage rugklachten tot stand zijn gekomen en het de vraag is of ze 1 op 1 toepasbaar zijn op andere aandoeningen.</i></p> <p><i>Misschien nog belangrijker is dat deze waarden geformuleerd zijn voor verandering (change) in tijd en niet voor het vaststellen van verschillen tussen groepen (difference).</i></p>	<p><i>Zie ook punt 29 en 48. Het klinisch relevant verschil is geen internationaal vastgesteld gegeven. Het klinisch relevant verschil is vooraf bepaald door het Zorginstituut. Het artikel van Ostelo en de default Grade waarden zijn bij de keuze leidend geweest. De vastgestelde klinische relevantiegrenzen zijn aan de orde geweest tijdens de scoping van de PICOT. Mede op grond van de reacties van partijen zijn deze vastgesteld.</i></p> <p><i>De onderdelen van de PICOT en de vastgestelde MID's zijn bepalend voor het toepassen van de Grade beoordeling.</i></p>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		Voorgestelde drempelwaardes zijn bijgevoegd.	
20	VvNN	<p>Pagina 32 De studie van North 2005 is geëxcludeerd vanwege verkeerde vergelijkende behandeling). Bala 2008.</p> <p><i>Deze studie is niet meegenomen door de beperkte keuze in de PICOT. Dit is ons inziens juist een zeer relevante studie omdat het een klinische vraag beantwoordt die voor de praktijk zeer relevant is, namelijk reoperatie of neurostimulatie?</i></p>	<p><i>Wij zien verschillen tussen de Grade beoordeling in de update praktische richtlijnen en de Grade-beoordeling door ZIN. Dit is ten gevolge van verschillende keuzes in de PICOT en MID. Het is inherent aan de methode van Grade dat deze verschillen bestaan. Van belang is daarom dat men transparant is over de gemaakte keuzes.</i></p> <p><i>Zie ook 21 en 49</i></p> <p><i>De studie van North hebben wij uitgesloten omdat de P niet overeen komt met de P uit onze PICOT. In de studie van North wordt vergeleken met her-operatie, in onze beoordeling zijn patiënten chirurgisch uitbehandeld. De PICOT is met partijen afgestemd.</i></p>
21	VvNN	<p>Pagina 57 Correcte indicatiestelling. De behandeling is geïndiceerd voor patiënten met neuropathische pijn. De diagnose neuropathische pijn is echter niet eenvoudig te stellen. Bij FBSS is (bovendien) vaak sprake van een mengbeeld van neuropathische en nociceptieve pijn. Ook is het bij FBSS onduidelijk op welk moment een nieuwe operatie geen zin meer heeft. Een richtlijn daarover ontbreekt op dit moment. Er is als gevolg daarvan sprake van praktijkvariatie. Het is dus onduidelijk wanneer een patiënt nog in aanmerking komt voor her-operatie of voor neuromodulatie. Verder is van belang dat neuromodulatie een 'last resort' behandeling is. Onduidelijk is echter welke behandelingen een patiënt gehad moet hebben, voordat hij/zij in aanmerking komt voor neuromodulatie.</p> <p><i>Het is juist dat er geïnvesteerd moet worden op betere algoritmes. De North studie is daarom zeer van belang.</i></p>	<p><i>De NVA heeft in samenspraak met verschillende partijen een definitie voor FBSS en FNSS opgesteld. Deze definities zijn opgenomen in het conceptstandpunt.</i></p> <p><i>NB North studie: Het Zorginstituut neemt publicaties over deze studie niet mee in de beoordeling. De P in deze studie past niet bij de met partijen afgestemde PICOT, waar het patiënten betreft die geen indicatie voor opereren meer hebben.</i></p>
22	VvNN	<p>Voldoende ervaring en expertise behandelaren. Zorgvuldige indicatiestelling is – zoals gezegd – vereist. Dit betekent dat de indicatiestelling moet plaatsvinden door een multidisciplinair team, waarin – vanwege de diagnostisering van neuropathische pijn - naast een anesthesist, een orthopeed en/of neurochirurg ook een neuroloog zitting heeft.</p> <p><i>Wij ondersteunen de stelling dat de indicatiestelling plaats moet vinden in een multidisciplinair team. Dit team moet echter afhankelijk van de indicatie wisselend van samenstelling zijn. Zo zal bij onbehandelbare Angina pectoris een cardioloog meer relevant zijn dan een neuroloog.</i></p>	<p><i>Tekst is aangepast.</i></p> <p><i>Verder is relevant dat in het plan van aanpak van de NVA betreffende het 'kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn' als actiepunt wordt genoemd: "nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen". Wij gaan ervan uit dat dit aspect daarbij wordt betrokken.</i></p>
23	VvNN	<p>Correcte instelling van de stimulatie. Bij neuromodulatie zijn veel verschillende instellingen van het systeem mogelijk. Eenduidige aanbevelingen op dat punt - teneinde een behandeling 'op maat' te kunnen geven - ontbreken echter.</p> <p><i>Naar onze mening is dit onjuist. Er zijn een aantal head to head studies die aantonen dat bepaalde instellingen bij bepaalde groepen patiënten beter zijn dan anderen. Door de keuze van de PICOT zijn deze studies onterecht niet meegenomen</i></p>	<p><i>De primaire vraag is of neuromodulatie effectief is in vergelijking met optimale (para)medische behandeling. Studies waarin diverse vormen van neuromodulatie worden vergeleken met elkaar geven geen antwoord op de primaire vraag en worden dan ook niet meegenomen in de beoordeling naar effectiviteit van neuromodulatie bij chronische pijn. We beperken ons dan ook tot studies waarin neuromodulatie vergeleken wordt met optimale (para)medische behandeling.</i></p>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
24	VvNN	Pagina 58 <i>Er wordt de indruk gewekt dat patiënten met scs niet op reguliere basis gevolgd worden, dit is onjuist, deze follow up controles zijn veelal gelijk in de centra in Nederland en minimaal een keer per jaar.</i>	<i>In het plan van aanpak voor het 'kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn' wordt als actiepunt genoemd: "nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen". Daarin is vermeld dat ook het aspect nazorg daarin wordt meegenomen.</i>
25	VvNN	Pagina 69 Wij concluderen dat spinal cord stimulation (SCS) en dorsal root ganglion stimulation (DRGS) niet beschouwd kunnen worden als effectieve behandeling bij patiënten met 'failed neck surgery syndroom' ('FNSS'). Deze interventies behoren bij genoemde indicatie niet tot 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat SCS en DRGS bij de indicatie 'FNSS' niet behoren tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. <i>De VvNN heeft bij de ontwikkeling van de PICOT al aangegeven dat er geen verschil zit tussen een cervicale en lumbale FBSS. Een cervicaal FBSS is veel zeldzamer omdat er slechts beperkt aan de cervicale wervelkolom geopereerd wordt.</i>	<i>De vraag of FNSS met radiculaire armpijn door compressie van de wortel vergelijkbaar is met FBSS (met overwegend beenpijn) hebben wij voorgelegd aan de WAR. De WAR heeft geadviseerd deze als vergelijkbaar te beschouwen. Dit advies nemen wij over. Daarmee wordt SCS voor de behandeling van FNSS (met radiculaire armpijn door compressie van de wortel) verzekerde zorg.</i> <i>(zie ook nr. 52 en 70)</i>
26	VvNN	Pagina 70 Complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) is een neuropathisch pijnsyndroom. Dit is onjuist. CRPS is een auto inflammatoire aandoening die gepaard kan gaan met onder andere een beschadiging van het somatosensorische systeem.	<i>Tekst is aangepast.</i>
27	VvNN	Pagina 83 Er is geen RCT gevonden waarin de effectiviteit DRGS ten opzichte van de gebruikelijke behandeling of placebo wordt onderzocht. <i>Door de gekozen PICOT wordt de accurate studie uitgesloten. Deze studie toont superioriteit van DRG stimulatie tov ruggenmergstimulatie voor CRPS in de onderste extremiteit. In België kiest men er voor om op basis van deze studies alleen DRG neurostimulatie toe te laten voor CRPS.</i>	<i>Zie ook punt 54.</i> <i>De ACCURATE studie vergelijkt SCS met DRGS bij de indicatie CRPS in de onderste extremiteiten.</i> <i>Wij hebben deze studie aanvankelijk niet opgenomen in de beoordeling omdat deze niet voldoet aan de PICOT. Partijen geven aan dat nieuwe studies alleen vergelijking tussen verschillende soorten neurostimulatie zullen betreffen en dat er geen nieuwe studies gedaan zullen worden waarin neuromodulatie (waaronder DRGS) wordt vergeleken met conservatieve behandeling. De SCS-behandeling beoordelen wij bij deze indicatie positief. Na beoordeling van de ACCURATE studie kunnen wij ons vinden in het verzoek van partijen en hebben wij dit op 3 juni 2019 voorgelegd aan de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR adviseert ons de ACCURATE studie inderdaad mee te nemen in de beoordeling. We hebben daarom besloten deze studie op te nemen en komen daarmee bij deze indicatie uit op een positief oordeel over de effectiviteit van DRGS bij CRPS met voet/beenpijn.</i>
28	VvNN	Pagina 158 Bij de scoping van de PICOT noemde alleen de NVA een T van 3-6 maanden, andere partijen noemden 1 resp. 2 jaar (2 jaar is gebruikelijk bij wervelkolomchirurgie) en een optimale T van 5 jaar, andere partijen hadden geen commentaar op de voorgestelde T van 1 jaar. <i>Het bezwaar is tweeledig.</i> <i>Eenzijds werden bij de scoping van de PICOT veel deelnemers voor de eerste keer geconfronteerd met een dergelijk proces en hebben niet te gelegenheid gehad om na</i>	<i>Onze methode en daarmee het includeren van studies is vastgelegd in het rapport "Stand van de wetenschap en praktijk". Studies die aan de zoekcriteria voldoen zijn meegenomen. Op 'de T' is bij enkele indicaties niet gedowngraded.</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<p><i>te denken over de consequenties van hun standpunt, namelijk het uitsluiten van veel beschikbare literatuur.</i></p> <p><i>Anderzijds geldt ook hier weer dat in evidence based medicine het gaat om het best beschikbare bewijs. In het verleden werden studies anders opgezet. Nieuwe studies zullen ongetwijfeld rekening houden met dergelijke eisen. De oude studies leveren echte nog steeds een bijdrage zolang er geen beter bewijs beschikbaar is.</i></p>	
29	VvNN	<p>In dit geval zijn deze bekend voor een aantal uitkomstmaten zoals pijn, functioneren (ODI). Voor uitkomstmaten waarvan geen klinisch relevante afkappunten bekend zijn hanteren we de GRADE default waarden.</p> <p>In geval van de VAS/NRS is het ons inziens gerechtvaardigd om voor pijn 2 punten verschil (VAS/NRS 0-10) aan te houden omdat het om een (invasieve en dure) behandeling gaat met kans op ernstige complicaties. Dit is in lijn met de publicatie van Ostelo 2008.</p> <p><i>Zie eerder. Het artikel van Ostelo zegt echt iets anders.</i></p>	<p><i>Zie punt 19 en 48</i></p> <p><i>De PICOT is al in een vroeg stadium voorgelegd aan alle geconsulteerde partijen. Daarop zijn schriftelijke reacties ontvangen die we hebben meegenomen, indien dit tot aanscherping van de voorliggende onderzoeksvraag zou leiden. We hebben de definitieve PICOTs en MIDs aan alle partijen teruggekoppeld en uitgebreid beargumenteerd.</i></p> <p><i>Wij vergelijken het toegevoegd effect van neuromodulatie. Beide groepen ontvangen usual care. Gezien het invasieve karakter van de interventie zijn wij van mening dat een verschil van 2 punten gerechtvaardigd is. Dit is in lijn met de discussieparagraaf van de publicatie van Ostelo.</i></p>
30	VvNN	<p>Pagina 160</p> <p>De ACCURATE studie wordt niet meegenomen in de beoordeling. In deze studie wordt SCS vergeleken met DRGS: daarmee komt de C niet overeen met de PICOT. De primaire vraag is of neuromodulatie effectief is in vergelijking met sham stimulatie of optimale (para)medische behandeling. Studies waarin diverse vormen van neuromodulatie met elkaar worden vergeleken geven geen antwoord op de primaire vraag en worden dan ook niet meegenomen in de beoordeling naar effectiviteit van neuromodulatie bij chronische pijn.</p> <p><i>Zie eerder. Blijft merkwaardig dat het ZIN in de voorwaardelijke toelating in de ICON studie wel twee effectieve vormen van stimulatie toelaat. Bovendien ook weer de redenering dat het toch om het best beschikbare bewijs gaat in evidence based medicine.</i></p>	<p><i>Zie ook punt 27</i></p> <p><i>De ACCURATE studie vergelijkt SCS met DRGS bij de indicatie CRPS in de onderste extremiteiten.</i></p> <p><i>Wij hebben deze studie aanvankelijk niet opgenomen in de beoordeling omdat deze niet voldoet aan de PICOT. Partijen geven aan dat nieuwe studies alleen vergelijking tussen verschillende soorten neurostimulatie zullen betreffen en dat er geen nieuwe studies gedaan zullen worden waarin neuromodulatie (waaronder DRGS) wordt vergeleken met conservatieve behandeling. De SCS-behandeling beoordelen wij bij deze indicatie positief. Na beoordeling van de ACCURATE studie kunnen wij ons vinden in het verzoek van partijen en hebben wij dit op 3 juni 2019 voorgelegd aan de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR adviseert ons de ACCURATE studie inderdaad mee te nemen in de beoordeling. We hebben daarom besloten deze studie op te nemen en komen daarmee bij deze indicatie uit op een positief oordeel over de effectiviteit van DRGS bij CRPS met voet/beenpijn.</i></p> <p><i>De ICON studie is een prospectieve, gerandomiseerde, dubbel-geblindeerde, parallelgroep, multicenter internationale klinisch onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van occipitale zenuwstimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn tussen de hoge (100%) en lage stimulatie groep (30%). Bij 30% stimulatie voelt de patiënt paresthesieën, net als bij hoge stimulatie. Daarmee zijn de patiënten geblindeerd in deze studie. U stelt dat beide effectieve behandelingen zijn. Het effect van 30% stimulatie is onbekend. In de aanvraag is door de onderzoeksgroep aangegeven dat toen de verwachting was dat dit geen effectieve</i></p>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
			<i>behandeling is.</i>
31	NVA	Als gevolg van andere keuzes ten aanzien van de PICOT, verschillen de uitkomsten van de duiding met de richtlijn uit het veld. De uitkomsten van deze PICOT moeten we zeker in perspectief blijven zien met de uitkomsten van de systematic review die wij recent hebben laten uitvoeren door een onafhankelijke epidemioloog en die de basis is voor een Richtlijn (RL) interventionele pijngeneeskunde welke tot stand is gekomen volgens de regels van de FMS. Aanbevelingen in deze RL zullen duidelijk afwijken van deze PICOT, aangezien deze RL de basis zal zijn, voor de diverse pijnorganisaties, in de wereld waarop ze hun aanbevelingen zullen baseren voor het indicatiegebied van Spinal Cord Stimulatie en overige indicaties voor interventionele pijngeneeskunde.	<i>Een kwaliteitstandaard beschrijft wat goede zorg is ongeacht de financieringsbron (Zvw, Wlz, Wmo, Jeugdwet, Aanvullende verzekering of eigen betaling door patiënt/cliënt). Opname van een kwaliteitsstandaard in het register betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de kwaliteitsstandaard beschreven zorg verzekerde zorg is. Wat onderdeel is van het verzekerde pakket is vastgelegd in de Zorgverzekeringswet.</i>
32	NVA	Anesthesist graag vervangen door anesthesioloog-pijnspecialist. Een pijnspecialist heeft een aparte opleiding en erkenning voor het diagnosticeren en behandelen van pijnbehandelingen.	<i>Tekst is aangepast.</i>
33	NVA	Pagina 11 Gesteld wordt dat sprake is van indicatie uitbreiding en een toename van het aantal behandelcentra. Dit is niet onderbouwd. Hoewel wij begrijpen dat dit voor u de aanleiding is geweest, verdient dit onzes inziens al in deze alinea een extra zin ter nuancering, zeker gezien de Promise data deze bewering niet ondersteunen.	<i>Tekst is aangepast.</i>
34	NVA	Pagina 17 Gesteld wordt dat binnen de definitie- en classificatiesystemen die in de geneeskunde gebruikt worden (zoals de ICD-10) is (chronische) pijn doorgaans niet als afzonderlijke diagnose wordt geclassificeerd. Sinds de ICD-11 is chronische pijn wel degelijk als separate diagnose opgenomen. Graag opnemen.	<i>Tekst is aangepast.</i>
35	NVA	Pagina 20 Hier wordt een vrij stellige uitspraak gedaan over het effect van veel interventionele pijnbehandelingen: "Het effect van veel interventionele pijnbehandelingen bij chronische pijn is vaak van tijdelijke aard." De stelling wordt niet onderbouwd en is te kort door de bocht. Naar ons idee heeft deze stelling geen meerwaarde en kan deze weggelaten worden.	<i>Geen wijziging: dit is letterlijk overgenomen uit de zorgstandaard chronische pijn.</i>
36	NVA	Pagina 20 In de samenstelling van het multidisciplinair pijnbehandelteam mist de anesthesioloog-pijnspecialist.	<i>Zie vraag 18. Toegevoegd: Op indicatie kunnen ook andere disciplines ingeschakeld worden.</i>
37	NVA	Pagina 21 Wij hebben enkele tekstuele correcties: <i>De termen 'neurostimulatie' en 'neuromodulatie' worden vaak door elkaar gebruikt. Onder neurostimulatie verstaat Zorginstituut Nederland het implanteren van een neurostimulator (pulsgenerator) waarbij via een of meer leads met elektrodes het ruggenmerg (dorsal Column of dorsal horn) , _dorsal root ganglion rechtstreeks door elektrische prikkels beïnvloed worden.</i>	<i>Tekst is aangepast bij voetnoot 1 en op pagina 21.</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<p><i>Neuromodulatie wordt door de International Neuromodulation Society (INS) gedefinieerd als een technologie die direct op het myelum of zenuwweefsel werkt en is ons inziens een verzamelnaam waaronder zowel implantatie valt van een neurostimulator (voor toediening van elektrische prikkels) als van een intrathecale catheter met pomp (voor toediening van medicatie rechtstreeks bij in de liquor rondom het myelum).</i></p> <p>Deze correcties moeten vaker worden toegepast, zoals in 3.4.1.</p>	
38	NVA	<p>Pagina 22</p> <p>In het overzicht van firma's die SCS op de markt brengen ontbreken Saluda en Stimwave.</p>	<i>Firma's zijn toegevoegd.</i>
39	NVA	<p>Pagina 23</p> <p>Aangegeven is dat in België een testperiode van vier weken wordt gehanteerd conform het KCE Rapport Neuromodulatie bij Chronische Pijn (2012). Dit is in 2016 echter bijgesteld naar drie weken, omdat bij een langere testperiode de kans op infectie groter is. Graag opnemen.</p>	<i>Dit is toegevoegd in de voetnoot.</i>
40	NVA	<p>Pagina 23</p> <p>De paragraaf instellingen is niet geheel correct als het gaat om de conventionele stimulatie. Tot 2010 was conventionele stimulatie tonisch; met de komst van andere frequentievormen burst, 1000HZ, HF-10, HD zijn er diverse vergelijkende studies verricht die de superioriteit van deze frequentie hebben aangetoond t.o.v. conventionele laag frequente stimulatie en de plek voor conventionele stimulatie hebben veranderd, (ref sensa studie, sunburst studie , PROCO studie).</p>	<i>De Sensa- , de PROCO- en de Sunburststudie laten zien dat de effectiviteit van andere vormen van stimulatie tenminste dezelfde resultaten geven als conventionele SCS. Echter de studies includeren geen FBSS patiënten, maar patiënten met chronische (terugkerende) rugpijn.</i>
41	NVA	<p>Pagina 23</p> <p>M.b.t. de alinea over batterijen in de paragraaf instellingen: met de komst van andere frequentie mogelijkheden is er ook een intrede gekomen van oplaadbare batterijen. Deze batterijen hebben een langere levensduur maar ook hogere kosten. Een kosten effectiviteit studie heeft aangetoond dat bij een levensduur van <4,5 jaar een oplaadbare batterij het meest kosten efficiënt is.</p>	<i>Een opmerking over oplaadbare batterijen is toegevoegd.</i>
42	NVA	<p>Pagina 23</p> <p>In de paragraaf werkingsmechanisme SCS wordt onterecht gesteld dat het precieze werkingsmechanisme van neuromodulatie bij pijn onbekend is. Inzicht in het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de werking van ruggenmergstimulatie bij behandeling van neuropathische pijn is met behulp van translationeel onderzoek verkregen. Dierexperimentele studies in modellen voor chronische neuropathische pijn (die daarmee de kliniek van Complex Regional Pijn Syndroom (CRPS) als wel Failed Back Surgery Syndroom (FBSS) representeren) hebben aangetoond dat het mechanisme hoofdzakelijk segmentaal is en dat daarbij met name de afgifte van de neurotransmitter GABA in het ruggenmerg wordt geregeld. Dit dierexperimentele onderzoek en rol van GABA in het mechanisme van ruggenmergstimulatie is bevestigd in klinische studies. De rol van GABA als neurotransmitter in het ruggenmerg die de nociceptieve input reguleert en via ruggenmergstimulatie beïnvloedt kan worden</p>	<i>Tekst is aangepast.</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<p>liggen in lijn met de door Melzack en Wall geformuleerde Gate Control theory (voor review zie Sdrulla et al., 2018).</p> <p>Dierexperimenteel onderzoek in modellen voor diabetische pijnlijke polyneuropathie (PDPN) hebben laten zien dat ook hier een segmentaal mechanisme de hoofdrol speelt bij het pijnstillende effect van ruggenmergstimulatie¹¹⁰. Een invloed van (hogere) stimulatiefrequenties bij PDPN is vooralsnog dierexperimenteel aangetoond alsmede de rol van GABA-erge neurotransmissie in het ruggenmerg.</p> <p>Dit komt tevens terug in andere tekstdelen, zoals 5.5.1.2.</p>	
43	NVA	<p>Pagina 24</p> <p>De omschrijving SAN (spinal administered narcotics) is formeel onjuist, omdat er doorgaans geen narcotica spinaal worden toegediend. Het betreft analgetica. Morfine, hydromorfon, ziconotide en sommige lokaal anesthetica wordt voor continue spinale toediening gebruikt. Men kan in dit kader dus beter spreken van ©IDD ((continuus) intrathecal drug delivery).</p>	<i>Tekst is aangepast.</i>
44	NVA	<p>Pagina 25</p> <p>Opgemerkt wordt dat zeer inspannende activiteiten of herhalende bewegingen mogelijk schade kunnen toebrengen aan de neurostimulator of geleidingsdraden en het neuromodulatiesysteem kan deze dagelijkse activiteiten dus beperken. Dit is niet juist. Als het gaat om de dagelijkse activiteiten is het doel juist dat deze worden vergroot. De opmerking geldt wel ten aanzien van extreme activiteiten.</p>	<i>Tekst is aangepast.</i>
45	NVA	<p>Pagina 26</p> <p>Genoemde richtlijnen zijn niet geheel monodisciplinair; in zowel de knelpuntenanalyse, commentaarfase als autorisatiefase is een brede groep zorgprofessionals betrokken. Daarnaast zijn niet alle richtlijnen genoemd. Zo is er een multidisciplinaire richtlijn van de Vereniging voor Revalidatie Artsen en NVA over het Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1.</p>	<i>Geen aanpassing.</i>
46	NVA	<p>Pagina 27</p> <p>Graag toevoegen dat studies waarin neuromodulatie wordt vergeleken met sham stimulatie tot 2016 niet mogelijk waren, omdat zenuwstimulatie tot 2016 altijd paresthesieën gaf en patiënten dit weten. Om die reden is voor studies tot 2016 vaak gekozen voor een laag frequente, tonische stimulatie, omdat deze naar verwachting en ervaring weinig tot geen effect heeft op de uitkomst en daarmee een betere vergelijking mogelijk maakt. Daarbij komt dat veel internationale studies door de FDA geaccepteerd moeten worden. De FDA accepteert geen studies zonder neurostimulator als comparator. Ook medisch ethische commissies keuren tot op heden het uitvoeren</p>	<i>Tekst is aangevuld met voetnoot.</i>

¹¹⁰ Pluijms, W.A., et al., *The effect of spinal cord stimulation frequency in experimental painful diabetic polyneuropathy*. Eur J Pain, 2013. 17(9): p. 1338-46. van Beek, M., et al., *Spinal cord stimulation in experimental chronic painful diabetic polyneuropathy: Delayed effect of High-frequency stimulation*. Eur J Pain, 2017. 21(5): p.795-803

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<p>van sham studies met een langdurige sham tak niet goed. Max fase is tot op heden 3 maanden; de eerste 3 maanden na implantatie waar patiënten nog frequent op pijnpoli's komen en veel aandacht krijgen. Veel aandacht waarvan bekend is dat dit een belangrijk placebo fenomeen is; juist de periode 3-9 maanden is interessant; een perioden die we tot op heden niet hebben kunnen onderzoeken maar die we bij patiënten met zeer heftige pijn ook niet ethisch achten. Medisch ethische commissies streven naar intention to treat studies.</p> <p>Dit komt ook terug in latere paragrafen, zoals 6.6.1.3.</p>	
47	NVA	<p>Pagina 27</p> <p>Wij hebben een tweetal bezwaren ten aanzien van de vergelijking met optimale (para) medische behandeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesteld wordt dat neuromodulatie wordt toegepast als last resort behandeling, ofwel als alle therapieën falen. Hoe ethisch is het dan om een studie te doen waarbij je SCS vergelijkt met een behandeling die al gefaald heeft, anders was de patiënt niet in aanmerking gekomen voor SCS. Tot voor kort (voor de komst van neuromodulatie) was een re operatie de beste behandeling voor FBSS patiënten. - De voorwaardelijke toelating van occipitalis-stimulatie voor chronisch medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn (ICON studie) gaat uit van onderzoek waarbij beide groepen effectieve stimulatie krijgen. Dit is in tegenspraak met hetgeen hier gesteld wordt. 	<p><i>De PICOT is al in een vroeg stadium voorgelegd aan alle geconsulteerde partijen. Daarop zijn schriftelijke reacties ontvangen die we hebben meegenomen, indien dit tot aanscherping van de voorliggende onderzoeksvraag zou leiden. We hebben de definitieve PICOTs aan alle partijen teruggekoppeld en uitgebreid beargumenteerd waarom we opmerkingen wel of niet hebben meegenomen met de benodigde argumentatie.</i></p> <p><i>Om vast te stellen of zorg voldoet aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk volgen wij de principes van evidence based medicine (EBM). Onze werkwijze hebben wij vastgelegd in het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk'. In dit rapport staat beschreven dat we een nieuwe interventie altijd vergelijken met de standaard (huidige) zorg. De standaardbehandeling is de behandeling die in de dagelijkse praktijk wordt gezien als de eerste keus behandeling. In het voorliggende rapport is de onderzoeksvraag of neuromodulatie ten opzichte van de gebruikelijke zorg meerwaarde heeft voor de patiënt met chronische pijn. De enige vergelijking die een antwoord kan geven op de onderzoeksvraag is dan een vergelijking met een behandeling zonder SCS. Her-operatie is bij deze groep patiënten niet meer aan de orde.</i></p> <p><i>De ICON studie is een prospectieve, gerandomiseerde, dubbel-geblindeerde, parallelgroep, multicenter internationale klinisch onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van occipitale zenuwstimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn tussen de hoge (100%) en lage stimulatie groep (30%). Bij 30% stimulatie voelt de patiënt paresthesieën, net als bij hoge stimulatie. Daarmee zijn de patiënten geblindeerd in deze studie. Het effect van 30% stimulatie is onbekend. In de aanvraag is door de onderzoeksgroep aangegeven dat toen de verwachting was dat dit geen effectieve behandeling is.</i></p>
48	NVA	<p>Pagina 30</p> <p>Tabel 2: De waarden van het artikel van Ostelo zijn onjuist overgenomen. De Vas is 15mm in plaats van 2 cm. Bovendien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zijn deze waarden toegepast in een studie naar lage rugklachten; het de vraag is of ze 1 op 1 toepasbaar zijn op andere aandoeningen. <p>Ostelo geeft in zijn artikel de waarden voor change within groups. Dit is niet zonder</p>	<p><i>Zie ook vraag 19 en 29</i></p> <p><i>Bij het opstellen van de PICOT is deze vraag ook aan de orde geweest. Toen hebben we het volgende antwoord gegeven (1 juni 2018).</i></p> <p><i>"De reacties betreffen de verschillen binnen de groepen. De SLKN geeft weliswaar aan dat vastgehouden zou moeten worden aan een verbetering van 50%, en dat 30% te ruim is, maar mede gezien de reactie van de patiëntenvereniging PVVN is onze</i></p>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		meer te extrapoleren naar een klinisch relevant verschil tussen groepen (difference between groups).	<p><i>conclusie dat binnen de groepen een verbetering van 30% als klinisch relevant wordt beschouwd en niet 50%. Op de NRS / VAS moet er een verbetering zijn van ten minste 2 punten.</i></p> <p><i>Er zijn geen klinisch relevante afkapwaarden voor tussen de groepen aangedragen. Volgens VvNN en NVA gaat het in deze beoordeling om een vergelijking tussen twee actieve behandelingen. Dit onderschrijven wij niet: in deze beoordeling wordt een actieve behandeling (neurostimulatie) vergeleken met een niet actieve c.q. niet effectief gebleken behandeling. Voor het meten van effect van behandeling tussen groepen bij chronische pijn vinden we het dan ook gerechtvaardigd om een verschil van 2 punten of 30% op NRS/VAS als klinisch relevant te beschouwen."</i></p> <p><i>In uw brief van dd 3 aug 2018 heeft de NVA ook deze vraag gesteld en hebben we het volgende geantwoord:</i></p> <p><i>Voor het meten van het effect van behandelingen tussen groepen bij chronische pijn vindt u het gerechtvaardigd om een verschil van 2 punten of 30% op NRS/VAS als klinisch relevant te beschouwen. Op basis van welke gronden wordt afgeweken van Ostelo (2008) die 15mm verschil op de VAS score hanteert?</i></p> <p><i>De minimal important change (MIC) is in lijn met Ostelo (2008). Graag willen we verwijzen naar hetgeen in de publicatie in het hoofdstuk 'Discussion' is verwoord, met name pagina 93 bovenaan. De auteurs geven aan dat de ranges, zie ook de eerste twee tabellen in het artikel, '(...) require the user to know when to use the larger or smaller values', en dat de laagste MIC niet altijd de meest geschikte is voor een patiëntengroep of interventie: '(...) a smaller MIC may be appropriate to a simple, cheap, and safe intervention, whereas a larger MIC may be more appropriate to an expensive, risky procedure'. Aangezien neuromodulatie tot de laatste categorie behoort is de MIC op 2 punten of 30% gezet (overigens betekent bij een VAS op baseline van > 6.7 een verbetering van 30% een verbetering van > 2 punten). Verder willen wij opmerken dat wij in de consultatieronde m.b.t. de concept PICOTs geen bezwaar hebben ontvangen van de NVvN tegen een verschil van 2 op de VAS score, ook de NVN heeft in de reactie op consultatie niet een verschil van 15 mm op de VAS genoemd.</i></p>
49	NVA	<p>Pagina 30</p> <p>Wij kunnen ons niet vinden in de uitsluiting van de systematische review van Bala 2008 en de studie van North 2005 voor het beschrijven van de uitkomsten pijn en functioneren. De studie van North is geëxcludeerd vanwege verkeerde vergelijkende behandeling.</p> <p>Wanneer deze vergelijking wordt doorgetrokken, constateren wij twee onjuistheden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Een vergelijk met CMM past volgens deze redenering ook niet binnen de PICOT. • Morozov 2015 wordt wel geïnccludeerd. 	<p><i>De SR van Bala is geïnccludeerd voor de beoordeling van complicaties. Voor de beoordeling van effectiviteit hebben we Bala niet geïnccludeerd. Bala includeert twee RCT's: Kumar en North. De studie van Kumar hebben wij al geïnccludeerd, de studie van North niet. De studie van North hebben wij uitgesloten omdat de P niet overeen komt met de P uit onze PICOT. In de studie van North wordt vergeleken met her-operatie, in onze beoordeling zijn patiënten chirurgisch uitbehandeld.</i></p>
50	NVA	Pagina 55	<i>De Sensa-, de PROCO- en de Sunburststudie laten zien dat de effectiviteit van andere</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		Graag ook de Sensa, Proco en Sunburst meenemen (zie referentie 1,2,3) .	<i>vormen van stimulatie tenminste dezelfde resultaten geven als conventionele SCS. Echter de studies includeren geen FBSS patiënten, maar patiënten met chronische (terugkerende) rugpijn. De studies voldoen niet aan de PICOT wat betreft P en C.</i>
51	NVA	<p>Pagina 56</p> <p>In de paragraaf "Passend onderzoek en effecten" wordt genoemd dat "voor het aantonen van de effectiviteit een goed uitgevoerde randomized controlled trial (RCT) vereist is". Dit geldt niet voor aandoeningen welke geclassificeerd worden als "weesaandoening", met een "weesbehandeling" en een "weesgeneesmiddel (bv ziconotide)". Voor de beoordeling van "weesaandoeningen" met een "weesbehandeling" en een "weesgeneesmiddel" wordt best level of evidence vaak binnen een consensus richtlijn aangehouden.</p> <p>SAN wordt toegepast bij zeer refractaire vormen van chronische pijn van maligne en niet-maligne aard, daar waar zelfs intensieve revalidatie, uitgebreide orale of parenterale medicamenteuze behandeling, SCS en/of DRG stimulatie geen uitkomst bieden. Het betreft hier een patiëntengroep met een prevalentie van 0,000025%, een "weesaandoening" dus. Het is onmogelijk om bij "weesaandoeningen" een RCT uit te voeren daar de patiëntenaantallen simpel weg te klein zijn. In Nederland betreft het maximaal 30 patiënten per jaar, die in aanmerkingen komen voor SAN bij benigne vormen van chronische pijn. Het is derhalve niet verwonderlijk dat er voor de gestelde PICOTs geen RCT's gevonden zijn. De conclusie aangaande SAN bij FBSS wordt o.b.v. slechts één artikel genomen.</p> <p>Hoewel deze studie (logischer wijs van lage kwaliteit van bewijs) superioriteit voor SAN op chronische pijn bij FBSS laat zien wordt gesteld dat SAN voor deze "weesaandoening" niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Gezien SAN een "weesbehandeling" betreft, is het logisch dat er bredere groepen van chronische pijn (zoals maligne en non-malige) gedefinieerd worden om de effectiviteit van SAN te beschrijven. Om binnen beschreven indicaties van de PICOTs te blijven betreft het non-maligne chronische pijn. Wij zijn van mening dat beoordeling van de stand van wetenschap en praktijk o.b.v. de gestelde PICOT's met "bepalingen van passend onderzoek" niet passend zijn voor de beoordeling van SAN voor de gestelde indicaties. SAN dient beoordeeld te worden in termen van een "weesbehandeling". De publicatie van <i>Wallace uit 2006</i> beschrijft de effectiviteit voor patiënten met zeer refractaire non-maligne pijn. Daarnaast is er een zeer uitgebreide internationale consensus richtlijn beschikbaar, waarin de bewijs geclassificeerd wordt. Deze consensus richtlijn kent een zeer recente update.</p> <p>Wij stellen voor de stand van wetenschap en praktijk ten aanzien van SAN te beoordelen aan de hand van de internationale consensus richtlijn. Tevens moeten criteria voor de toepassing (volume, centra, indicaties) van SAN worden opgenomen in het kwaliteitssysteem.</p>	<i>Ter kennisgeving aangenomen.</i>
52	NVA	<p>Pagina 60</p> <p>De tekst over het onderscheid tussen FNSS en FBSS verdient nuancering. De</p>	<i>De vraag of FNSS met radiculaire armpijn door compressie van de wortel vergelijkbaar is met FBSS (met overwegend beenpijn) hebben wij voorgelegd aan de WAR. De WAR</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		pathofysiologie van pijn is bij beschadiging van de cervicale wortel hetzelfde als bij FBSS. Voor nadere toelichting verwijzen wij u graag naar het commentaar van de NVN. Dit heeft tot gevolg dat geen splitsing plaats zou moeten vinden en de conclusies dus anders gewogen.	heeft geadviseerd deze als vergelijkbaar te beschouwen. Dit advies nemen wij over. Daarmee wordt SCS voor de behandeling van FNSS (met radicaire armpijn door compressie van de wortel) verzekerde zorg.
53	NVA	Pagina 70 CRPS is een auto inflammatoire aandoening die gepaard kan gaan met een beschadiging van het somatosensorische systeem. Niet enkel te definiëren als neuropatisch pijnsyndroom.	Tekst aangepast en verwijzing toegevoegd naar de richtlijn CRPS-1. NB: Volgens deze richtlijn is een eenduidige en allesomvattende pathofysiologie van CRPS-I nog niet voorhanden.
54	NVA	Pagina 83 Door de gekozen PICOT wordt de accurate studie uitgesloten. Deze studie toont superioriteit van DRG stimulatie t.o.v. ruggenmergstimulatie voor CRPS in de onderste extremiteit. In België kiest men er voor om op basis van deze studies alleen DRG neurostimulatie toe te laten voor CRPS en voetpijn. Graag toevoegen zodat voorkomen wordt dat een kleine groep patiënten met invaliderende pijn een bewezen effectieve therapie wordt onthouden.	Zie ook punt 27. De ACCURATE studie vergelijkt SCS met DRGS bij de indicatie CRPS in de onderste extremiteiten. Wij hebben deze studie aanvankelijk niet opgenomen in de beoordeling omdat deze niet voldoet aan de PICOT. Partijen geven aan dat nieuwe studies alleen vergelijking tussen verschillende soorten neurostimulatie zullen betreffen en dat er geen nieuwe studies gedaan zullen worden waarin neuromodulatie (waaronder DRGS) wordt vergeleken met conservatieve behandeling. De SCS-behandeling beoordelen wij bij deze indicatie positief. Na beoordeling van de ACCURATE studie kunnen wij ons vinden in het verzoek van partijen en hebben wij dit op 3 juni 2019 voorgelegd aan de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR adviseert ons de ACCURATE studie inderdaad mee te nemen in de beoordeling. We hebben daarom besloten deze studie op te nemen en komen daarmee bij deze indicatie uit op een positief oordeel over de effectiviteit van DRGS bij CRPS met voet/beenpijn.
55	NVA	Pagina 85 en 86 De samenstelling van het multidisciplinair team is afhankelijk van de indicatie. Voor CRPS: anesthesioloog-pijnspecialist, revalidatiearts, neuroloog en psycholoog.	Voorgestelde tekst NVA overgenomen. Verder hebben we het volgende aangetekend: In het plan van aanpak van de NVA betreffende het 'kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn' is als actiepunt genoemd: "nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen". Wij gaan ervan uit dat dit aspect daarbij wordt betrokken.
56	NVA	Pagina 85 "Effectiviteit op lange termijn. Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat na 2-5 jaar de effecten van SCS uit te kunnen doven (Kemler 2004 en 2008). Daarom moet het vervolgtraject helder zijn: hoe vaak moeten controles bij de patiënt plaatsvinden en wanneer kan/moet eventueel gestopt worden met neuromodulatie?" Dit behoeft nuance; iedere studie verlies naar verloop van tijd significantie als je non responders na jaren in je analyse mee blijft nemen. De Kemler studie toont met name wel persisterende effectiviteit aan na 5 jaar in de initiële respondergroep.	In het plan van aanpak voor het 'kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn' wordt als actiepunt genoemd: "nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen". Daarin is vermeld dat ook het aspect nazorg daarin wordt meegenomen.
57	NVA	Pagina 86 Recentere studies niet vallend binnen deze picot laten zien dat modernere stimulatie vormen (hf, burst, HD, 1000HZ of mn een combinatie hiervan) betere lange termijn uitkomsten laten zien. Ook is duidelijk dat iedere individuele patiënt recht heeft op de therapie die het beste past bij deze patiënt. De huidige systemen bieden steeds meer de mogelijkheid diverse frequenties te combineren wat het mogelijk maakt na een	Voor kennisgeving aangenomen.

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		positieve proefperiodes (zelfs ook binnen de proefperiode) te alterneren met frequenties met als doel resultaten op korte en lange termijn te verbeteren.	
58	NVA	Pagina 91 <i>Slangen (2014) – schenking Medtronic</i> Navraag leert dat dit geld geen schenking was voor auteur, maar onderzoeksbudget.	<i>Geen reden voor aanpassing van onze tekst. In de publicatie lezen we dit: "This study was supported by Medtronic, which provided a grant for the employment of R.S. for 3 years. No other potential conflicts of interest relevant to this article were reported. Medtronic was not involved in the analysis and interpretation of the data or in writing the manuscript."</i>
59	NVA	Pagina 92 <i>Van Beek 2018</i> Aanvullen met opmerking dat de uitkomsten van de controle groep ontbreken vanwege de mogelijkheid tot cross-over waar gebruik van is gemaakt.	<i>Toegevoegd.</i>
60	NVA	Pagina 100 Richtlijn pijnlijke diabetische polyneuropathie (NIV) ontbreekt. Ruggenmergstimulatie is onderdeel van deze richtlijn.	<i>Toegevoegd.</i>
61	NVA	Pagina 101 Zoals eerder aangegeven is de samenstelling multidisciplinair team afhankelijk van de indicatie. DPN: neuroloog, anesthesioloog-pijnspecialist, psycholoog.	<i>Zie ook punt 55.</i>
62	NVA	Pagina 134 Opvallend is dat wordt gesteld dat de conclusies uit de Cochrane review over zijn genomen, echter in uw aanbeveling duidt u negatief; dat is bijzonder in het licht van het eerder gestelde. Ubbink concludeert dat in een streng geselecteerde groep patiënten met PVD SCS een therapie kan zijn die ledematen kan redden, onze inziens een zeer nuttige therapie. Uiteraard in brede teams en geselecteerde centra.	<i>We hebben de beoordeling van de kwaliteit van de studies en de data overgenomen, maar niet de conclusies van de Cochrane review. We hebben de data geanalyseerd en beoordeeld aan de hand van ons beoordelingskader. Hierop hebben wij onze conclusies gebaseerd. Deze wijken inderdaad af van de conclusies van de review.</i>
63	NVA	Pagina 135 Wij kunnen ons niet vinden in de conclusie dat SCS niet beschouwd kan worden als effectieve behandeling bij perifere arterieel vaatlijden en ischemische pijn.	<i>We hebben dit ter kennisgeving aangenomen; argumentatie hiervoor ontbreekt namelijk.</i>
64	NVA	Pagina 155/156 Gesteld wordt dat voor het aantonen van effectiviteit goed uitgevoerde gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT) zijn vereist. Hoewel conform de grade methodiek, geeft het een onevenwichtig beeld om voor het beoordelen van complicaties naast RCT's ook case/cohort studies te nemen maar voor aantonen van "effectiviteit" niet. Voor het aantonen van de effectiviteit van neuromodulatie bij RAP zijn goed uitgevoerde RCT's noodzakelijk. Als RCT's van lage kwaliteit zijn is het maar de vraag of de conclusies die uit deze RCT's worden getrokken wel van toegevoegde waarde zijn bij het beoordelen van de effectiviteit. Men dient zich te realiseren dat met beoordeling volgens de GRADE systematiek een andere vorm van RCT's dient te worden ontworpen en uitgevoerd om zo 'risk of bias', 'inconsistentie' en 'onnauwkeurigheid' te voorkomen en daarmee een betrouwbaar oordeel te geven over de effectiviteit van neuromodulatie bij RAP. Echter indien de beschikbare RCT's, zoals bij RAP het geval is, om uiteenlopende redenen van onvoldoende kwaliteit zijn, dienen ons inziens ook case/cohort series meegenomen te worden in het oordeel om	<i>Hoewel we in principe alleen gepubliceerde studies betrekken in onze beoordelingen hebben we de studie (Vervaat et al) voor de volledigheid bekeken om in te schatten of het includeren van deze studie gevolgen voor de beoordeling zou hebben. Wij komen tot de conclusie dat dit niet geval zou zijn. Volgens de GRADE methodiek start een observationele studie met een laag vertrouwen. Deze studie zou zeer waarschijnlijk downgrade worden vanwege de onverklaarde hoge uitval, waarmee het GRADE beoordeling op zeer laag uitkomt. Dit betekent dat er zeer weinig vertrouwen is in de uitkomsten van de studie. Dit is onvoldoende voor een positieve beoordeling. Het artikel lijkt bovendien niet af; de discussiesectie ontbreekt. Ook worden de resultaten alleen in grafieken weergegeven en niet op een andere manier gerapporteerd waardoor het precieze effect moeilijk te beoordelen is.</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<p>op deze wijze toch een min of meer 'gewogen' schatting te verkrijgen van de effectiviteit. In het rapport missen we deze case/cohort studies aangaande de effectiviteit. Dit is betreurenswaardig omdat in verschillende cohort studies een ander beeld wordt gezien m.b.t. de effectiviteit van neuromodulatie bij RAP resp. een andere conclusie kan worden getrokken in vergelijking met de lage kwaliteit RCT's.</p> <p>In 2010 zijn de afdelingen anesthesiologie-pijngeneeskunde en cardiologie van het Catharina ziekenhuis samen gestart met het project "Refractaire Angina Pectoris en Neuromodulatie" in een gezamenlijk spreekuur. Op basis van internationale criteria worden patiënten geselecteerd en behandeld. Verwijzing vindt plaats vanuit een groot adherentie gebied waaronder afdelingen cardiologie uit het zuiden en midden van Nederland (o.a. Maastricht, Heerlen, Venlo, Tilburg, 's Hertogenbosch, Nijmegen en Amsterdam). Op deze wijze is sinds 2010 is een cohort patiënten ontstaan dat we hebben vervolgd middels poliklinische follow-up en ziekte specifieke vragenlijsten naar het effect op de kwaliteit van leven en tevens angina pectoris karakteristieken en medicatiegebruik middels pijndagboeken. Dit heeft geleid tot een recent artikel¹¹¹ waarvan we de submission versie bijsluiten (bijlage 2). Behalve deze recente en actuele Nederlandse cohort studie verwijzen ook naar een andere cohort studie¹¹² die is gepubliceerd.</p>	
65	NVA	<p>Pagina 156</p> <p>In het rapport wordt een korte opsomming gegeven over landen waar refractaire angina pectoris een erkende indicatie is voor neuromodulatie. In bijlage 3 wordt een uitgebreider overzicht gegeven. Opgemerkt dient te worden dat in de meerderheid van de Westerse landen neuromodulatie wel een erkende indicatie is bij refractaire angina pectoris.</p>	<p><i>De informatie over de vergoedingsstatus van behandelingen in andere landen ontleen wij aan websites en documenten van verzekeraars, overheden en wetenschappelijke verenigingen. Indien bij ons geen informatie bekend is over de vergoedingsstatus dan nemen wij dit niet op.</i></p>
66	NVA	<p>Hoofdstuk 12</p> <p>Een ander punt van commentaar maken we onder verwijzing naar het CvZ standpunt uit 2007. Op 26-3-2007 heeft het College voor Zorgverzekeringen (CvZ) het volgende geconcludeerd: "SCS als pijnbehandelingsmethode bij refractaire angina pectoris is zorg conform de stand van de wetenschap en de praktijk". De 'level of evidence' van deze studies is beoordeeld conform de EBRO richtlijnen (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling). De uitspraak van het CvZ is gebaseerd op een aantal studies: 4 RCT's (waaronder 3 RCT's die in het huidige Standpunt Neuromodulatie worden gebruikt: Hautvast et al., Norsell et al. en McNab et al.) en een aantal gepubliceerde</p>	<p><i>In het standpunt uit 2007 werden in verschillende studies en op verschillende uitkomstmaten positieve effecten van SCS gezien bij Angina Pectoris. Er zijn sinds 2007 echter nieuwe studies uitgevoerd. Wanneer we alle studies die voldoen aan de PICOT poolen per uitkomstmaat blijkt er geen klinisch relevant effect te zijn. Zie hiervoor paragraaf 12.3.</i></p> <p><i>De review Mekhail 2018 was ten tijde van onze search nog niet beschikbaar. We hebben deze nu alsnog bekeken bij de indicatie angina pectoris. De review includeert een aantal artikelen die ook zijn opgenomen in onze beoordeling (Zipes 2012, Lanza</i></p>

¹¹¹ F.E. Vervaat, A. van der Gaag, J.A. van Suijlekom, C.J. Botman, K. Teeuwen, I. Wijnbergen. *Improvement in Quality of Life and Angina Pectoris symptoms: One-Year follow-up of patients with refractory angina pectoris and spinal cord stimulation treatment.* Eur. J. Cardiology (submitted)

¹¹² Andrell P, Yu W, Gersbach P, Gillberg L, Pehrsson K, Hardy I, Stahle A, Andersen C, Mannheimer C. *Long-term effect of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris:-- results from the European Angina Registry Link Study (EARL).* Heart 2010 Jul;96(140):1132-1136

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<p>cohort/case series. De beoordeling van deze RCT's volgens de EBRO richtlijnen is positiever dan volgens de GRADE systematiek.</p> <p>Een recente systematic review uit 2018 toont aan dat neuromodulatie bij refractaire angina pectoris, beoordeeld volgens de systematiek van Guyatt et al., een effectieve behandelingsmethode is.</p> <p>Middels dit commentaar wensen we te benadrukken dat, mede door de huidige vorm van beoordelen middels GRADE, conclusies getrokken worden op basis van RCT studies die ontworpen zijn in de begin fase van evidence based medicine. Het gebruik van de bevindingen uit deze studies volgens de huidige GRADE maatstaven kan dus leiden tot een onterechte en derhalve onjuiste bepaling van de effectiviteit. Mede op basis van deze constatering willen we het belang van case/cohort studies nogmaals benadrukken.</p> <p>Dit laat onverlet dat verder onderzoek, bij voorkeur middels RCT's van goede kwaliteit, noodzakelijk zijn om tot een goede en betrouwbare uitspraak te komen omtrent de effectiviteit van neuromodulatie bij refractaire angina pectoris.</p> <p>Ter overweging willen we verder meegeven dat het aantal geïmplanteerde neuromodulatoren met als indicatie Refractaire Angina Pectoris op jaarbasis rond de 30 stuks bedraagt. Dit is slechts een beperkt aantal maar het feit dat deze behandelingsmogelijkheid kan worden aangeboden betekent desondanks voor de betreffende patiënten veel. Neuromodulatie is voor deze patiënten een 'last resort' behandeloptie die, zoals het Nederlandse cohort laat zien, onder voorwaarden van goede selectie en multidisciplinaire begeleiding door de disciplines cardiologie en anesthesiologie leidt tot 1. verbetering van de kwaliteit van leven, 2. een afname van angineuze klachten en angineuze karakteristieken en 3. een afname van medicatiegebruik. Indien de behandeling onder voorwaarden van een functionerend kwaliteitssysteem en een multidisciplinaire benadering kan worden behouden in een beperkt aantal en daarvoor specifiek geselecteerde cardiologische centra is dat van grote waarde in het behandelalgoritme van de patiënt met Refractaire Angina Pectoris in Nederland.</p>	<p>2011, McNab 2006, Hautvast 1998, Mannheimer 1998, de Jongste 1994), en twee studies die wij met reden (zie bijlage 2 bij Angina Pectoris) hebben geëxcludeerd: Eddicks 2007 (populatie is responders), Di Pede 2001 (rapporteert niet de juiste uitkomstmaten). Eén studie uit de review is niet opgenomen in onze beoordeling, dit is Lanza 2005. Deze studie betreft geen angina pectoris patiënten maar patiënten met cardiac syndrome X.</p> <p>Indien deze studie wel beschikbaar was geweest ten tijde van de search dan hadden we deze overigens niet kunnen gebruiken als uitgangspunt voor onze beoordeling. Hiervoor hebben we de puntschatters en betrouwbaarheidsintervallen nodig; deze worden in de review niet vermeld.</p>
67	NVA	<p>bijlage: Submission versie studie - Improvement in Quality of Life and Angina Pectoris Symptoms: One-Year Follow-up of Patients with Refractory Angina Pectoris</p>	<p>Geen reactie vereist.</p>
68	NVA	<p>bijlage: Vergoedingsstatus Neuromodulatie bij Refractaire Angina Pectoris</p>	<p>Zie punt 65.</p>
69	NVN	<p>Het commentaar van de NVN richt zich op de aandoeningen waarbij er een</p>	<p>Tekst is aangepast</p>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<p>beschadiging is in het somatosensore systeem) Pagina 60 <u>In de tekst staat:</u> In de consultatie van de PICOT kwam naar voren dat de NVA en VvNN geen onderscheid maken tussen "Failed Neck Surgery Syndrome" en "Failed Back Surgery Syndrome". De Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) gaf aan dat beide aandoeningen juist apart beschouwd moeten worden. Myelumcompressie is een contra-indicatie voor neurostimulatie. Bij FNSS zou vooral sprake zijn van klachten door een centraal myelumprobleem, waardoor het van belang is om onderscheid te maken tussen patiënten die vanwege myelumcompressie, wortelcompressie of vanwege beide geopereerd zijn. <u>Dat moet zijn:</u> Er is een anatomisch verschil tussen het cervicaal en lumbaal niveau. Wanneer een patiënt een cervicale hernia operatie heeft gehad en nadien nog pijn heeft, is het van belang om een onderscheid te maken tussen centrale pijn (beschadiging van het myelum) en radiculaire pijn (beschadiging van de cervicale wortel). Bij FNSS moet centrale pathologie wel uitgesloten worden (myelumschade). In het laatste geval is de pathofysiologie van pijn dezelfde als die van FBSS. In het eerste geval kunnen we daar geen uitspraak over doen.</p>	
70	NVN	<p>Pagina 69 <u>In de tekst staat:</u> Wij concluderen dat spinal cord stimulation (SCS) en dorsal root ganglion stimulation (DRGS) niet beschouwd kunnen worden als effectieve behandeling bij patiënten met 'failed neck surgery syndroom' ('FNSS'). Deze interventies behoren bij genoemde indicatie niet tot 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat SCS en DRGS bij de indicatie 'FNSS' niet behoren tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. <u>Opmerking:</u> Op basis van de (case) studies die gedaan zijn naar FBSS kan er geen uitspraak gedaan worden over de effectiviteit van neuromodulatie. Echter wanneer we kijken naar de pathofysiologische oorzaken dan zouden we de indicatie van FBSS voor FNSS kunnen overnemen indien er sprake is van status na perifere zenuwpijn (status na wortelcompressie en operatie), waarbij patiënt klaagt over pijn in de arm. Bij FNSS moet centrale pathologie wel uitgesloten worden (myelumschade).</p>	<p><i>De vraag of FNSS met radiculaire armpijn door compressie van de wortel vergelijkbaar is met FBSS (met overwegend beenpijn) hebben wij voorgelegd aan de WAR. De WAR heeft geadviseerd deze als vergelijkbaar te beschouwen. Dit advies nemen wij over. Daarmee wordt SCS voor de behandeling van FNSS (met radiculaire armpijn door compressie van de wortel) verzekerde zorg. Zie vraag 25 en 52</i></p>
71	NVN	<p>CRPS De diagnose CRPS wordt gesteld middels de Budapest criteria. De diagnose wordt meestal gesteld door de anesthesiologie. Neurologen zijn vaak niet betrokken hierbij en dat is ook zeker niet altijd nodig. Het is wel wenselijk om bij twijfel een neuroloog bij het multidisciplinaire team te betrekken ten aanzien van neurologische differentiaaldiagnoses.</p>	<p><i>Het optimale behandelteam per indicatie is onderdeel van het kwaliteitssysteem. Het kwaliteitssysteem wordt in december 2019 afgerond.</i></p>
72	NVN	<p>Opmerking blz. 100-102 <u>In de tekst staat:</u></p>	<p><i>Tekst is aangevuld.</i></p>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<p>Nederlandse richtlijnen: In de Zorgstandaard 'Chronische pijn' en de NHG-standaard 'Pijn' wordt neuromodulatie als behandeloptie genoemd als laatste stap in de stapsgewijze benadering van patiënten met chronische pijn. In het hoofdstuk over PDN in de richtlijn 'Praktische richtlijnen Anesthesiologische pijnbestrijding' van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie Sectie Pijn- en Palliatieve geneeskunde (NVA) en Vlaamse Anesthesiologische Vereniging voor Pijnbestrijding (VAVP) wordt SCS aanbevolen bij patiënten met PDN die langer bestaat dan een jaar</p> <p><u>Opmerking:</u> Hier is de richtlijn pijnlijke diabetische polyneuropathie niet in meegenomen. De Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) is regiehouder hiervan 28-11-2017. Daarin staat het volgende advies: overweeg ruggenmergstimulatie: <i>uitsluitend bij patiënten met ernstige PDNP en nadat conservatieve medicamenteuze en niet-invasieve niet-medicamenteuze therapie hebben gefaald.</i> In deze richtlijn staat ook met welke middelen de PDN patiënt behandeld dient te worden alvorens over te gaan op neuromodulatie; <i>Bepaal de medicamenteuze behandeling van pijnlijke diabetische polyneuropathie, in overleg met de patiënt, op basis van het profiel van de patiënt, de verwachte werkzaamheid, bijwerkingen en contra-indicaties. Overweeg: een SNRI (duloxetine en venlafaxine) als eerste keus; een TCA (bij voorkeur amitriptyline, nortriptyline) of antiepilepticum (gabapentine en pregabaline) als tweede keus; carbamazepine of topische 0,075% capsaïcine als derde keus.</i></p>	
73	NVN	<p>Voorts staat ook de organisatie van zorg uitgelegd in deze richtlijn. Aanvullende opmerking: Op basis van de case studies kan er geen goede uitspraak gedaan worden of SCS een effectieve behandeling is voor andere polyneuropathieën. Echter wanneer we kijken naar de pathofysiologie van perifeer neuropathische pijn en de werking van SCS zou je deze als hetzelfde kunnen beschouwen als die van bijvoorbeeld de PDN. De dun gemyeliniseerde A-delta vezels en de ongemyeliniseerde C vezels zijn beschadigd. Het voorstel is dan ook om deze wel toe te laten in het zorgverzekeringspakket onder strikte afspraken t.a.v. indicatiestelling. Diagnose moet aannemelijk gemaakt zijn door een neuroloog.</p>	<p><i>U vraagt of de bevindingen bij PDN niet toepasbaar zijn op andere vormen van onbehandelbare polyneuropathie en dat, kijkend naar de pathofysiologie van perifeer neuropathische pijn en de werking van SCS, deze als hetzelfde kan worden beschouwd als bijvoorbeeld PDN (met beschadiging van de dun gemyeliniseerde A-delta vezels en de ongemyeliniseerde C vezels). De NVN stelt voor deze wel als verzekerde zorg te beschouwen en toe te laten onder strikte afspraken t.a.v. indicatiestelling, waarbij de diagnose aannemelijk gemaakt moet zijn door een neuroloog. Omdat het aannemelijk is dat dunne vezels een rol spelen bij PDN kunnen we meegaan in de redenering dat een behandeling waarvan de effectiviteit is aangetoond voor PDN ook werkzaam kan zijn bij vergelijkbare ziektebeelden zoals dunne vezelneuropathie. Wanneer deze dunne vezelneuropathie bevestigd is door een neuroloog en een afwijkend huidbiopt kan SCS als behandeling worden ingezet. Ons inziens zou SCS echter bij andere vormen van pijnlijke neuropathie (anders dan PDN en dunne vezelneuropathie) voorsnog in onderzoeksverband moeten.</i></p>
74	NVN	<p>Opmerking blz 123 In de tekst staat: Wij concluderen dat spinal cord stimulation, dorsal root ganglion stimulation en dorsal nerve root stimulation niet beschouwd kunnen worden als effectieve behandeling bij</p>	<p><i>Zie ook punt 73</i></p>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<p>patiënten met chronische pijn door (mono)neuropathie als gevolg van letsel of plexuslaesie. Deze interventie behoort bij genoemde indicatie niet tot 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat deze behandelingen bij de indicatie chronische pijn door (mono)neuropathie of plexuslaesie als gevolg van letsel niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.</p> <p>Opmerking: Op basis van de case studies kan er geen goede uitspraak gedaan worden of SCS een effectieve behandeling is voor perifere neuropathische pijn (anders dan PDP). Echter wanneer we kijken naar de pathofysiologie van perifere neuropathische pijn en de werking van SCS zou je deze als hetzelfde kunnen beschouwen als die van bijvoorbeeld de PDN. De dun gemyeliniseerde A-delta vezels en de ongemyeliniseerde C vezels zijn beschadigd. Het voorstel is dan ook om deze wel toe te laten in het zorgverzekeringspakket onder strikte afspraken t.a.v. indicatiestelling. Diagnose moet aannemelijk gemaakt zijn door een neuroloog.</p>	
75	NVVR	<p>Conceptconclusie 1 : vooralsnog negatief, tenzij... : Onze algemene reactie is dat wij uiteraard content zijn met het feit dat er wel indicaties behouden blijven zoals het Failed Back Surgery Syndroom, maar daarnaast ook met de aanpassingen die gemaakt zijn na het overleg van 12 maart jl. waardoor de uitkomst nu middelmatige kwaliteit van bewijs is geworden.</p>	<i>Geen reactie nodig</i>
76	NVVR	<p>Conceptconclusie 2 negatief: kunnen wij alleen maar onze teleurstelling over de conclusie uitspreken. Daarbij hopen op het alsnog wijzigen van de standpunten, gebruik makend van de opmerkingen en reacties welke u van andere patiëntenverenigingen heeft ontvangen.</p>	<i>We begrijpen uw teleurstelling. Op grond van de reacties van partijen is voor een aantal indicaties het standpunt gewijzigd.</i>
77	NVVR	<p>Wij zijn van mening dat het wegvallen van diverse indicaties grote gevolgen zullen hebben voor veel van onze leden. Daarom pleiten wij er voor om meer indicaties 'overeind' te houden waar neuromodulatie voor een patiënt met rugklachten een oplossing kan zijn, daarbij zeker ook de coulanceregelingen niet zomaar laten verdwijnen.</p>	<i>Wij begrijpen uw teleurstelling dat neuromodulatie bij chronische pijn voor een aantal indicaties geen onderdeel meer is van het basispakket. De beoordeling van alle indicaties is zorgvuldig gedaan. Voor een aantal indicaties is geen evidence beschikbaar. Het bieden van coulancebetalingen is ter overweging van de zorgverzekeraars.</i>
78	NVVC	<p>De gebruikte methodiek sluit naar onze mening onvoldoende aan op de klinische praktijk van refractaire angina pectoris. Patiënten met refractaire angina pectoris zijn een zeer kleine uitbehandelde groep met TENS en/of SCS als "last resort treatment". Hierdoor zijn studies klein en ligt ons inziens de focus bij de beoordeling van neuromodulatie door het ZIN te veel op dubbel blind (of sham) gecontroleerde randomized trials, zonder daar observationele studies of meta-analyses in mee te nemen.</p>	<p><i>Andrell 2010: Hiervan zijn de volgende twee uitkomstmaten relevant: Angina frequentie (per week), en Angina frequentie (SAQ). Voor Angina frequentie per week komen wij op basis van de RCT's uit op lage kwaliteit van bewijs. De RCT's zijn downgrade op: "Randomisatiemethode niet beschreven, patiënt niet geblindeerd en vult zelf vragenlijsten in." Bij observationele studies is geen sprake van blinding en is de uitkomst self reported. Daarnaast heeft deze studie géén controlegroep, wat ernstiger is, dan een controlegroep met onduidelijke</i></p>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
			<p>randomisatie. Bij deze uitkomst is er daarom toch meer vertrouwen in de RCT's.</p> <p><i>Bij Angina frequentie (SAQ) komen we op basis van de RCT's uit op zeer laag (2 RCT's, we hebben change en post scores apart gerapporteerd). De studie van Andrell omvat grote aantallen, juiste follow-up duur (i.t.t. de RCT's), maar er is sprake van onnauwkeurigheid: op baseline was de score 25.1 (SD 17.52), na 1 jaar was dit 44.2 (SD 25.65). In Revman is deze niet te visualiseren (omdat het een éénarmige studie is) maar op basis van de hoge SD's is het betrouwbaarheidsinterval breed, en kunnen we op basis van deze resultaten het oordeel over deze uitkomstmaat niet wijzigen.</i></p>
79	NVVC	Wanneer data over een medische ziekte schaars zijn ten gevolge van kleine studie populaties, dan is een meta-analyse of systematische review essentieel om data te poolen. Dergelijke studies worden in het rapport echter geëxcludeerd, terwijl het ZIN een eigen systematische review maakt met een voor ons onduidelijke selectie van in- en exclusie van studies	<p><i>De geëxcludeerde reviews waren in tegenspraak met elkaar wat betreft de beoordeling van de kwaliteit van de opgenomen studies. Eén van de reviews rapporteerde foutieve data die niet overeenkomen met de data uit de originele publicatie, een andere review rapporteerde beperkt cijfers en in plaats daarvan een aanduiding met plussen en minnen om aan te geven wat het effect was. Om deze redenen hebben we besloten zelf een systematische analyse uit te voeren. De studies zijn geselecteerd op basis van de PICOT en het studiedesign.</i></p>
80	NVVC	Een ander argument om ook observationele studies of systematische reviews mee te nemen is dat dubbel blind (sham) onderzoek vrijwel onmogelijk is in deze populatie. De patiënt ervaart namelijk 'paresthesiën' bij SCS stimulatie en de beoordelend arts neemt dit waar op het electrocardiogram. Er is dus altijd bias, behalve als er 'subthreshold' of 'high frequency stimulation' wordt toegepast zoals in de studie van Eddicks et al.(2), maar deze studie wordt in de besluitvorming helaas niet meegenomen.	<p><i>In deze studie bestaat de populatie uit responders; patiënten die al een SCS implantaat hebben en hier een positief effect van ervaren. Dit komt niet overeen met de PICOT.</i></p>
81	NVVC	Met betrekking tot de zoektermen voor de PICOT wordt voor ons om onduidelijke reden 'ANGINA' niet meegenomen. Wanneer je 'Angina and Spinalcord stimulation' gebruikt kom je op 299 hits tegenover de 34 hits uit de zoektermen in het concept rapport, waardoor vele essentiële studies niet worden gevonden en meegenomen.	<p><i>Wij hebben op "angina pectoris" gezocht en 273 referenties gevonden. Na toevoeging van de zoekterm 'angina' kwamen nog 81 andere referenties aan het licht, waarvan 1 studie passend leek bij de PICOT. Dit was de meta-analyse van Wang et al. 2017. We hebben deze alsnog bekeken. De review includeert een aantal artikelen die ook zijn opgenomen in onze beoordeling (Zipes 2012, Lanza 2011, McNab 2006, Hautvast 1998, Mannheimer 1998, de Jongste 1994), en twee studies die wij met reden (zie bijlage 2 bij Angina Pectoris) hebben geëxcludeerd: Eddicks 2007 (populatie is responders), Di Pede 2001 (rapporteert niet de juiste uitkomstmaten). Eén studie uit de review is niet opgenomen in onze beoordeling, dit is De Jong 1993. Deze studie rapporteert niet over cruciale uitkomsten zoals geformuleerd in de PICOT.</i></p>
82	NVVC	In het rapport wordt "PIJN" beoordeeld als cruciaal en "functioneren of kwaliteit van leven" als belangrijk. Zoals eerder beschreven is angina pectoris een veel heterogeenere presentatie dan alleen "PIJN", en leveren vragen naar kwaliteit van leven, inspanningstolerantie, ziekte-specifieke aspecten en NTG gebruik crucialere uitkomsten op.	<p><i>Met 'pijn' wordt hier 'angineuze pijn' bedoeld, waarbij het niet alleen om 'gewone' pijn gaat, maar ook het zeer onaangename en belemmerende precordiale gevoel valt hier onder. Verder hebben verschillende partijen aangegeven 'pijn' als cruciale uitkomstmaat te beschouwen. Zo gaf de NVA (per email dd 30 april 2018) aan dat de cruciale uitkomstmaten 'efficacy' en 'safety' zijn, waarbij onder 'efficacy' verstaan wordt: Reduction in the number of angina attacks Reduction in the severity of anginal pain Functional improvement:</i></p>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
			<p>o Increased exercise duration o Increased time to angina onset o Improved Quality of Life o Reduction nitrate use Change in CCS class.</p> <p>Omdat dit veel verschillende uitkomstmaten betreft en in GRADE doorgaans drie cruciale uitkomstmaten gehanteerd worden, hebben we in onze PICOT de (ook) door de NVA genoemde bovenste twee uitkomstmaten als cruciaal genomen. Ook omdat het aantal aanvallen en de ernst van de angineuze pijn erg belangrijk zijn voor het functioneren.</p> <p>Onze indeling in 'cruciale' en 'belangrijke' uitkomstmaten wil niet zeggen dat functioneren geheel buiten beschouwing gelaten zal worden; een en ander hangt af van de bevindingen in de te beoordelen studies.</p>
	NVVC	Ook worden belangrijke kwaliteit van leven studies niet meegenomen zoals bijvoorbeeld de studie van Vulnik NC et al (3).	De claim is dat de SCS leidt tot een afname van pijn, een afname van het aantal aanvallen en dat het functioneren verbetert. Wij houden ons daarom aan de oorspronkelijke PICOT. We kunnen op basis van de cruciale uitkomsten een uitspraak doen over of de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarom betrekken de belangrijke uitkomstmaat kwaliteit van leven niet in de beoordeling.
84a	NVVC	Tevens worden alle ziekte specifieke vragenlijsten in de PICOT opgesplitst waardoor de statistische power nog lager wordt. Zie bijvoorbeeld een alternatieve methode van Tayler R et al (4).	Wij hebben change en post scores apart genomen omdat dit te interpreteren is. Tayler et al gebruiken in plaats daarvan de SMD en nemen alles samen. Dat kan inderdaad op deze manier, maar het is beperkt te interpreteren. We hebben overigens gekeken of het verschil uitmaakt, maar ook met een SMD en verschillende perioden / schalen / instrumenten gepooled ligt het effect om de "geen-verschil"-lijn.
84b	NVVC	Concluderend, hebben wij kritiek op de toepasselijkheid van de gehanteerde analyse methodiek in deze specifieke populatie, en vragen wij ons af of op afdoende wijze experts in het veld zijn geraadpleegd om alle inhoudelijk belangrijke studies in acht te nemen.	Wij hebben de wetenschappelijke verenigingen geconsulteerd; de NVVC heeft een afgevaardigde aangewezen die namens de NVVC input heeft kunnen leveren.
85	NVVC	Met betrekking tot de procedurele beoordeling, vinden wij het opvallend dat het ZIN tot een volledig tegengestelde conclusie komt in vergelijking tot 2007 (bijlage 3). In dat jaar heeft het College voor Zorgverzekeringen (CvZ) een positieve beoordeling gegeven voor "spinal cord stimulation voor patiënten met refractaire angina pectoris" conform de stand van de wetenschap en de praktijk. De beoordeling is toen verricht volgens de EBROrichtlijnen (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling) in tegenstelling tot de nu gebruikte GRADE methodiek. De beoordeling is verricht op vier randomized clinical trials (RCT's; waaronder drie RCT's die in het huidige Standpunt Neuromodulatie worden gebruikt: Hautvast et al., Norsell et al. en McNab et al.) en een aantal gepubliceerde cohort/case series. Op basis van beoordeling middels de GRADE systematiek wordt met dezelfde bewijsvoering een compleet tegengestelde conclusie getrokken. Bovendien toont een	Zie punt 66.

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		recent uitgevoerde systematische review uit 2018 (5) aan dat neuromodulatie bij refractaire angina pectoris, beoordeeld volgens de systematiek van Guyatt et al.(6), wél een effectieve behandelmethode is.	
86	NVVC	Ten slotte wordt in het rapport een aantal landen opgenoemd waar neuromodulatie een erkende indicatie is voor refractaire angina pectoris. In bijlage 4 vindt u een uitgebreider overzicht, waarin neuromodulatie in de meerderheid van Westerse landen een erkende indicatie is bij refractaire angina pectoris.	<i>Zie punt 65.</i>
87	NVVC	Wij vragen u om op basis van onze argumenten en de nieuwste uit Nederland afkomstige data (bijgevoegd in bijlage 1) uw definitieve oordeel op te schorten en uw afwijzing van SCS behandeling voor refractaire angina pectoris te heroverwegen	<i>De claim is dat de SCS leidt tot een afname van pijn, een afname van het aantal aanvallen en dat het functioneren verbetert. We kunnen op basis van de cruciale uitkomsten een uitspraak doen over of de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Ons oordeel blijft dat de effectiviteit van SCS bij angina pectoris niet is aangetoond.</i>
88	CRPS patiëntenvereniging en Pijnpatiënten naar één stem	In het hele rapport missen we wel de positieve ervaringen die door behandelaars maar met name door de vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties naar voren zijn gebracht. Wij zijn van mening dat patiënten ervaringen mee moeten wegen. (3 patiënten-verhalen toegevoegd van patiënten die langer dan 5 jaar neuromodulatie hebben). We zijn het met ZIN eens dat er meer duidelijkheid en beter inzicht moet komen voor de betreffende indicaties en neuromodulatie in het algemeen. We zijn in gesprek gegaan met dr. Kallewaard, bestuursvoorzitter van de NVA, over de stappen die door de NVA worden genomen. We hopen dat met het plan van aanpak door de NVA en de weging van het belang voor de betreffende patiënten ZIN tot een andere afweging komt m.b.t. het standpunt zoals aangegeven in de conceptconclusie.	<i>Bij beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk gaat het niet om beslissingen over individuele patiënten, maar om aanbevelingen respectievelijk beslissingen op populatieniveau. Individuele patiëntervaringen kunnen we niet mee laten wegen in de beoordeling. Wel zijn patiëntrelevante uitkomstmaten meegenomen in de beoordeling.</i>
89	NOV	De NOV denkt dat in hoofdstuk 13 goed wordt aangegeven dat ondanks gebrek aan bewijs er binnen de zorg toch een plek lijkt voor SCS. De gemandateerde van de NOV heeft zich met name verdiept in/bezig gehouden met de FBSS. Hiervoor is in dit dossier te lezen dat er wel enig bewijs is maar niet overtuigend. Voor alle andere indicaties lijkt dit bewijs nog minder aanwezig.	<i>Ter kennisgeving aangenomen.</i>
90	NOV	De NOV sluit zich aan bij het advies om bij SCS plaatsing multidisciplinair te werk te gaan. Vanwege de toch wel complexe materie lijkt het logisch dat dit geregionaliseerd wordt, al is dit geen specifieke wens.	<i>De optimale samenstelling van het multidisciplinaire behandelteam en de certificering van behandelcentra wordt opgenomen in het kwaliteitssysteem.</i>
91	PVVN	Neuromodulatie bij chronische pijn wordt al meer dan 30 jaar toegepast voor diverse indicaties. Het is voor ons daarom moeilijk om te begrijpen dat er in al die jaren niet meer bewijs en onderzoek is verzameld.	<i>(Ook) wij vinden het jammer dat afdoende bewijs ontbreekt over deze al lange tijd toegepaste behandeling. De beoordeling "Stand van Wetenschap en Praktijk" wordt gebaseerd op peer-reviewed</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		Uitgaande van onze eigen behandeling, maar ook van diverse leden, blijkt dat er jaarlijks bij de diverse ziekenhuizen vragenlijsten ingevuld moeten worden, met VAS-scores, beoordeling van het leven voor en na de implantatie enz. Deze data zouden ons inziens haarscherp kunnen aantonen wat de meerwaarde van de neuromodulator voor chronische pijnpatiënten is. We vragen ons af wat er met deze data gebeurd is. Waarom zijn de bestaande onderzoeken niet afdoende?	<i>literatuur. Op basis van de opgestelde PICOT's zijn zorgvuldige searches uitgevoerd. Patiënten vullen al geruime tijd vragenlijsten in, maar deze zijn (helaas) niet goed bruikbaar vanwege de verschillende manieren van uitvragen en/of waarschijnlijk niet altijd eenduidig of structureel verzameld en verwerkt. In het plan van aanpak kwaliteitssysteem neuromodulatie wordt e.e.a. opgenomen om te komen tot een landelijke verzameling van gegevens op basis van een inmiddels ontwikkelde dataset PROMS.</i>
92	PVVN	Wij denken dat het zinvol kan zijn, dat een aantal centra zich samenvoegt en gaat specialiseren in indicaties. Centra die meer gespecialiseerde zorg moeten kunnen gaan bieden en waar bredere kennis vergaard moet worden. Centra die het systeem gebruiken dat voor die specifieke patiënt met die specifieke aanpak het meeste succes zal genereren. De patiënt zal er geen moeite mee hebben om daarvoor eventueel verder te moeten reizen. Ook zijn wij van mening dat de selectiecriteria goed vastgelegd en uniform moeten worden. We hopen dat daardoor het bewijs voor behandeling met neuromodulatie voortaan zorgvuldiger kan worden opgebouwd. Indien gewenst zouden wij daaraan graag onze bijdrage willen leveren om met elkaar een zo goed mogelijke kwaliteitsregistratie neer te zetten.	<i>De (criteria voor) certificering van gespecialiseerde centra worden opgenomen in het kwaliteitssysteem.</i> <i>Wij stellen dit aanbod zeer op prijs, wij denken dat het zeer van belang is dat patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars samenwerken om gezamenlijk tot een zo goed mogelijk, goed werkend kwaliteitssysteem te komen.</i>
93	PVVN	Wij maken ons ernstig zorgen dat neuromodulatie bij chronische pijn uit het basispakket dreigt te verdwijnen. Neuromodulatie is een prachtige technologische ontwikkeling die beschikbaar is als pijnbestrijding en die voor een zo groot mogelijke groep patiënten beschikbaar moet blijven. Het niet langer vergoeden van neuromodulatie betekent een enorme stap terug in de tijd. Dat is voor ons onacceptabel. Want welke medicatie gaan pijnpatiënten dan krijgen als ze aan het eind van een behandeltraject zijn? Uiteindelijk levert iedere alternatieve medicatie een verslechtering van de kwaliteit van leven met alle gevolgen van dien. Zoals wij u eerder al schreven, bestaat er voor ons een wereld van vóór de implantatie en een wereld van ná de implantatie. Waar die eerste wereld zich vooral kenmerkte door hevige pijn, bijverschijnselen van dure, verdovende middelen en het 'buiten het spel staan' door arbeidsongeschiktheid, ervaren wij nu dankzij de neuromodulator aanzienlijk minder pijn, kunnen we beter functioneren en deelnemen aan de maatschappij en is de kwaliteit van leven, in de breedste zin van het woord, terug. <i>Een pijnreductie van 50% kan al zorgen voor een verbetering van kwaliteit van leven van 80%.</i> Daarom vinden we het belangrijk dat er ook in de toekomst voldoende ruimte blijft voor vergoeding van de neuromodulator. Juist voor de patiënten die aan het eind van	<i>Wij begrijpen de teleurstelling en zorgen over dat neuromodulatie bij chronische pijn voor een aantal indicaties geen onderdeel (meer) is van het basispakket. Om voor vergoeding vanuit het basispakket in aanmerking te komen moet een behandeling voldoen aan het in de Zorgverzekeringswet gestelde criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. De beoordeling van alle indicaties is zorgvuldig en volgens het beoordelingskader, het rapport 'Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'' (2015) gedaan. Voor een aantal indicaties blijkt geen evidence voor effectiviteit voorhanden.</i> <i>Wij zijn ons ervan bewust dat neuromodulatie soms ook een oplossing kan bieden voor pijnpatiënten met een aanpak/indicatie waarvoor geen evidence gevonden is. Bij beoordelingen van de stand van de wetenschap en praktijk gaat het echter niet om beslissingen over individuele patiënten, maar om beslissingen op grond van evidence op populatieniveau. Om te onderzoeken of neuromodulatie bij andere indicaties al dan niet effectief is, zijn goede studies c.q. is goede dataverzameling nodig. Wij juichen dergelijke onderzoeken toe, echter de Zorgverzekeringswet voorziet niet in vergoeding van behandelingen (c.q. behandeling van specifieke aandoeningen/indicaties) die niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Dergelijke onderzoeken moeten dan ook uit andere financieringsbronnen bekostigd worden.</i> <i>Wat betreft coulonce(regelingen), hier gaat niet het Zorginstituut over, maar dit is aan de zorgverzekeraars om te bepalen. Overigens betrokken partijen inmiddels in gesprek</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<p>hun behandeltraject zijn en zoveel baat (kunnen) hebben bij neuromodulatie. Patiënten zouden van coulance gebruik moeten kunnen maken om, ook buiten de huidige indicaties, toestemming te krijgen voor een behandeling met neuromodulatie waarbij ze niet afhankelijk moeten zijn van willekeur van zorgverzekeraars. Daarnaast is chronische pijn niet afhankelijk van een indicatie. Chronische pijn is een groot maatschappelijk probleem in Nederland. En als dan voor de juiste geselecteerde patiënt neuromodulatie een oplossing kan bieden, zijn wij van mening dat die behandeling beschikbaar moet zijn en blijven. Vanwege bovengenoemde punten kan de PVVN zich niet verenigen met het concept standpunt en pleiten wij er als Patiëntenvereniging derhalve nogmaals voor om het aantal bestaande indicaties niet te verminderen.</p>	<p><i>over een regeling voor patiënten die een aandoening/indicatie hebben waarbij neuromodulatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, maar die op dit moment een neuromodulatiesysteem hebben. Zie ook punt 94.</i></p>
94	PVVN	<p>Gezien de uitkomsten van uw concept waarin u aangeeft de evidence laag tot zeer laag te vinden, willen wij op voorhand pleiten voor een exit strategie. Wij bedoelen daarmee, dat patiënten die nu geïmplanteerd zijn, gegarandeerd bij elke zorgverzekeraar verzekerd zijn van onderhoud en/of vervanging van hun neuromodulatie systeem.</p>	<p><i>Zorgverzekeraars Nederland, NVA en Patiëntenvereniging hebben voor patiënten met een indicatie die als negatief is beoordeeld en die nu een neuromodulatiesysteem hebben, een overgangsregeling opgesteld.</i></p>
95	PVVN	<p>In de bijlagen bij de brief van 9 mei 2019 stuurde de PVVN de uitkomsten van de enquête die in maart/april gehouden was onder de leden en volgers op sociale media. De enquête was door 623 personen ingevuld, hiervan waren 609 uitslagen bruikbaar, deze zijn verwerkt.</p> <p>Ook zijn quotes opgenomen van patiënten, die treffend zijn en representatief voor velen die de enquête hebben ingevuld: zes quotes van patiënten die de grote hoeveelheid gebruikte medicijnen noemden, met bijwerkingen die de kwaliteit van leven nog verder aantastten en die niet hielpen; een quote over dat dankzij de neuromodulator alle medicatie na lange tijd kon worden afgebouwd; acht quotes van patiënten die aangaven dat zij zonder neuromodulatie niet meer zouden kunnen werken, blijvend arbeidsongeschikt zouden zijn, slechte/geen kwaliteit van leven resp. geen / een onwaardig leven zouden hebben, geen sociaal leven meer zouden hebben, niet meer zouden functioneren in het gezin, geen seksuele intimiteit meer zouden hebben, depressief resp. heel prikkelbaar zouden worden; twee quotes waarin patiënten aangaven dat zij zonder neuromodulatie alleen nog (24/7, als een kasplant) in bed zouden kunnen liggen; twee quotes waarin patiënten aangaven zonder neuromodulatie op de eerste harthulp te komen, respectievelijk 3 opnamen per jaar en 3/4 per week, totaal geïsoleerd te raken en door het apparaat weer het leven teruggekregen te hebben; een quote waarin de patiënt aangaf zonder neuromodulator een armamputatie te overwegen, vijf quotes van patiënten die aangaven dat zonder neuromodulator het leven niet meer hoeft, dat niet te leven is met extreem zware chronische pijn, en dat dit zou leiden tot zelfmoord / euthanasie.</p> <p>De enquête was uitgewerkt in grafieken, met op de x-as voor en na implantatie en op de y-as mate van kwaliteit resp. mate van belemmering, beide op een schaal van 0-9. Uitslag van het totaal was een kwaliteit van leven (kvl) van 4 vóór implantatie en 8 na</p>	<p><i>De quotes die uit de enquête kwamen bevestigen de noodzaak van goede zorg voor patiënten met chronische pijn in Nederland. De uitkomsten hebben in ieder geval (mede) geleid tot de overgangsregeling voor patiënten die op dit moment een neuromodulator hebben en bij wie sprake is van een aandoening/indicatie waarbij neuromodulatie niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet. De grafieken uit de enquête geven een positief beeld van de behandeling bij de verschillende indicaties maar niet voldoende bruikbaar, in methodologische zin, voor de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk. Zie ook onze reactie bij punt 91 en 93. We hopen dat de beroepsgroep(en) (in Nederland en internationaal) zich zullen (blijven) inzetten om goed onderzoek te doen naar de verschillende indicaties.</i></p>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<p>implantatie, en belemmering in het werk van 8 vóór implantatie tot 5 na implantatie. Bij FBSS was kvl vóór 3, en na 7; belemmering in het werk vóór 9, na 5. Bij Angina Pectoris was kvl vóór 4, na 8; en belemmering in het werk vóór 9, na 4. Bij CRPS was kvl vóór 3, na 8; belemmering in het werk vóór 9, na 5. Bij neuropathie (inclusief PDN) was kvl vóór 3, na 7; belemmering in het werk vóór 9, na 5. Bij 'overig' (o.a. clusterhoofdpijn, ACNES, , na operatie tumor, na amputatie, chronische nek/arm pijn, pancreatitis, buikvliesontsteking, gordelroos) was kvl vóór 3, na 7; belemmering in het werk vóór 8, na 5.</p> <p>De PVVN geeft aan dat deze resultaten zouden meegenomen worden in het onderzoek naar de coulonce regeling betreffende andere indicaties dan nu genoemd in het conceptrapport.</p>	
96	ZN	<p>Wij kunnen de conclusies in het concept standpunt onderschrijven.</p> <p>Wat voor zorgverzekeraars van belang is, is dat de uitwerking die aan dit standpunt gegeven wordt voor alle partijen eenduidig en helder is, zodat bij de zorginkoop, de declaraties, de naleving van het contract en materiële controle, goede uitvoering aan dit standpunt gegeven kan worden.</p>	<p><i>Het Zorginstituut onderschrijft dit en heeft een overleg hiertoe met de Zorgverzekeraars geïnitieerd.</i></p>
97	ZN	<p>De in dit rapport voorgestelde aanpak (vooralnog negatief tenzij...) voor drie spinal cord stimulation (SCS) behandelingen bij de indicaties failed back surgery syndroom met overwegend beenpijn (FBSS), pijnlijke diabetische neuropathie (PDN) en complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) kunnen wij als aanpak onderschrijven.</p> <p>Het eindoordeel van zorgverzekeraars over de gevraagde waarborgen zal afhangen van de concrete uitwerking die hieraan gegeven wordt. Wij zullen die uitwerking op uitvoeringsaspecten moeten beoordelen, en aangezien daar nu nog geen concrete voorstellen voor liggen noch een tijdsplan wanneer dat ingevoerd kan zijn kunnen wij nog niet inschatten wat dat gaat betekenen in de zorginkoop.</p> <p>Graag ontvangen wij zo spoedig mogelijk de uitkomsten van deze uitwerking die u aan de NVA heeft gevraagd. Vooruitlopend op onze definitieve reactie al vast enige kanttekeningen.</p> <p>Wij zijn het eens met de opgesomde aspecten in paragraaf 5.5.1.7 waarvoor nadere uitwerking wordt gevraagd. Gelet op de slechte tot hooguit matige evidence zoals die nu voorligt stellen wij ons bij het begrip 'een beperkt aantal gecertificeerde centra' een aantal in de orde grootte van 3 tot hooguit 5 voor.</p> <p>Een jaarlijkse openbare rapportage van de uitkomsten van de gevraagde patiëntenregistratie is wat ons betreft essentieel. Onder rapportage wordt dan door ons niet alleen aantallen patiënten verstaan, maar ook de vooraf af te spreken uitkomstindicatoren per indicatiegebied. Ook zullen afspraken moeten worden</p>	<p><i>ZIN heeft in samenspraak met ZN overleg gevoerd met de NVA over de uitwerking van de gewenste waarborgen. In het standpunt wordt een en ander uitgebreid beschreven.</i></p> <p><i>Het Zorginstituut onderschrijft dat een jaarlijkse openbare rapportage van de uitkomsten van de gevraagde patiëntenregistratie aangeboden moet worden aan het Zorginstituut en zal dit meenemen in de evaluatie van dit standpunt.</i></p>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		gemaakt wat de consequenties zijn voor een centrum bij het niet voldoen aan de afspraken.	
98	ZN	Wegens de beperking in het zorgaanbod neuromodulatie moet dit standpunt wel in de zorginkoop 2020 kunnen worden meegenomen Wij hebben enige zorg over de termijn waarop deze uitwerking geleverd kan worden om dat daar nog diverse partijen bij betrokken moeten worden. Gelet op het standpunt zoals het nu voorligt vinden wij dat de conclusies van dit standpunt, namelijk beperking van het zorgaanbod voor neuromodulatie, voor de zorginkoop 2020 consequenties moet hebben. Het kan immers niet zo zijn dat patiënten, buiten de nog uit te werken aanpak, nog aanspraak kunnen maken op deze zorg. Zorgverzekeraar(s) overwegen het instellen van een machtiging voor deze zorg.	<i>Voor kennisgeving aangenomen.</i>
99	NVvN	Het ZI heeft een analyse verricht zoals aan de hand van een bekende werkwijze (ZI, 2015). De opbrengst van de literatuurstudie geeft reeds aan dat de beschikbare/buikbare literatuur beperkt is. Daarnaast is een andere limitatie dat het werkingsmechanisme onvoldoende onderzocht/onbekend is, dit geldt des te meer voor DRGS.	<i>Voor kennisgeving aangenomen.</i>
100	NVvN	Het ZI geeft een "negatief, tenzij" advies m.b.t. SCS bij FBSS (op basis van analyse van 12 studies). Vanuit de neurochirurgie vinden wij dat er voldoende bewijs is dat SCS een zinvolle behandeling is volgens de stand van de wetenschap en neurochirurgische praktijk voor FBSS. Wij onderschrijven het advies van het ZI om tot een concrete beschrijving van de klinische diagnoses te komen, en een uniforme patiënt-inclusie. Wij zijn bereid om samen met de NVA hieraan te werken.	<i>Ter kennisgeving aangenomen.</i>
101	NVvN	Het ZI geeft een negatief advies voor SCS m.b.t. bij een FNSS (op basis van analyse van 3 studies, waarbij alle 3 case-series/cohort-studies zijn). Wij zijn van mening dat op basis hiervan niet geconcludeerd kan worden dat een behandeling effectief dan wel niet effectief is. Er is goed onderzoek nodig om dit te onderzoeken.	<i>De vraag of FNSS met radiculare armpijn door compressie van de wortel vergelijkbaar is met FBSS (met overwegend beenpijn) hebben wij voorgelegd aan de WAR. De WAR heeft geadviseerd deze als vergelijkbaar te beschouwen. Dit advies nemen wij over. Daarmee wordt SCS voor de behandeling van FNSS (met radiculare armpijn door compressie van de wortel) verzekerde zorg.</i> <i>(zie ook nr. 52 en 70)</i>
102	NVvN	Het ZI geeft een "negatief, tenzij" advies m.b.t. SCS (op basis van 10 studies) bij patiënten met een CRPS en PDN. Vanuit de neurochirurgie vinden wij dat er matig bewijs is dat SCS een zinvolle behandeling is volgens de stand van de wetenschap en neurochirurgische praktijk voor CRPS en PDN. Wij onderschrijven het advies van het ZI om tot een concrete beschrijving van de klinische diagnoses te komen, en een uniforme patiënt-inclusie. Wij zijn bereid om samen met de NVA hieraan te werken.	<i>Wordt voor kennisgeving aangenomen.</i>
103	NVvN	Een detail dat in het conceptrapport meermaals terugkomt is het advies om een orthopeed of neurochirurg te betrekken bij het opstellen van een uniform protocol bij het FBSS. Wij adviseren sterk om hier orthopeed en neurochirurg van te maken. Vanuit de neurochirurgie hebben wij specifieke kennis en kunde m.b.t. de mechanismen van pijn en pijnmanagement.	<i>Tekst in het standpunt is aangepast. De optimale samenstelling van het multidisciplinaire behandelteam en de certificering van behandelcentra is opgenomen in het kwaliteitssysteem.</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		Wij hopen dat wij samen met de andere betrokken partijen de kans krijgen om met het ZI de volgens ons voldoende onderbouwde indicatiegebieden voor SCS te bespreken en waar nodig de indicatie beschrijvingen te concretiseren. De betrokken behandelaars en patiëntenpopulatie verdienen ons inziens bovendien een kans om bij gebrek aan gedegen bewijs, dit bewijs te realiseren.	
104	VRA	De VRA kan zich grotendeels vinden in de werkwijze en conclusies die in de notitie verwoord staan. De bespreking van de bestudeerde literatuur is helder, en de conclusies vanuit de literatuur zijn goed beargumenteerd. De VRA heeft geen inhoudelijk commentaar op het conceptstandpunt 'Neuromodulatie bij chronische pijn'. Hieronder vindt u tekstueel commentaar:	<i>Ter kennisgeving aangenomen.</i>
105	VRA	Op blz 20 staat: 'Een multidisciplinair pijnbehandelteam bestaat uit een arts met kennis en ervaring op gebied van biopsychosociale diagnostiek en behandeling van pijn (revalidatiearts), psycholoog/psychiater en/of maatschappelijk werker, pijnconsulent, en paramedici die zich gespecialiseerd hebben in begeleiding van patiënten met chronische pijn; bij arbeidsgerelateerde problematiek kan een bedrijfsarts aan dit team worden toegevoegd.' Omdat ook de revalidatiearts een arts is met kennis en ervaring op gebied van etc. kan deze genoemd kan worden zonder haakjes eromheen.	<i>Tekst is aangepast.</i>
106 a	VRA	Blz 70 CRPS: Graag de definitie gebruiken die in de richtlijn CRPS staat. In tekst van het conceptstandpunt staat dat CRPS spontaan kan ontstaan, in de richtlijn wordt uitgegaan van altijd een initieel letsel, meestal trauma.	<i>Tekst is aangepast op basis van inleiding richtlijn CRPS 1 (2014)</i>
106 b	VRA	Blz 85 Bij tweede bolletje staat 'pijnlijke diabetische neuropathie'. In deze paragraaf gaat het nog steeds om CRPS. Blz 103 In een eerdere versie stond in de PICOT bij de 'P' dat psychische problematiek moet zijn uitgesloten. Dit is uit de tekst gehaald omdat veel patiënten met chronische pijn met de betreffende pijnintensiteit psychische problemen zullen hebben. Het is in deze PICOT echter blijven staan. Blz 109 In de zin: 'In de studies zijn complicaties na permanente SCS implantatie bij PHN beschreven, deze komen.' Deze zin loopt niet.	<i>Tekst is aangepast.</i>
107	VRA	Overigens staat bij verschillende deelstukken, o.a. bij FBSS, als aanbeveling: 'Nadere uitwerking/verduidelijking vereist'. Later gevolgd door: 'Het is in eerste instantie aan de NVA om de realisatie van bovengenoemde punten in samenspraak met alle relevante beroepsverenigingen, patiëntenorganisaties en zorgverzekeraars voortvarend op te pakken. Graag willen we aangeven dat de VRA gaarne bereid is om mee te denken over het vervolg.	<i>Voetnoot toegevoegd.</i>
108	SLKN	Er is een Europese richtlijn met A1 niveau evidence bij AP	<i>In de ons bekende richtlijn is de evidence niveau B en de recommendation IIb</i>
109	SLKN	Refractaire angina pectoris Ter vergadering hebben wij gegevens van het review artikel betreffende Refractaire	<i>Dit artikel betreft een niet systematisch review. In onze beoordeling nemen wij alleen systematische reviews op.</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<p>Angina Pectoris aangereikt: Eur Heart J. 2002 Mar;23(5):355-70. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. Mannheimer C1, Camici P, Chester MR, Collins A, De Jongste M, Eliasson T, Follath F, Hellemans I, Herlitz J, Lüscher T, Pasic M, Thelle D. In totaal zijn er 15 RCT's over deze indicatie gepubliceerd, zie ons boek over de Kwaliteitsindicatoren. Wij verzoeken u deze te beoordelen en mee te nemen.</p>	<p>"Voor de indicatie Angina Pectoris hebben we twee lijsten met referenties ontvangen (het indicatorenboekje van de SLKN en een lijst van de NVVC) met mogelijk relevante publicaties. Negen van de referenties worden al geïnccludeerd in de duiding, drie studies waren al geëxcludeerd. Drie referenties waren niet opgenomen in de duiding. Wij zijn nagegaan of deze referenties in aanmerking komen voor inclusie. Bij twee referenties was dit niet het geval. Het betreft: 1) Eldabe 2013, deze referentie verwijst naar het protocol van de RASCAL studie, de studie zelf is wel geïnccludeerd (Eldabe 2016). 2) Zipes 2015, deze studie betreft een andere indicatie, namelijk systolisch hartfalen. De derde referentie is Andréll 2003, dit betreft een artikel over de ESBY studie, we hebben hierover twee publicaties geïnccludeerd waarvan één met een follow-up duur van 5 jaar, terwijl Andréll 2003 een follow-up van 2 jaar heeft. Voor de volledigheid hebben we deze referentie toegevoegd aan het rapport.</p>
110	SLKN	<p>Eens met het niet opnemen van de volgende indicaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perifeer ischemisch vaatlijden • Postherpetische neuralgie <p>Eens met het opnemen van de volgende indicaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetische neuropathische pijn (onder voorwaarden en met concentratie van zorg) • FBSS (onder voorwaarden en met concentratie van zorg) • CRPS (onder voorwaarden en met concentratie van zorg) 	<p>Voor kennisgeving aangenomen.</p>
111	SLKN	<p>Handhaaf de indicatie neuropathische pijn naar oorzaak, behoud het onderscheid naar etiologie. Wanneer je dat niet doet staat de deur open voor alle indicaties.</p>	<p>Dit is in overeenstemming met onze conclusie.</p>
112	SLKN	<p>Fantoompijn en ruggenmergletsel komen niet in de duiding terug. Is daar een reden voor?</p>	<p>De reden hiervoor is dat partijen zelf aangaven dat neuromodulatie bij deze indicaties niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.</p>
113	SLKN	<p>Schat bij de indicaties waarbij neuromodulatie verzekerde zorg is om hoeveel patiënten per jaar het gaat. Dit kan een instrument zijn voor planning, landelijke dekking en spreiding.</p>	<p>Een goede registratie geeft hierin snel inzicht.</p>
114	SLKN	<p>Bepaal welke centra voor welke indicaties toestemming hebben voor het verrichten van neuromodulatie. Zorg voor een gedifferentieerd erkenningssysteem. Stel vast hoe om wordt gegaan met nieuwe indicaties.</p>	<p>De organisatie van zorg rond neuromodulatie wordt onderdeel van het kwaliteitssysteem dat door de NVA ontwikkeld wordt.</p>
115	SLKN	<p>Laat het totale functioneren van het kwaliteitssysteem altijd controleren door een onafhankelijke stichting.</p>	<p>Dit wordt meegenomen in de bespreking met de NVA.</p>
116	SLKN	<p>Handhaaf de pijnintensiteitsreductie van 50% t.o.v. de gewogen VAS-waarde bij intake.</p>	<p>Dit wordt meegenomen in de bespreking met de NVA.</p>
117	SLKN	<p>Gegevens van vragenlijsten moeten volledig opgenomen worden in de "onafhankelijke" database. Voor goede nazorg en een goed kwaliteitssysteem is het van belang dat tenminste één maal per jaar een patiëntcontact is.</p>	<p>Het Zorginstituut onderschrijft het belang van een valide registratiesysteem.</p>
118	SLKN	<p>Nieuw apparaat voor neuromodulatie en nieuwe stimulatiemethodes verdienen aandacht en evaluatie.</p>	<p>Een goede registratie geeft hierin inzicht.</p>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
119	SLKN	Handhaaf de indicatie neuropathische pijn naar oorzaak, behoud het onderscheid naar etiologie. Wanneer je dat niet doet staat de deur open voor alle indicaties.	<i>Dit is in overeenstemming met onze conclusie.</i>
120	SLKN	Bepaal welke centra voor welke indicaties toestemming hebben voor het verrichten van neuromodulatie. Zorg voor een gedifferentieerd erkenningssysteem. Stel vast hoe om wordt gegaan met nieuwe indicaties.	<i>De organisatie van zorg rond neuromodulatie wordt onderdeel van het kwaliteitssysteem dat door de NVA ontwikkeld wordt.</i>
121	DVN	DVN is uiteraard teleurgesteld dat er onder de huidige condities onvoldoende bewijs is voor de gewenste effecten van de onderzochte interventies bij PDN. Een lichtpunt is dat de duiding vooralsnog niet definitief is. We dringen daarom aan om spoedig tot de nadere invulling van de gestelde voorwaarden, om wel tot opname in het verzekerde pakket te komen. We lezen in uw rapport dat u de Vereniging van Anesthesiologen hier toe heeft opgeroepen. DVN zal zich door de NVA laten informeren over de voortgang, en zo gewenst hulp vanuit de patiëntenorganisatie bieden.	<i>De conclusie is dat SCS bij PDN voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee bij deze indicatie verzekerde zorg is.</i>

Tabel 3: Reacties op conceptstandpunt neuromodulatie (tweede consultatie d.d. 12 september 2019) en reactie Zorginstituut

<i>Organisatie (verwijzing naar reactie)</i>
NVA, Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (1)
NVN, Nederlandse Vereniging voor Neurologie (2)
PVVN, Patiënten Vereniging Voor Neuromodulatie (3)
Patiëntenvereniging CRPS (4)
SLKN, Stichting Landelijk Kwaliteitssysteem Neuromodulatie (5)
VvNN, Vereniging voor Neuromodulatie Nederland (6)
ZN, Zorgverzekeraars Nederland (7)
NVvN, Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (8)
VRA, Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (9)
NIP, Nederlands Instituut van Psychologen (10)

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
1	NVA	Geen reactie ontvangen.	<i>De tweede consultatieronde betreft een aantal aspecten waarover ZIN afzonderlijk overleg heeft gehad met en input heeft gekregen van o.a. de NVA. De verwoording/plaatsing ervan in het conceptstandpunt gaf de NVA kennelijk geen aanleiding tot opmerkingen.</i>
2	NVN	Vanuit de werkgroep Pijn worden drie kleine punten aangegeven: - Blz. 101: volumenorm van 50-70 lijkt erg veel en lijkt ook een verkeerde prikkel te geven. Er zou eerder aan ondergrens 20 gedacht kunnen worden. - Blz. 103: diagnose DVN op basis van klinisch beeld en huidbiopt. - Blz. 123: er staat nu dat SCS niet kan worden beschouwd als effectieve behandeling (voorstel: minder stellig noemen en zeggen dat kwaliteit van bewijs te laag is of iets dergelijks).	<i>- Het plan van aanpak 'Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn' van de NVA noemt een volumenorm van 20 (minimaal 20 implantaties per jaar per behandelcentrum). ZN heeft laten weten voorstander te zijn van een volumenorm van 50-70 per centra. Dit kunnen wat de zorgverzekeraars betreft ook regionale multidisciplinaire samenwerkingsverbanden zijn. ZN en NVA zijn hierover in gesprek. - Tekst aangepast: 'zenuwbiopt' vervangen door huidbiopt - Deze conclusie komt voort uit de eraan voorafgaande paragrafen waarin al wordt aangegeven (o.a.) dat de kwaliteit van bewijs (zeer) laag is. Ons inziens is de formulering 'niet kan worden beschouwd als effectieve behandeling' minder stellig dan de aanvankelijk gekozen bewoordingen 'is geen effectieve behandeling'.</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
3	PVVN	In het ontvangen concept standpunt Neuromodulatie staat op pag. 355 dat ZIN de uitgewerkte enquête nog niet heeft ontvangen. De PVVN heeft deze op 9 mei naar ZIN gestuurd en stuurt het bij deze nogmaals.	<i>De betreffende tekst was naar aanleiding van de bijeenkomst op 12 maart (nu in bijlage 5, tabel 1). Het Zorginstituut had de email van de PVVN van 9 mei in mei ontvangen, maar had vervolgens in het concept standpunt bij de 'reacties op consultatie' alleen de (ook als bijlage bij genoemde mail gevoegde) brief van 1 mei 2019 opgenomen (in bijlage 5, tabel 2, punten 91-94), en per abuis niet de enquête. Naar aanleiding van de reactie van de PVVN op tweede consultatie hebben wij de brief van 1 mei en de enquête nogmaals bestudeerd en onze reactie aangevuld (bijlage 5, tabel 2, punten 91-95).</i>
4	Pv. CRPS	Patiëntenvereniging CRPS geeft aan het hele traject als zeer intensief en problematisch ervaren te hebben. De verbeteringen die de NVA inzet lijken hen uitstekend om tot betere zorg en betere afwegingen te komen en het doet dan ook deugd dat na alle inzet van de patiëntenorganisaties en de NVA een heroverweging heeft plaatsgevonden voor verzekerde zorg bij de betreffende aandoeningen in het rapport. Patiëntenvereniging CRPS is zeer te spreken over het feit dat voor patiënten met CRPS neuromodulatie weer in aanmerking komt voor verzekerde zorg; dat is een hele opluchting voor de achterban die deze zorg nodig heeft. Patiëntenvereniging CRPS dankt ZIN voor de inzet en bereidheid om met hen in gesprek te gaan en ontvangt graag het definitieve standpunt.	<i>Wij zullen het definitieve standpunt uiteraard naar de betrokken verenigingen / organisaties sturen.</i>
5	SLKN	<p>a. De reactie van de SLKN bevat een aantal aanvullingen en nuanceringen over de ontwikkeling en introductie van het Landelijk Kwaliteitssysteem Neuromodulatie eind vorig/begin deze eeuw. Genoemd worden onder meer: de drie eindverslagen aan het einde van de Studie Neuromodulatie ontbreken in paragraaf 3.2 en de Studie Neuromodulatie en de latere oprichting van de SLKN zijn niet geïnitieerd door de NVA en de NVvN.</p> <p>b. De SLKN benadrukt dat voor kwaliteitsbewaking onder meer sprake moet zijn van volledige en betrouwbare dataregistratie en controle daarop.</p> <p>c. De SLKN vindt dat het systeem van erkenning van behandelcentra en de praktijkevaluatie op basis van visitaties onafhankelijk (niet door de beroepsgroepen zelf) moet plaatsvinden. Bij andere kwaliteitssystemen is hier soms ook voor gekozen. Het biedt bijvoorbeeld de IGZ de mogelijkheid - aldus de SLKN - om bij slecht functioneren of wanbeleid te kunnen ingrijpen.</p> <p>d. De in paragraaf 1.2 opgenomen lijst wijkt af van de lijst toegestane</p>	<p>a. Paragraaf 3.2 van het standpunt is bedoeld om een beeld te geven van de voorgeschiedenis en achtergronden van het kwaliteitssysteem neuromodulatie. Het bevat een beschrijving op hoofdlijnen, waarvoor geput is uit officiële bekendmakingen (zoals rapporten van de Ziekenfondsraad (een voorganger Zorginstituut) en Beleidsvisie van de overheid o.g.v. de WBMV) en bij ZIN aanwezige correspondentie. Wij zien geen reden om in deze paragraaf aanvullingen of nuancering aan te brengen.</p> <p>b. Het Zorginstituut deelt de mening van de SLKN over de dataregistratie. Zoals bekend heeft het Zorginstituut de NVA benaderd om duidelijkheid te verkrijgen over de status quo van het kwaliteitssysteem neuromodulatie en aangedrongen op het treffen van maatregelen om te komen tot een adequaat werkend kwaliteitssysteem voor neuromodulatie. Het belang van adequate dataregistratie en evaluatie van data is in de overleggen met de NVA expliciet besproken en de plannen/maatregelen om dat te bereiken zijn ook mee genomen in het door de NVA opgestelde plan van aanpak (zie paragraaf 3.2.5 en de in die paragraaf genoemde bijlage). In de in paragraaf 13.4.2 aangekondigde monitoring en evaluatie van de implementatie en uitvoering van dit standpunt in de komende jaren is dit een expliciet aandachtspunt.</p> <p>c. Het College voor zorgverzekeringen (de voorganger van het Zorginstituut) heeft in 2001 (in de fase van verdere ontwikkeling van het kwaliteitssysteem) zich op het standpunt gesteld het gewenst te</p>

	Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
	<p>/ erkende indicaties na de landelijke Studie Neuromodulatie en Wbmv periode in 2006, en er ontbreekt de indicatie fantoompijn in de nieuwe lijst. FNSS is geen erkende indicatie in Nederland en is ook niet te vinden op de lijst van indicaties van de International Neuromodulation Society (INS).</p> <p>e. De SLKN vindt het onvoorstelbaar dat de indicatie Refractaire Angina Pectoris (RAP) nu ineens niet meer erkend zal gaan worden zonder verantwoording. Er is geen indicatie bij Neuromodulatie waar zoveel onderzoek naar werd verricht als RAP, wat reeds werd toegelicht in het SLKN boek Kwaliteitsindikatoren Refractaire Angina Pectoris, behandeling met ruggenmergstimulatie, dat ZIN in 2017 van de SLKN aangeboden kreeg.</p> <p>f. DRGS is een op basis van het Landelijk Kwaliteitssysteem (SLKN) een niet systematisch onderzochte behandelmethode. De SLKN heeft eerder betoogd dat voor de SLKN het hier kan gaan om een waardevolle nieuwe wijze van stimuleren die na introductie, ook in Nederland, aanleiding heeft gegeven tot een ernstige complicatie. Het is merkwaardig dat het bij stimulatie van het Dorsal Root Ganglion (DRG) in de tekst niet gaat om bewijs maar een "aannemelijkheid". Ruggenmergstimulatie is gericht op de achterstrengen van het ruggenmerg; het DRG behoort niet tot het ruggenmerg en zomaar aannemen dat het identieke werking zal hebben is zeer opmerkelijk en kennen wij vooral uit kringen van de industrie en de initiators van deze methodiek in Nederland. Hoe het effect precies tot stand komt bij DRG is nog steeds onderwerp van studie. Aannemen is geen bewijs.</p> <p>g. De slotpassage van de SLKN luidt als volgt: " Het voorliggende concept biedt meerdere aanknopingspunten voor verder voorkomen van de problematiek die aanleiding gaf tot de duiding. Het is een spiegel waar de beroepsgroep zijn voordeel mee zou kunnen doen. Voorliggend concept stelt op basis van bewijs de op te nemen indicaties Neuromodulatie vast voor het basispakket. We hebben eerder uitgebreid gereageerd op conceptversies waar met name het ging over de verschillende indicaties en daar blijven wij bij. Maar deze duiding alleen is geen garantie voor kwalitatief goede zorg tenzij de onvolkomenheden van de afgelopen jaren worden geïnventariseerd en ingebed in een goed te controleren en transparant kwaliteitssysteem, zoals het altijd bedoeld is geweest. Het Landelijk Kwaliteitssysteem Neuromodulatie, voor zover het gaat om centra in samenwerking met de SLKN, voldoet tot op de dag van vandaag aan vigerende alle eisen. Dit is gebaseerd op de resultaten van twee uitgebreide visitaties in twee Neuromodulatiecentra eind 2018."</p>	<p><i>vinden om het kwaliteitssysteem in een onafhankelijke rechtspersoon onder te brengen. In de recente gesprekken met de NVA over de 'herstart' van het kwaliteitssysteem voor neuromodulatie is deze eerder uitgesproken voorkeur onderwerp van gesprek geweest. De NVA verwacht dat juist door de kwaliteitsbewaking en de controle daarop binnen de eigen geledingen te houden, het draagvlak voor en medewerking aan dit systeem bij beroepsbeoefenaren groter zullen worden. Het kan zijn dat dit effect inderdaad optreedt. Het blijft wel een punt van aandacht, dat bij de aangekondigde monitoring en evaluatie van de implementatie en uitvoering van dit standpunt in de komende jaren betrokken kan worden.</i></p> <p><i>d. In paragraaf 3.3.1 onder het kopje 'Aandoeningen' is toegelicht waarop de keuze gebaseerd is voor de voor dit standpunt beoordeelde aandoeningen, waaronder FNSS. In ons antwoord op de eerdere consultatie (bijlage 5, tabel 2, punt 112) geven we aan waarom de indicatie 'fantoompijn' niet is meegenomen in deze beoordeling.</i></p> <p><i>Wij zijn voor de definitie van FNSS uitgegaan van de definitie die de NVA in samenspraak met NVN, NVvN, NOV en DSS heeft opgesteld (zie paragraaf 5.6.1.5 van het standpunt).</i></p> <p><i>e. Voor toelichting op de redenen voor de vaststelling dat SCS bij RAP niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk verwijzen wij naar hoofdstuk 11 van het standpunt (m.n. paragraaf 11.5) en de antwoorden die wij op de reacties op eerdere consultatie hebben gegeven (bijlage 5, tabel 1, onder meer onder 'Ontbrekende studies', en tabel 2, onder meer de punten 64-66).</i></p> <p><i>f. DRGS hebben wij in de PICOT meegenomen die is afgestemd met de betrokken partijen. Het aangrijpingspunt bij DRGS is inderdaad een andere dan die bij SCS; bij deze beoordeling zijn wij uitgegaan van de beschikbare evidence. Uiteraard dient toepassing van DRGS evenals SCS plaats te vinden binnen het kwaliteitssysteem neuromodulatie.</i></p> <p><i>g. Gelet op de stand van zaken op dit moment, waarin de NVA als aanspreekpunt fungeert voor de verdere ontwikkelingen m.b.t. het kwaliteitssysteem voor neuromodulatie, adviseert het Zorginstituut de SLKN om ervaringen en expertise te delen met de NVA, zodat deze haar voordeel daar mee kan doen.</i></p>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
6	VVNN	De VVNN is akkoord met het conceptstandpunt en heeft geen aanvullingen.	
7	ZN	<p>ZN geeft dat in de afgelopen periode meerdere malen contact is geweest met de NVA inzake de concretisering van de eisen aan het kwaliteitssysteem, zoals ook in het conceptstandpunt beschreven. Het is noodzakelijk om de met de NVA besproken aanpassingen aan het kwaliteitssysteem goed te verwerken in een definitief standpunt. Het resultaat van deze aanpassingen zou namelijk moeten zijn dat sneller duidelijk wordt wat de effecten zijn van het standpunt op de daadwerkelijke verlening van zorg. Daarom verzoekt ZN aan ZIN in het definitieve standpunt te beschrijven op welke wijze de effecten van het standpunt worden geëvalueerd.</p> <p>ZN vindt het belangrijk dat (i) het kwaliteitssysteem inzicht geeft in relevante uitkomsten van zorg en dat deze jaarlijks worden geëvalueerd, maar ook (ii) dat vulling van het kwaliteitssysteem op het niveau van de individuele patiënt een voorwaarde is om voor vergoeding in aanmerking te komen voor die patiënten die gebruik maken van de overgangsregeling. Het niet nakomen van de verplichting van zorgaanbieders om het kwaliteitssysteem te vullen moet leiden tot een situatie waarin de zorgaanbieder de kosten van de behandeling voor zijn rekening neemt.</p>	<i>In paragraaf 13.1.3, die gaat over "Overige afspraken ZN, NVA en patiëntenorganisaties in relatie tot overgangsregeling", komt dit aan de orde.</i>
8	NVVN	De sectie functionele neurochirurgie en het bestuur van de NVvN hebben kennis genomen van de gewijzigde/toegevoegde onderdelen in het conceptstandpunt en hebben hier geen opmerkingen/aanvullingen over.	
9	VRA	<p>De VRA kan zich vinden in het concept en geeft enkele opmerkingen ter overweging mee:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Over de definitie van FBSS en FNSS, "(...) De oorzaak kan multifactorieel zijn zoals persisterende wortelcompressie, recidief hernië, littekenvorming, en tevens beschadiging van de wortel": hier wordt nergens gesproken over mogelijke centrale sensitivatie als 	<i>- Wij zijn voor de definitie van FBSS en FNSS uitgegaan van de definitie die de NVA in samenspraak met NVN, NVvN, NOV en DSS heeft opgesteld (zie paragraaf 5.6.1.5 van het standpunt).</i>

		Reactie	Reactie Zorginstituut Nederland
		<p>oorzaak van chronische pijnklachten.</p> <p>- Over de indicatiestelling door een multidisciplinair team (tot plaatsing van een neuromodulatiesysteem): Bij elke diagnosegroep wordt voorgesteld dat in het multidisciplinair team, vanwege de diagnostisering, naast een anesthesioloog-pijnspecialist, een orthopeed en/of neurochirurg ook een neuroloog zitting heeft. Nergens wordt hier nog gesproken over een (medisch) psycholoog terwijl er elders vermeld wordt dat psychologische factoren behandeld dienen te zijn en er geen psychologische contra-indicaties dienen te zijn voor toepassing van SCS. Het is daarom belangrijk dat ook een psycholoog in het multidisciplinaire team zit.</p>	<p>- Wij zijn het eens met deze aanvulling en hebben 'psycholoog' aan de betreffende alinea's toegevoegd. Inzet van (klinisch) psycholoog, ter beoordeling van mogelijke contra-indicaties voor neuromodulatie-behandeling, wordt ook genoemd in de eerder door de NVA aan ons voorgelegde informatie, 'Richtlijn neuromodulatie ter behandeling van pijn en spasticiteit', versie maart 2011. Overigens werd in dit document ook aangegeven: 'Als behandelaars van een multidisciplinair team kunnen worden aangemerkt anesthesioloog, neurochirurg, neuroloog, revalidatie-artsen, klinisch psycholoog/psychiater. Wij hebben in de betreffende alinea's toegevoegd dat bij de "nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen" ook kan worden betrokken in welke gevallen het medisch inhoudelijk gewenst is om een revalidatie-arts te betrekken.</p>
10	NIP	<p>Vanuit de NIP-Sectie Revalidatie werd aangegeven dat er geen opmerkingen waren, met als reden dat het primair over neuromodule gaat als interventie en niet om de behandeling van chronisch pijn in bredere zin. Bovendien wordt verwezen naar de bestaande richtlijnen waar nodig.</p>	

Bijlage 6 Data-analyse Neuromodulatie SCS

Samenvatting

De data-analyse is opgesteld door het Zorginstituut met input en medewerking van de NVA en gebaseerd op analyses uit de DIS data (ZIN) en LOGEX data (NVA).

De data-analyse geeft inzicht in de toepassing van neuromodulatie bij patiënten met chronische neuropathische, therapie resistente, niet-oncologische pijn. Meer specifiek biedt het inzicht in volumes (centra, patiënten, verrichtingen), indicaties en complicaties. Samen met zorgaanbieders, zorgverzekeraars en patiënten is nagegaan of de meest relevante vragen zijn opgesteld. De data-analyse zal gebruikt worden in gewenste monitoring en evaluatie van het standpunt neuromodulatie in de komende jaren en is dus een soort 'nul-meting'.

Er zijn rond de 28 centra die neuromodulatie toepassen. De grootste groep patiënten betreft FBSS (circa 68%), daarna perifere zenuwpijn (circa 15%), CRPS (circa 7%), angina pectoris (circa 1%) en overige diagnoses (circa 9%). In 2016 zat ongeveer de helft van de zorgorganisaties die neuromodulatie gaven, onder de volumennorm van 20 nieuwe patiënten per jaar. Jaarlijks zijn er rond de 800-900 nieuwe patiënten die neuromodulatie krijgen. Ongeveer 33% krijgt een proefplaatsing voorafgaand aan een definitieve plaatsing. Een zorgorganisatie ziet gemiddeld bij 23% van zijn patiënten heropnames en bij ongeveer 19% van de patiënten wordt het apparaat in de loop van de behandeling minstens 1 keer verwijderd. Dit kan onder andere duiden op complicaties, maar zou nader onderzocht moeten worden.

Aangezien het om declaratiedata gaat is voorzichtigheid geboden met het trekken van bepaalde conclusies. Er kan immers foutief gedeclareerd worden. De declaratiecodes lijken niet geheel aan te sluiten op de praktijk. Een wijzigingsverzoek vanuit de NVA is noodzakelijk om aan de hand van deze bronnen specifiek de relevante informatie te verwerven.

Uitkomsten van PROMS data en bepaalde Textbook Outcomes ontbreken in deze analyse, aangezien deze gegevens niet beschikbaar zijn. Hoewel patiënten vragenlijsten invullen, zijn deze niet goed bruikbaar voor landelijke analyses, vanwege de verschillende manieren van uitvragen. De NVA geeft in hun plan van aanpak voor het 'Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn' aan te komen tot landelijke verzameling van gegevens op basis van een inmiddels ontwikkelde dataset PROMS.

Voor de gevolgen die gegeven moeten worden aan de constatering in de voorliggende data-analyse verwijst de NVA naar het document 'Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn: plan van aanpak'.

Doelstelling

Het doel van de data-analyse is om meer inzicht te krijgen in de toepassing van neuromodulatie in de praktijk bij patiënten met chronische neuropathische, therapie resistente, niet-oncologische pijn, aangezien zorgverzekeraars onder andere een uitbreiding signaleren van het aantal indicaties. Een tweede doel is om te evalueren hoe het Kwaliteitssysteem Neuromodulatie tot nu toe in de praktijk heeft

gefunctioneerd.

Methode

Vraagstelling data-analyse:

1. Hoeveel centra in Nederland bieden neuromodulatie SCS aan?
2. Voor welke indicaties wordt neuromodulatie toegepast?
3. Hoeveel centra voldoen aan de volumenorm van 20 nieuwe patiënten per jaar?
4. Wat zijn de totale aantallen implantaties per jaar?
 - a. Hoeveel proefplaatsingen worden gedaan?
 - b. Hoeveel definitieve plaatsingen? Aantal en spreiding verschillende wijzen van plaatsing (all-in-one, snel, regulier)?
 - c. Hoeveel vervangingen van het apparaat?
 - d. Hoeveel verwijderingen van het apparaat?
5. Hoeveel zorgproducten neurostimulatie worden per individuele patiënt gedeclareerd?
6. Hoeveel en welke complicaties komen voor bij neuromodulatie?

Bronnen

Voor de data-analyse is gebruik gemaakt van vier bronnen (zie ook Tabel 1):

Allereerst de Landelijke Registratie Neuromodulatie (LRN) 2010-2017. In 2008 is deze registratie opgezet door de Vereniging van Neuromodulatie Nederland (VvNN) en worden de data digitaal verzameld in Project Manager Internet Server (ProMISE) database. Deze registratie neemt alle verschillende behandeltechnieken van neuromodulatie mee. Uit deze registratie blijkt dat slechts een zeer klein percentage andere behandeltechnieken beslaat dan SCS. De LRN heeft de fabrikanten gevraagd hoeveel batterijen er de afgelopen jaren zijn verkocht. Ook deze gegevens nemen we mee in onze analyse.

De tweede bron is de DIS opendata van de NZa (www.opendisdata.nl). Dit DBC-informatiesysteem (DIS) ontvangt en beheert informatie over alle behandeltrajecten in onder andere de medisch specialistische zorg. Tabel 1 laat alle zorgproducten neuromodulatie SCS die gedeclareerd kunnen worden zien, met een gemiddelde verkoopprijs. Zorgaanbieders hebben de wettelijke plicht om deze gegevens aan te leveren. Aangezien het om declaratiedata gaat is voorzichtigheid geboden met het trekken van bepaalde conclusies. Er kan immers foutief gedeclareerd worden. We rapporteren over de jaren 2012-2016. Voor de jaren na 2016 is de vulling van deze bron onvoldoende om betrouwbare uitspraken te kunnen doen. Alleen SCS wordt meegenomen als behandeltechniek van neuromodulatie.

De derde bron zijn de Diagnose Behandeling Combinatie (DBC) declaratiegegevens op individueel niveau. Het Zorginstituut beschikt, uit hoofde van haar wettelijke taken, over gepseudonimiseerde declaratiegegevens. Deze data komen overeen met de DIS opendata en maken analyses op individueel niveau mogelijk.

De vierde bron betreft administratieve gegevens (zorgproducten en zorgactiviteiten) die de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) heeft opgevraagd bij

Value2Health en LOGEX. Het gaat hier om dezelfde brondata als de DIS opendata. Analyse van deze data is uitgevoerd op anoniem ziekenhuisniveau. Hierdoor zijn resultaten niet herleidbaar naar individuele ziekenhuizen, maar kan spreiding op landelijk niveau wel inzichtelijk worden gemaakt. Aangezien het om declaratiedata gaat is voorzichtigheid geboden met het trekken van bepaalde conclusies. Er kan immers foutief gedeclareerd worden.

Gezien het feit dat de LOGEX en de DIS-data dezelfde brondata gebruiken, zouden de analyses (grotendeels) overeen moeten komen. Aanvankelijk leek dit niet het geval te zijn. Bij nadere analyse bleken de verschillen te berusten op verschil in definitie, niet in brondata.

Tabel 1: Kenmerken van 4 databronnen

Bron:	LRN	OPEN DIS / NZa opendisdata.nl	ZIN	LOGEX Benchmark
Type data	Kwaliteitsregistratie	DBC-DATA (Zorgproducten)	DBC-DATA (Zorgactiviteiten, DBC-Diagnoses en zorgproducten)	DBC-DATA (Zorgactiviteiten, DBC-Diagnoses en zorgproducten)
Aanlevering	Verzameld via Vereniging van Neuromodulatie Nederland (VvNN). Door VvNN aangeleverd aan ZIN. Deelname is niet verplicht.	Aangeleverd door ziekenhuizen aan zorgverzekeraars, door zorgverzekeraars aan VEKTIS en via VEKTIS aan NZa.	Aangeleverd door ziekenhuizen aan zorgverzekeraars, door zorgverzekeraars aan VEKTIS, door VEKTIS aan NZa en via NZa aan ZIN	Aangeleverd door ziekenhuizen aan LOGEX. LOGEX heeft een verwerkers-overeenkomst met de betrokken ziekenhuizen en toestemming om productiecijfers anoniem op te nemen in haar benchmark.
Periode	2010-2017	2012-2016	2012-2016	2016-2018
Spreiding tussen vakgroepen	Nee	Nee	Ja, maar niet gebruikt in deze analyse	Ja
Gebruikt als bron binnen deze analyse	Volumes NL per jaar	Volumes en verkoopprijzen	Analyse follow-up	Volumes per vakgroep, Procesplaatsingsanalyse, Registratie van dbc-diagnose per zorgactiviteit
Landelijke dekking	nee	ja	ja	nee

De zorgproducten die gebruikt worden om neuromodulatie spinal cord stimulation (SCS) te declareren staan in Tabel 2

Tabel 2: Zorgproducten neuromodulatie SCS¹¹³

Zorgproducten	Zorgproduct omschrijving	Gemiddelde verkoopprijs
990089008 ¹	Voor proef plaatsen van een pijnbestrijdings-apparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn	NB
990089011 ³	Plaatsen van een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft - op proef bij pijn bij lage rugklachten	€ 5.650
990089009 ²	Plaatsen van een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn	€ 24.035
990089012 ²	Plaatsen van een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn bij lage rugklachten	€ 26.740
990089055 ³	Afstellen van een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn	€ 3.505
990089058 ³	Afstellen van een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn bij lage rugklachten	€ 3.445
990089056 ¹	Vervangen van de batterij bij een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn	NB
990089059 ¹	Vervangen van de batterij bij een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn bij lage rugklachten	NB
990089022 ³	Vervangen van een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijnbestrijding	€ 18.365
990089028 ³	Vervangen van een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn bij lage rugklachten	€ 18.705
990089039 ⁴	Verwijderen van een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn	€ 2.610
990089045 ⁴	Verwijderen van een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn bij lage rugklachten	€ 3.320

¹ NZa: Opendisdata.nl: Gemiddelde verkoopprijs is niet bepaald

² NZa: Opendisdata.nl: Gemiddelde verkoopprijs is bepaald in 2018, april 2019

³ NZa: Opendisdata.nl: Gemiddelde verkoopprijs is bepaald in 2017, april 2019

⁴ NZa: Opendisdata.nl: Gemiddelde verkoopprijs is bepaald in 2014, april 2019

¹¹³ Voor de berekening van de gemiddelde verkoopprijs hanteert de NZa een aantal rekenregels. Zij berekent geen gemiddelde als minder dan 5 zorgaanbieders het zorgproduct hebben geregistreerd, of er in totaal minder dan 100 zijn geregistreerd. Ook neemt zij geen dbc-zorgproducten zonder verkoopprijs mee. Zij neemt de laagste en hoogste 10% van de prijzen niet mee in het gemiddelde. Daarnaast zijn er kleinere correcties doorgevoerd, zoals het filteren van dubbele operationele verrichtingen.

Resultaten

1. Hoeveel centra in Nederland bieden neuromodulatie SCS aan?

Onder centrum wordt verstaan: elke zorgorganisatie die spinal cord stimulation declareert. De technische definitie is: Elke zelfstandig declarerende zorgorganisatie (met een eigen AGB-code) die in een kalenderjaar minstens één zorgactiviteit uit de set (39432, 39433, 39434, 39435, 39436, 39437, 190373, 190374) via een zorgproduct dat begint met "9900890" (Spinal Cord Stimulation) heeft gedeclareerd. Volgens deze definitie waren er 28 centra in 2016.

In de LRN participeren 29 ziekenhuizen (20 algemene ziekenhuizen, 6 Universitaire Medische Centra en 3 Zelfstandige Behandelcentra). Niet alle centra die neuromodulatie toepassen participeren in deze registratie en er wordt uitgegaan van een onderregistratie van 20-25%. Deze schatting van 20-25% onderrapportage betreft het aantal implantaties en niet het aantal centra. Het exacte aantal behandelcentra voor neuromodulatie ontbreekt dus in deze registratie.

In de LOGEX-data zijn alle centra meegenomen die klant zijn bij LOGEX en daarmee onderdeel van LOGEX Benchmark en neuromodulatie behandelingen uitvoeren. Dit betreft 24 geïnccludeerde centra. Volgens gegevens van LOGEX ontbreken daarmee 4 centra.

Tabel 3 beschrijft de ziekenhuisdekking van de LRN, LOGEX en de DIS-data registratie.

Tabel 3: De ziekenhuisdekking van de LRN, LOGEX en DIS-data registratie

	Ziekenhuis	LRN	DIS-data	LOGEX Benchmark
1	Admiraal de Ruyter Ziekenhuis	Nee	Ja	Ja
2	Albert Schweitzer Ziekenhuis	Ja	Ja	Ja
3	Alrijne Zorggroep	Ja	Ja	Ja
4	Amphia Ziekenhuis	Ja	Ja	Ja
5	Bravis Ziekenhuis	Ja	Ja	Ja
6	Catharina Ziekenhuis Eindhoven	Ja	Ja	Ja
7	Deventer Ziekenhuis	Ja	Ja	Ja
8	Diakonessenhuis Utrecht	Ja	Ja	Ja
9	Erasmus MC	Ja	Ja	Ja
10	ETZ	Ja	Ja	Ja
11	Groene Hart Ziekenhuis	Nee	Ja	Ja
12	Isala Klinieken	Ja	Ja	Ja
13	Maasstad ziekenhuis	Ja	Nee	Ja
14	Maastricht UMC+	Ja	Ja	Ja
15	Medisch Centrum Leeuwarden	Ja	Nee	Ja
16	Medisch Spectrum Twente	Ja	Ja	Ja
17	Noordwest Ziekenhuisgroep	Ja	Ja	Ja
18	OLVG	Ja	Ja	Ja
19	Radboud UMC	Ja	Ja	Ja
20	Sint Maartenskliniek	Ja*	Ja	Ja
21	St. Antonius Ziekenhuis	Ja	Ja	Ja
22	UMCG	Ja	Ja	Ja
23	Ziekenhuis Rijnstate	Ja	Ja	Ja
24	Ziekenhuis St Jansdal	Ja	Ja	Ja
25	Gelre Ziekenhuis	Ja	Ja	Nee
26	Hagaziekenhuis	Nee	Ja	Nee
27	Bernhoven	Ja	Ja	Nee
28	Zuyderland	Nee	Ja	Nee
29	AMC	Ja	Ja	Nee
30	MC Slotervaart	Nee	Ja	Niet opgenomen ivm faillissement
	Totaal	25	28	24

* Naar aanleiding van correspondentie met de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) en de Sint Maartenskliniek is gebleken dat de Sint Maartenskliniek wel data aanlevert aan het LRN. Op 2 september 2020 is dit aangepast in tabel 3.

2. Voor welke indicaties wordt neuromodulatie toegepast?

De LRN laat zien dat FBSS veruit de meest voorkomende diagnose is voor het plaatsen van een implantaat (circa 65%), daarna perifere zenuwpijn (circa 16%), CRPS (circa 10%), angina pectoris (circa 4%) en 'overige' (PAV/ ischemische pijn, centrale pijn en spasme; circa 5%).

De DIS opendata laten ook zien dat veruit de grootste indicatie FBSS (circa 68%) is, daarna perifere zenuwpijn (circa 15%), CRPS (circa 7%), angina pectoris (circa 1%) en overige diagnoses (circa 9%). Tevens laten de DIS data veel andere gedeclareerde diagnoses zien, wat er op kan duiden dat neuromodulatie voor veel verschillende indicaties wordt toegepast danwel dat sprake is van foutieve

registratie.

De LOGEX data over 2018 over geregistreerde dbc-diagnosecodes bij zorgactiviteit = 039432 (plaatsing batterij) laten zien dat het overgrote deel van de implantaties valt binnen afgesproken diagnosecodes (Tabel 4). Het percentage overige zou zo klein mogelijk moeten zijn. In dit overzicht is neuromodulatie binnen de anesthesiologie onderscheidend naar diagnose, binnen neurochirurgie niet.

Een vermoeden van foutieve registratie bestaat bij de patiënten behandeld onder de codes 075 en 042. De vermoedelijke oorzaak hiervan is dat patiënten vaak in eerste instantie gediagnostiseerd worden met een (sub)acute klacht (acute radiculare pijn -075 of neurogene cervicale klachten - 042). Bij deze diagnoses wordt neuromodulatie in principe niet toegepast. Wanneer de klachten echter chronisch worden kan de diagnose veranderen. De codering moet dan worden aangepast (van 075 naar 076 en van 042 naar 044). De NVA zal anesthesioloog-pijnspecialisten hierop wijzen. In beide gevallen zou dit niet mogen afleiden naar een declarabel product neuromodulatie. Desondanks blijkt dit toch gevalideerd.

Tabel 4: DBC-diagnosecodes bij zorgactiviteit plaatsing batterij, LOGEX 2018

Specialisme	Diagnosecode - omschrijving	Absoluut Aantal	Percentage
Pijnbestrijding	76 - Chronische neurogene lage rugklacht	398	54%
Pijnbestrijding	75 - (Sub)acut neurogene lage rugklacht / radiculair syndroom (excl. pseudoradiculair)	73	10%
Neurochirurgie	2705 - Wervelkolom: plaatsen of revisie electrostimulator of pompsysteem	66	9%
Pijnbestrijding	130 - Perifere zenuwpijn (inclusief PHN)	63	9%
Pijnbestrijding	150 - Complex regionaal pijn syndroom	39	5%
Pijnbestrijding	42 - Neurogeen cervicaal	16	2%
Pijnbestrijding	191 - Thoracaal	15	2%
Pijnbestrijding	44 - (chronisch)Degeneratief cervicaal	10	1%
Overig	Overig diagnosecodes	58	8%

3. Hoeveel centra voldoen aan de volumenorm?

Centra die neuromodulatie toepassen moeten zoals beschreven in het 'Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn: plan van aanpak' voldoen aan een volumenorm. Dat wil zeggen dat een centrum een minimum van 20 implantaties per jaar moet uitvoeren bij 20 unieke, nieuwe patiënten.

Als definitie voor "een nieuwe patient" is overeengekomen: elke patient die een proefplaatsing en/of definitieve plaatsing heeft gekregen in een bepaald kalenderjaar in een bepaalde zorgorganisatie, mits deze patient niet in een eerder kalenderjaar bij deze zorgorganisatie als nieuwe patient is geteld. De technische definitie is: Een nieuwe patient is een patient waarvoor in een kalenderjaar een nieuwe lead of een nieuwe lead en elektrode is geplaatst (ZA-code = 39435 of 39432), en waarbij de patient niet in een eerder kalenderjaar bij hetzelfde ziekenhuis als nieuwe patient is

geteld, en de code van het zorgproduct begint met "9900890".

Voor de LOGEX data was een andere definitie gebruikt en met de huidige definitie zijn nog geen analyses uitgevoerd. ZIN heeft deze nieuwe definitie toegepast in de DIS-data en het resultaat staat in Tabel 5. 'Mediaan=18' betekent dat circa de helft van de zorgorganisaties die in 2016 neuromodulatie gaven, onder de volumenorm zaten.

Tabel 5: Spreiding aantal nieuwe patiënten in 2016 (DIS-data)

Parameter	Nieuwe patiënten 2016
P 05	2
P 25	13
Mediaan	18
gemiddelde	29
P 75	42
P 95	70
Totaal aantal nieuwe patiënten	816
Aantal zorg organisaties met nieuwe SCS-patiënten	28

4. Wat zijn de totale aantallen implantaties per jaar?

a. Hoeveel (negatieve) proefplaatsingen¹¹⁴ worden gedaan?

Bij elke patiënt dient een proefstimulatie plaats te vinden, waarbij alleen een elektrode wordt geïmplant, extern gestimuleerd wordt en na een aantal dagen tot een week gekeken wordt of er >50% pijnreductie is. Daarnaast hanteert een deel van de centra een all-in-one plaatsing, zie vraag b. In geval van een negatieve proefplaatsing zou alleen het zorgproduct proefplaatsing gedeclareerd moeten worden. In het geval dat daarna een definitieve implantatie volgt, wordt niet het zorgproduct proefplaatsing gedeclareerd, maar alleen een (definitieve) plaatsing van het apparaat.

Uit de LOGEX data over 2018 blijkt bij analyse over de verhouding en volgorde van zorgactiviteiten 39435 en 39432 dat er 161 negatieve proefplaatsingen hebben plaatsgevonden in 2018. Dit betekent dat in 2018 18% (161/896) meer proefplaatsingen zijn gedaan dan definitieve plaatsingen.

b. Aantal en spreiding verschillende wijzen van plaatsing (all-in-one, snel, regulier)

Zoals onder 4.a aangeven dient een definitieve plaatsing vooraf gegaan te worden door een proefplaatsing, waarbij er minimaal 8 dagen zit tussen beide ingrepen. In de praktijk is dit niet altijd het geval. De wijze van plaatsing kan zijn een all-in-one¹¹⁵ plaatsing, een snelle¹¹⁶ of een reguliere¹¹⁷ plaatsing (Tabel 6). Soms kan een snelle plaatsing het gevolg zijn van logistieke problemen, zoals het niet beschikbaar zijn van OK ruimte na 8 dagen. Uit onderstaande tabel blijkt dat in ongeveer 33%

¹¹⁴ Patiënten waarbij wel zorgactiviteit 39435 is uitgevoerd, maar geen batterij is geplaatst.

¹¹⁵ Patiënten waarbij op dezelfde dag zowel zorgactiviteit 39435 als 39432 is uitgevoerd; of waarbij voor een nieuwe patiënt alleen 39432 is uitgevoerd

¹¹⁶ Patiënten waarbij zorgactiviteit 39435 en 39432 op verschillende dagen zijn uitgevoerd. Tijd tussen beiden verrichtingen is tussen de 1 en 7 dagen.

¹¹⁷ Patiënten waarbij op zorgactiviteit 39435 en 39432 op verschillende dagen zijn uitgevoerd. Tijd tussen beiden verrichtingen is tussen de 8 en 42 dagen.

(239/735) van de gevallen een adequate proefplaatsing heeft plaatsgevonden.

Tabel 6: definities verschillende manieren van SCS plaatsing

Onderdeel	Definitie
"All-in ones"	Patiënten waarbij op dezelfde dag zowel zorgactiviteit 39435 als 39432 is uitgevoerd; of waarbij voor een nieuwe patiënten alleen 39432 is uitgevoerd
Snelle plaatsing	Patiënten waarbij op zorgactiviteit 39435 en 39432 op verschillende dagen zijn uitgevoerd. Tijd tussen beiden verrichtingen is tussen de 1 en 7 dagen.
Reguliere plaatsing	Patiënten waarbij op zorgactiviteit 39435 en 39432 op verschillende dagen zijn uitgevoerd. Tijd tussen beiden verrichtingen is tussen de 8 en 42 dagen.
Proefplaatsing	Patiënten waarbij wel zorgactiviteit 39435 is uitgevoerd, maar geen batterij is geplaatst

Tabel 7: Spreiding van verschillende manieren van SCS plaatsing

Parameter	All in one	Snelle plaatsing	Regulier plaatsing
P05	1	0	0
P25	4	0	4
Median	11	0	7
Mean	17	4	10
P75	21	2	16
P95	63	23	22
Totaal	396	100	239

Bron: LOGEX, jaar?

c. Hoeveel vervangingen van het apparaat?

Het SCS apparaat bestaat uit een aantal onderdelen: een pulsegenerator (inclusief batterij), een verlengkabel en elektrodes. In principe hoeft het gehele apparaat niet vervangen te worden. Iedere vervanging kan op CTG code onderscheiden worden naar lead vervanging of batterij vervanging of allebei. Het is bekend dat de batterij (pulsegenerator) ongeveer elke 3-15 jaar vervangen moet worden afhankelijk van het energiegebruik en of de batterij al dan niet oplaadbaar is. Dit is het duurste onderdeel van het apparaat. Echter, er kunnen ook kleine defecten aan de apparatuur zijn, zoals een elektrode die vervangen moet worden. De kosten hiervan zijn veel lager. Voor oplaadbare pulsegeneratoren gelden andere bedragen. Implantatie van een oplaadbare pulsegenerator volgt meestal een niet oplaadbare. Prijs voor een oplaadbaar systeem is rond de 14.000 Euro en gaat rond de 10 jaar mee. De exacte prijs wordt per centrum uit onderhandeld.

Er zijn 6 zorgproducten: vervanging van het apparaat (=batterij), vervanging van de batterij en afstellen van het apparaat (Tabel 8).

Tabel 8: Zorgproducten vervanging en afstellen apparaat

Zorgproducten	Zorgproduct omschrijving	Gemiddelde verkoopprijs
990089022	Vervangen van een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijnbestrijding	€ 18.365
990089028	Vervangen van een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn bij lage rugklachten	€ 18.705
990089056	Vervangen van de batterij bij een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn	NB
990089059	Vervangen van de batterij bij een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn bij lage rugklachten	NB
990089055	Afstellen van een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn	€ 3.505
990089058	Afstellen van een pijnbestrijdingsapparaat dat elektrische prikkels geeft bij pijn bij lage rugklachten	€ 3.445

Het zorgproduct vervanging van de batterij wordt in de praktijk nauwelijks gedeclareerd en sinds 2016 helemaal niet meer. Waarschijnlijk worden vervangingen van een batterij gedeclareerd onder het zorgproduct vervanging van het apparaat. Voor de kleinere defecten bestaat geen apart zorgproduct. Deze worden mogelijk ook onder vervanging van het apparaat gedeclareerd. In de DIS zien we ook het zorgproduct 'Afstellen van het apparaat'. Dit zal gedeclareerd worden iedere keer dat de pulsegenerator afgesteld moet worden na definitieve implantatie van het systeem omdat een patiënt onvoldoende effect ervaart.

De declaratiecodes lijken dus niet geheel aan te sluiten op de praktijk. Het is niet uit te sluiten dat relatief eenvoudig op te lossen defecten gedeclareerd worden onder het relatief dure zorgproduct 'vervanging van het apparaat'. In principe hoort hier alleen een controle bezoek poli geschreven te worden. Voor de toekomst is een aanpassing van zorgproducten en tarieven noodzakelijk.

De LRN rapporteert aantallen in de categorie 'revisie en/of vervangingen van het apparaat'. We zien aanzienlijk hogere aantallen dan in de DIS data (Tabel 9). We kunnen hier echter geen conclusies uit trekken, daar in de LRN niet is gespecificeerd wat hier precies onder valt.

Tabel 9: Aantal vervangingen van het apparaat LRN versus DIS opendata

Jaar	Revisie en/of vervanging ¹	Afstellen apparaat ²	Vervangen apparaat ³
2012	368	192	222
2013	444	288	233
2014	490	334	228
2015	500	251	239
2016	584	235	345
Gemiddeld per jaar	477	260	253

¹ Bron: Rapportage Landelijke Registratie Neuromodulatie 2010 – 2017

² NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990089055 & 990089058, april 2019

³ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990089022 & 990089028, april 2019

d. Hoeveel verwijderingen¹¹⁸ van het apparaat?

Een apparaat wordt verwijderd wanneer de patiënt geen baat (meer) heeft van neurostimulatie of wanneer er complicaties optreden (zoals infecties) die het noodzakelijk maken om het apparaat te verwijderen. Het aantal apparaat verwijderingen worden in de LRN niet genoemd. Uit de DIS opendata halen wij onderstaande gegevens (Tabel 10). Op het niveau van zorgactiviteiten is het niet mogelijk onderscheid te maken tussen (apparaat) revisie en verwijdering (zorgactiviteiten: 39434, 39437), maar wel op het niveau van zorgproducten (zorgproducten: 990089039, 990089045). Dit is raar en vraagt ZIN na bij de NZA.

Tabel 10: Aantal revisies/verwijderingen van het apparaat DIS opendata

Jaar	DIS opendata
2012	141
2013	213
2014	210
2015	147
2016	144
Gemiddeld per jaar	171

¹ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990089039 & 990089045, april 2019

5. Hoeveel zorgproducten neuromodulatie worden per individuele patiënt gedeclareerd?

Elk zorgproduct uit de set (9900890-08, -09, -11, -12, -22, -28, -39, -45, -55, -56, -58). Tussen de eerste en het laatste zorgproduct kunnen meerdere jaren liggen. De kosten per patiënt zijn dus niet de kosten per patiënt per kalenderjaar, maar de cumulatieve kosten per patiënt vanaf het eerste SCS-zorgproduct.

In de DIS data hebben we een cohort nieuwe patiënten uit 2012 gedurende 5 jaar gevolgd (Tabel 11). Het ging totaal om 554 patiënten. Het gemiddeld aantal keer dat deze patiënten een definitieve plaatsing kregen was 1,13. Het gemiddeld aantal keren dat een patiënt in deze 5 jaar een apparaatverwijdering heeft gekregen was 0,25. Negentien procent van de patiënten had minstens één apparaatverwijdering. Het gemiddeld aantal keren dat een patiënt in deze 5 jaar een apparaatvervanging kreeg was 0,19.

We kunnen niet verklaren waarom 13% van de patiënten een 2^{de} definitieve plaatsing krijgt, maar dit zou kunnen wijzen op een complicatie, dan wel door de komst van nieuwe systemen: iemand die initieel goed was op een bepaald systeem maar nu onvoldoende effect heeft, nog een optie bieden middels nieuwe proef en plaatsing. Ook het relatief hogere aantal verwijderingen (25%; n=138) zou kunnen wijzen op een complicatie/ bijwerking of het toch niet (meer) effectief zijn van het apparaat. Ook is niet duidelijk of van fabrikant wordt gewisseld.

¹¹⁸ Elk zorgproduct uit de set (990089039, 990089045) telt als een apparaat verwijdering.

Tabel 11: Follow-up van cohort-2012

Aantal patiënten in cohort 2012	554
Gemiddeld aantal keren (zorgproduct) "definitieve plaatsing" (in de looptijd)	1,13
Gemiddeld aantal keren "apparaatvervanging"	0,19
Gemiddeld aantal keren "apparaatverwijdering"	0,25
Gemiddeld aantal keren "batterijvervanging"	0,02

* Het is mogelijk dat enkele patiënten al in 2011 een definitieve SCS-plaatsing hadden maar waarschijnlijk is dat niet.

** Er is geen rekening gehouden met het feit dat patiënten in de follow-up periode overlijden of een apparaat verwijdering hebben en daardoor minder kosten maken.

6. Hoeveel en welke complicaties¹¹⁹ komen voor bij neuromodulatie?

De LRN geeft geen inzicht in hoeveel en welke complicaties er voorkomen. Uit de DIS data kunnen we deze gegevens ook niet halen. De LOGEX data geeft inzicht in het percentage heropnames. Hoewel dit niet één-op-één te duiden is als complicatie, is het wel een indicator. Bij kwaliteitsvisitaties (zie 'Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn: plan van aanpak') is dit een indicator om op door te vragen. De data laten zien dat een zorgorganisatie gemiddeld bij 23% van zijn patiënten heropnames ziet.

Tabel 12: spreiding in % heropnames 2018

Parameter	% Heropnames
P05	0%
P25	2%
Median	16%
Mean	23%
P75	51%
P95	60%
Totaal	

Bron: LOGEX, 2018

Bijlage. Geanalyseerde zorgactiviteiten LOGEX

Onderdeel	Definitie
Geanalyseerde zorgactiviteiten	<u>Lead elektrode</u>
	39435 Plaatsen epiduraal elektrode voor aansluiting neurostimulator
	39436 Vervangen epiduraal elektrode voor aansluiting neurostimulator
	39437 Verwijderen of revisie epiduraal elektrode neurostimulator
	<u>Batterijhandeling</u>
	39432 Subcutaan plaatsen epidurale neurostimulator (oa. ESES, SCS).
	39433 Vervangen subcutaan geplaatste epidurale neurostimulator
	39434 Verwijderen of revisie subcutaan epidurale neurostimulator
	<u>Batterij-apparaat</u>
	190373 Implanteerbare neurostimulator - incl. oplaadbare batterij
	190374 Implanteerbare neurostimulator - incl. niet oplaadbare batterij

¹¹⁹ Actie: in kwaliteitssysteem gezamenlijk met andere betrokken beroepsgroepen definiëren

Bijlagen behorend bij failed back surgery syndroom en 'failed neck surgery syndroom'

Bijlage 1 – Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

Op 11 juni 2018 hebben we een literatuursearch verricht naar publicaties over de behandeling van FBSS met Dorsal Root Ganglion Stimulation, Spinally Administered Narcotics en Spinal Cord Stimulation, en een literatuursearch verricht naar publicaties over de behandeling van FNSS met Spinal Cord Stimulation en met Dorsal Root Ganglion Stimulation.

De zoekstrategie is uitgevoerd in de database Medline (Pubmed) en Embase. De PICOT was leidend bij het vaststellen van zoektermen.

De volgende zoektermen zijn gebruikt voor het zoeken naar publicaties over de drie behandelingen bij FBSS:

FBSS en Spinal Cord Stimulation: Failed Back Surgery Syndrome, FBSS, Spinal Cord Stimulation, (spinal cord stimulation), SCS.

FBSS en Dorsal Root Ganglion Stimulation: Failed Back Surgery Syndrome, FBSS, Postlaminectomy Syndrome, Ganglia, Spinal, gangli*, dorsal AND root AND stimulation, modulation, DRGS.

FBSS en Spinally Administered Narcotics: Failed Back Surgery Syndrome, FBSS, Postlaminectomy Syndrome, Infusion Pumps, Implantable Intrathecal IDD, IADP.

De volgende zoektermen zijn gebruikt voor het zoeken naar publicaties over de twee behandelingen bij FNSS:

FNSS met Spinal Cord Stimulation: Neck/surgery, Neck Pain, neck AND pain AND surgery, "Spinal Cord Stimulation", SCS, Postlaminectomy Syndrome.

FNSS met Dorsal Root Ganglion Stimulation: Neck/surgery, Neck Pain, neck AND pain AND surgery, "Ganglia, Spinal", gangli*, dorsal AND root AND stimulation, modulation, DRGS, Postlaminectomy Syndrome.

Wij hebben hierbij zowel vrije tekstwoorden als ook MeSH-termen gebruikt.

Selectie van de gevonden artikelen werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers. Meningsverschillen werden opgelost met discussie. Indien de onderzoekers geen consensus konden bereiken over de inclusie van een studie gaf de mening van een derde onderzoeker of expert de doorslag.

In twee stappen vond de selectie plaats. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap werd de volledige tekst van potentieel relevante artikelen gelezen. Definitieve selectie vond plaats op grond van de beoordeling van de volledige tekst.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over SCS en DRGS: AETNA, CIGNA, Blue Cross Blue Shield, INAHTA.

De databases Dynesys, UptoDate, Pubmed, GIN, Richtlijnen database (KIMS), Pubmed, NICE en AWMF zijn gescreend op richtlijnen over SCS en DRGS.

In het trialregister via <https://clinicaltrials.gov> gezocht naar lopende klinische trials over SCS en DRGS bij patiënten met FNSS.

Selectie van de gevonden artikelen werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers. Meningsverschillen werden opgelost met discussie. Indien de onderzoekers geen consensus konden bereiken over de inclusie van een studie gaf de mening van een derde onderzoeker of expert de doorslag.

In twee stappen vond de selectie plaats. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap werd de volledige tekst van potentieel relevante artikelen gelezen. Definitieve selectie vond plaats op grond van de beoordeling van de volledige tekst.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over SCS en DRGS: AETNA, CIGNA, Blue Cross Blue Shield, INAHTA. De databases Dynesys, UptoDate, Pubmed, GIN, Richtlijndatabase (KIMS), Pubmed, NICE en AWMF zijn gescreend op richtlijnen over SCS en DRGS.

In het trialregister via <https://clinicaltrials.gov> is gezocht naar lopende klinische trials over SCS, DRGS en ITDD bij patiënten met FBSS.

Bijlage 2 - Uitgesloten studies

Artikelen m.b.t. FBSS	Reden voor exclusie
Harrison C, Epton S, Bojanic S, et al. The Efficacy and Safety of Dorsal Root Ganglion Stimulation as a Treatment for Neuropathic Pain: A Literature Review. <i>Neuromodulation</i> 2018; 21: 225-33.	Geen systematische review
Skaribas IM, Peccora C and Skaribas E. Single S1 Dorsal Root Ganglia Stimulation for Intractable Complex Regional Pain Syndrome Foot Pain After Lumbar Spine Surgery: A Case Series. <i>Neuromodulation</i> 2018.	Geen RCT, Case studie, andere patiënten geïncludeerd.
Billet B, Wynendaele R and Vanquathem NE. Wireless Neuromodulation for Chronic Back Pain: Delivery of High-Frequency Dorsal Root Ganglion Stimulation by a Minimally Invasive Technique. <i>Case Rep Med</i> 2017; 2017: 4203271.	Geen RCT, Case studie, andere patiënten geïncludeerd
Weiner RL, Yeung A, Montes Garcia C, et al. Treatment of FBSS Low Back Pain with a Novel Percutaneous DRG Wireless Stimulator: Pilot and Feasibility Study. <i>Pain Med</i> 2016; 17: 1911-6.	Geen RCT, Pilot and Feasibility Study
Liem L. Stimulation of the Dorsal Root Ganglion. <i>Prog Neurol Surg</i> 2015; 29: 213-24.	Geen klinische studie
Liem L, Russo M, Huygen FJ, et al. One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain. <i>Neuromodulation</i> 2014; 18: 41-8; discussion 8-9.	Geen RCT Meerdere indicaties geïncludeerd, uitkomsten niet per indicatie weergegeven.
Galica RJ, Hayek SM, Veizi E, et al. Intrathecal Trialing of Continuous Infusion Combination Therapy With Hydromorphone and Bupivacaine in Failed Back Surgery Patients. <i>Neuromodulation</i> 2017.	Geen RCT, retrospectieve analyse
Hayek SM, Veizi E and Hanes M. Intrathecal Hydromorphone and Bupivacaine Combination Therapy for Post-Laminectomy Syndrome Optimized with Patient-Activated Bolus Device. <i>Pain Med</i> 2016; 17: 561-71.	Geen RCT, retrospectieve analyse
Lara NA, Jr., Teixeira MJ and Fonoff ET. Long term intrathecal infusion of opiates for treatment of failed back surgery syndrome. <i>Acta Neurochir Suppl</i> 2011; 108: 41-7.	Geen RCT, vergelijking van twee methods IT infusie.
Tomycz ND, Ortiz V and Moosy JJ. Simultaneous intrathecal opioid pump and spinal cord stimulation for pain management: analysis of 11 patients with failed back surgery syndrome. <i>J Pain Palliat Care Pharmacother</i> 2010; 24: 374-83.	Geen RCT, niet de juiste inclusie.

Anderson VC and Burchiel KJ. A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain. <i>Neurosurgery</i> 1999; 44: 289-300; discussion -1.	Geen RCT Uitkomsten niet per indicatie weergegeven.
Mekhail N, Visnjevac O, Azer G, et al. Spinal Cord Stimulation 50 Years Later: Clinical Outcomes of Spinal Cord Stimulation Based on Randomized Clinical Trials-A Systematic Review. <i>Reg Anesth Pain Med</i> 2018; 43: 391-406.	SR waarin effectiviteit van SCS bij verschillende patiëntengroepen met chronische pijn, zoals FBSS, CRPS, neuropathische pijn, Angina Pectoris is onderzocht. Alleen Kumar voldoet aan PICO en die wordt al meegenomen
van Gorp E, Teernstra O, Aukes HJ, et al. Long-Term Effect of Peripheral Nerve Field Stimulation as Add-On Therapy to Spinal Cord Stimulation to Treat Low Back Pain in Failed Back Surgery Syndrome Patients: A 12-Month Follow-Up of a Randomized Controlled Study. <i>Neuromodulation</i> 2018.	Niet de juiste vergelijking
Amirdelfan K, Webster L, Poree L, et al. Treatment Options for Failed Back Surgery Syndrome Patients With Refractory Chronic Pain: An Evidence Based Approach. <i>Spine (Phila Pa 1976)</i> 2017; 42 Suppl 14: S41-S52.	Geen systematische review
Cho JH, Lee JH, Song KS, et al. Treatment Outcomes for Patients with Failed Back Surgery. <i>Pain Physician</i> 2017; 20: E29-E43.	De opgenomen RCT van Kumar (PROCESS trial) hebben wij geïnccludeerd, de overige studies zijn voor onze beoordeling niet relevant.
De Andres J, Monsalve-Dolz V, Fabregat-Cid G, et al. Prospective, Randomized Blind Effect-on-Outcome Study of Conventional vs High-Frequency Spinal Cord Stimulation in Patients with Pain and Disability Due to Failed Back Surgery Syndrome. <i>Pain Med</i> 2017; 18: 2401-21.	Niet de juiste vergelijking
De Jaeger M, van Hooff RJ, Goudman L, et al. High-Density in Spinal Cord stimulation: Virtual Expert Registry (DISCOVER): Study Protocol for a Prospective Observational Trial. <i>Anesth Pain Med</i> 2017; 7: e13640.	Studie protocol, geen resultaten
Kapural L, Peterson E, Provenzano DA, et al. Clinical Evidence for Spinal Cord Stimulation for Failed Back Surgery Syndrome (FBSS): Systematic Review. <i>Spine (Phila Pa 1976)</i> 2017; 42 Suppl 14: S61-S6.	Geen kwaliteitsbeoordeling van de studies, geen overzicht van de geïnccludeerde studies.
	Patiënten krijgen zowel een longitudinale als een transversale elektrode geïmplanteerd.
Grider JS, Manchikanti L, Carayannopoulos A, et al. Effectiveness of Spinal Cord Stimulation in Chronic Spinal Pain:	SR review naar effectiviteit SCS bij

A Systematic Review. Pain Physician 2016; 19: E33-54	lage rugpijn met en zonder voorafgaande operatie. Resultaten niet per indicatie gepresenteerd. Van de geïnccludeerde studies hebben wij Kumar al opgenomen, overige studies zijn geëxcludeerd.
Kapural L, Yu C, Doust MW, et al. Comparison of 10-kHz High-Frequency and Traditional Low-Frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: 24-Month Results From a Multicenter, Randomized, Controlled Pivotal Trial. Neurosurgery 2016; 79: 667-77.	Niet de juiste vergelijking (verschillende vormen van SCS)
van Gorp EJ, Teernstra OP, Gultuna I, et al. Subcutaneous Stimulation as ADD-ON Therapy to Spinal Cord Stimulation Is Effective in Treating Low Back Pain in Patients With Failed Back Surgery Syndrome: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Neuromodulation 2016; 19: 171-8.	Niet de juiste vergelijking
Waszak PM, Modric M, Paturej A, et al. Spinal Cord Stimulation in Failed Back Surgery Syndrome: Review of Clinical Use, Quality of Life and Cost-Effectiveness. Asian Spine J 2016; 10: 1195-204.	Geen systematische review
Hou S, Kemp K and Grabis M. A Systematic Evaluation of Burst Spinal Cord Stimulation for Chronic Back and Limb Pain. Neuromodulation 2016; 19: 398-405.	Patiënten met verschillende indicaties geïnccludeerd. Rapportage complicaties zeer beperkt.
Roulaud M, Durand-Zaleski I, Ingrand P, et al. Multicolumn spinal cord stimulation for significant low back pain in failed back surgery syndrome: design of a national, multicentre, randomized, controlled health economics trial (ESTIMET Study). Neurochirurgie 2015; 61 Suppl 1: S109-16.	Protocol van een studie; geen resultaten.
Schu S, Slotty PJ, Bara G, et al. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. Neuromodulation 2014; 17: 443-50.	Alle patiënten hebben voor de start van de trial al een SCS (tonische stimulatie 40-50Hz). Patiënten worden vergeleken met zichzelf.
Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, et al. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. Neuromodulation 2014; 17: 515-50; discussion 50.	Geen systematische review.
Taylor RS, Desai MJ, Rigoard P, et al. Predictors of pain relief following spinal cord stimulation in chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and meta-regression analysis. Pain Pract 2014; 14: 489-505.	SR waarin effectiviteit van SCS is onderzocht bij patiënten met lage rugpijn en patiënten met FBSS; resultaten niet gesplitst

	gepresenteerd.
Rigoard P, Desai MJ, North RB, et al. Spinal cord stimulation for predominant low back pain in failed back surgery syndrome: study protocol for an international multicenter randomized controlled trial (PROMISE study). <i>Trials</i> 2013; 14: 376.	Protocol van een studie; geen resultaten.
Eldabe S, Kern M, Peul W, et al. Assessing the effectiveness and cost effectiveness of subcutaneous nerve stimulation in patients with predominant back pain due to failed back surgery syndrome (SubQStim study): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. <i>Trials</i> 2013; 14: 189.	Protocol van een studie; geen resultaten.
Kelly GA, Blake C, Power CK, et al. The impact of spinal cord stimulation on physical function and sleep quality in individuals with failed back surgery syndrome: a systematic review. <i>Eur J Pain</i> 2012; 16: 793-802.	Geen overzicht van geïncludeerde studies.
Frey ME, Manchikanti L, Benyamin RM, et al. Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome: a systematic review. <i>Pain Physician</i> 2009; 12: 379-97.	Includeert 1 relevante RCT (Kumar) en aantal niet vergelijkende studies. Rapporteert geen complicaties.
Simpson EL, Duenas A, Holmes MW, et al. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin: systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2009; 13: iii, ix-x, 1-154.	Systematische review bij FBSS en CRPS. Includeert 1 relevante RCT (Kumar) die voldoet aan PICOT bij FBSS. Geen vermelding van complicaties.
Taylor RS, Van Buyten JP and Buchser E. Spinal cord stimulation for chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and analysis of prognostic factors. <i>Spine (Phila Pa 1976)</i> 2005; 30: 152-60.	Zowel patiënten met CRPS als FBSS geïncludeerd, geen aparte presentatie van de resultaten. Geen vermelding van complicaties.
Kumar K, North R, Taylor R, et al. Spinal Cord Stimulation vs. Conventional Medical Management: A Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter Study of Patients with Failed Back Surgery Syndrome (PROCESS Study). <i>Neuromodulation</i> 2005; 8: 213-8.	Beschrijving protocol PROCESS trial.
Sweet J, Badjatiya A, Tan D, Miller J. Paresthesia-Free High-Density Spinal Cord Stimulation for Postlaminectomy Syndrome in a Prescreened Population: A Prospective Case Series. <i>Neuromodulation</i> . 2016 Apr;19(3):260-7. doi: 10.1111/ner.12357. Epub 2015 Oct 20.	Verkeerde vergelijking. Verschillende standen SCS worden vergeleken.
Walsh KM, Machado AG, Krishnaney AA. Spinal cord stimulation: a review of the safety literature and proposal for perioperative evaluation and management. <i>Spine J</i> . 2015 Aug 1;15(8):1864-9. doi: 10.1016/j.spinee.2015.04.043. Epub 2015 May 6. Review.	Een niet systematische review over veiligheid bij MRI en Electrocautery.
Bolash R, Udeh B, Saweris Y, et al. Longevity and cost of implantable intrathecal drug delivery systems for chronic	Retrospectieve analyse (n = 365).

pain management: a retrospective analysis of 365 patients. <i>Neuromodulation</i> . 2015 Feb;18(2):150-5; discussion 155-6. doi: 10.1111/ner.12235. Epub 2014 Sep 23.	Geen details over cruciale of belangrijke uitkomstmaten.
Yakovlev AE, Resch BE. Treatment of multifocal pain with spinal cord stimulation. <i>Neuromodulation</i> . 2012 May-Jun;15(3):210-3; discussion 213. doi: 10.1111/j.1525-1403.2012.00435.x. Epub 2012 Feb 29.	Case studie (n = 1).
Yakovlev AE, Resch BE, Yakovleva VE. Peripheral nerve field stimulation in the treatment of postlaminectomy syndrome after multilevel spinal surgeries. <i>Neuromodulation</i> . 2011 Nov-Dec;14(6):534-8; discussion 538. doi: 10.1111/j.1525-1403.2011.00387.x. Epub 2011 Aug 19.	Niet de juiste interventie.
Bernstein CA, Paicius RM, Barkow SH, Lempert-Cohen C. Spinal cord stimulation in conjunction with peripheral nerve field stimulation for the treatment of low back and leg pain: a case series. 2008 Apr;11(2):116-23. doi: 10.1111/j.1525-1403.2008.00152.x.	Niet de juiste interventie.
Eldabe S, Kumar K, Buchser E, et al. An analysis of the components of pain, function, and health related quality of life in patients with failed back surgery syndrome treated with spinal cord stimulation or conventional medical management. <i>Neuromodulation</i> 2010; 13: 201-209.	Andere publicatie RCT van Kumar, geen relevante uitkomsten voor onze evaluatie.
Gopal H, Fitzgerald J, McCrory C. Spinal cord stimulation for FBSS and CRPS: A review of 80 cases with on-table trial of stimulation. <i>Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation</i> 29 (2016) 7-13	N=46 (FBSS) en N=34 (CRPS). Resultaten niet gesplitst voor FBSS en CRPS. Weinig uitkomsten gerapporteerd.

Artikelen m.b.t. FNSS	Reden voor exclusie
Klinische studies	
Haider S, Owusu-Sarpong S, Peris Celda M, et al. A Single Center Prospective Observational Study of Outcomes With Tonic Cervical Spinal Cord Stimulation. <i>Neuromodulation</i> 2017; 20: 263-8.	Observationele studie. Vergelijkt "percutaneous vs. paddle" implants (n = 24), waarvan 13% FNSS. Verkeerde vergelijking.
Deer TR, Skaribas IM, Haider N, et al. Effectiveness of cervical spinal cord stimulation for the management of chronic pain. <i>Neuromodulation</i> 2014; 17: 265-71; discussion 71.	Observationele niet vergelijkende studie. (n=36), waarvan FNSS (n=5). follow-up 12 mnd. Resultaten zijn niet onderscheiden per indicatie gepresenteerd.
Chivukula S, Tomycz ND and Moossy JJ. Paddle lead cervical spinal cord stimulation for failed neck surgery syndrome. <i>Clin Neurol Neurosurg</i> 2013; 115: 2254-6.	Geen studie, Journal article.

Bijlage 3 a - Kenmerken geïncludeerde studies Failed Back Surgery Syndrome

Randomised controlled trials

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	inclusiecriteria	Follow-up	Interventie- en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
PROCESS-trial Kumar K, 2007. Een multicenter RCT	Volwassen patiënten met neuropatische radicaire pijn. De pijn straalt uit in dermatoom L4 en/of L5 en/of S1. Patiënten hebben overwegend radicaire beenpijn (ernstiger dan rugpijn). De ernst van de pijn is tenminste 50mm (gemeten op VAS-schaal 1-100mm). Patiënten hebben tenminste 6 maanden geleden een anatomisch succesvolle operatie ondergaan vanwege een herniërende discus.	6 maanden, 12 maanden voor complicaties.	Interventie: Spinal Cord Stimulation met CMM (=conventional medical management) (n=52). Alleen bij patiënten bij wie tijdens de proefplaatsing 80% van de pijn samenviel met de door de stimulatie veroorzaakte paresthesieën en die een vermindering van 50% van de beenpijn ervaarden werd een Spinal Cord Stimulator geïmplanteerd. De proefplaatsing was bij 9 patiënten niet succesvol. Bij vijf van hen werd na aandringen van de patiënt toch een definitieve stimulator geplaatst. Vergelijkende behandeling: alleen CMM (n=48).	Na 6 maanden interventiegroep vs. controlegroep: Percentage responders:afname beenpijn met tenminste 50%: OR 9.23 [95% BI 2.87-29.68] Percentage responders: afname beenpijn met tenminste 30%; 8.00 [95% BI 3.07-20.88]. Gemiddelde VAS-score voor beenpijn 26.7 [95% BI 36.87-16-53] Gemiddelde VAS-score voor rugpijn 11 [95% BI 21.48-0.52]	Na 6 maanden was de gemiddelde score 11.2 [95% BI 18.68-3.78] lager in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep.	Na 12 maanden was de odds ratio op een complicatie 0.49 [95% BI 0.22-1.09] in de interventiegroep t.o.v. de controlegroep. SCS gerelateerde complicaties na 12 maanden: <ul style="list-style-type: none"> • Hardware gerelateerd n=13 • Uitblijven van therapeutisch effect, afwezig zijn van paresthesieën of onaangename paresthesieën n=6. • Technische complicaties n=5. • Biologische complicaties n=16. Infectie of wonddehiscentie(7), pijn bij de stimulator of incisie (5), een vloeistofpocket bij de stimulator (4). Niet-SCS gerelateerde complicaties na 12 maanden CMM-SCS: <ul style="list-style-type: none"> • Medicatie bijwerking • 12-2. • Optreden van meer pijn 2-0. • Nieuwe aandoening 13-6 (waaronder her-operatie tussen 6-12 maanden 1-1). 	Een intention-to-treat analyse werd verricht voor het bepalen van gemeten uitkomsten. De aard van de complicaties die binnen 12 maanden optraden zijn beschreven. Deze publicatie is de eerste van 4 publicaties over de PROCESS-trial. Andere publicaties: <ul style="list-style-type: none"> • Kumar 2008 (follow-up 24 maanden) • Manca 2008 (Kwaliteit van leven en Kosten) • Eldabe 2009 (wijzigingen in onderdelen van pijnverlichting, functioneren en kwaliteit van leven) De studie is gesponsord door Medtronic Inc.

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	inclusiecriteria	Follow-up	Interventie- en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
						<ul style="list-style-type: none"> Verslechtering van de conditie 10-7. 	
PROCESS-trial Kumar K, 2008. Een multicenter RCT	Zie Kumar 2007 voor de inclusiecriteria van de PROCESS-trial.	24 maanden	Zie Kumar 2007. Na 6 maanden konden patiënten op eigen verzoek overstappen naar de andere groep. Uit de SCS groep stapten 5 patiënten over naar de CMM groep en 32 patiënten uit de CMM groep stapten over naar de SCS groep. Van de oorspronkelijke 52 patiënten uit de interventiegroep zijn er na 24 maanden nog 42 patiënten die gevolgd worden.	Alleen van de SCS groep is bij een follow-up-duur van 1,3,6,9,12,18,24 maanden de verlichting van de pijn $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ en $\geq 80\%$ weergegeven. Pijn afname $\geq 30\%$ aantal patiënten (percentage): 1 maand: 31(76%) 2 maanden: 32(76%) 6 maanden: 29(69%) 9 maanden: 27(66%) 12 maanden: 29(69%) 18 maanden: 26(62%) 24 maanden: 29(69%)		SCS gerelateerde complicaties na 24 maanden: <ul style="list-style-type: none"> Hardware gerelateerd n=14 Uitblijven van therapeutisch effect, afwezig zijn van paresthesieën of onaangename paresthesieën n=5. Technische complicaties n=3. Biologische complicaties n=12. Infectie of wonddehiscentie(4), pijn bij de stimulator of incisie (5), een vloeistofpocket bij de stimulator (3). Niet-SCS gerelateerde complicaties na 12 maanden in de SCS groep: <ul style="list-style-type: none"> Nieuwe aandoening verband houdend met FBSS-pijn n=8 Verslechtering van de uitgangscoditie verband houdend met FBSS-pijn n=7 	De uitkomsten die na een half jaar gemeten zijn moeten gezien worden als uitkomsten uit een observationele studie. Door het grote aantal crossovers na 6 maanden kunnen de scores namelijk na 6 maanden niet meer vergelijkend gepresenteerd worden. De uitkomsten van de 42 patiënten uit de SCS-groep die na 24 maanden nog stimulaties d.m.v. SCS ontvangen zijn weergegeven in de publicatie. Onderzoekers hebben geanalyseerd of de 10 uitvallers gelijk waren aan de 42 overgebleven patiënten. De baselinewaarden wat betreft beenpijn zijn significant lager in de CMM groep (69.3(SD 14.7)) dan in de SCS groep (77.6 (SD 12.2)). Wat betreft de rugpijn zijn er geen verschillen tussen de 10 patiënten die uitgevallen zijn en de overgebleven 42 patiënten.
PROCESS-trial Manca 2008	Zie Kumar 2007 voor de inclusiecriteria van de PROCESS-trial.	6 maanden	Zie Kumar 2007.		EQ-5D SCS + CMM -Baseline 0,13 (SD 0.30) -3 maanden 0,49 (SD 0.31) -6 maanden		

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	inclusiecriteria	Follow-up	Interventie- en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
					0.47 (SD 0.32) CMM -Baseline 0,18 (SD 0.31) -3 maanden 0.22 (SD 0.31) -6 maanden 0.25 (SD 0.30) Gemiddelde verschil tussen de groepen (gecorrigeerd voor de verschillen bij baseline) -3 maanden 0.27 [95% BI 0.15-0.39] (p<0.001) -6 maanden 0.23 [95% BI 0.12-0.35] (p<0.001)		
Al-Kaisy, 2018 Een singlecenter, prospectieve, dubbel geblindeerde, sham gecontroleerde, 12 weken durende cross-over studie.	Volwassen FBSS-patiënten die de laatste 6 opeenvolgende maanden voor rugpijn een pijnscore hebben ≥ 6 (VAS-score 1-10). Scores van beenpijn zijn lager dan de rugpijnscores. De laatste 4 weken voor screening gebruiken zij een stabiele dosis pijnmedicatie. Zij zijn bereid de medicatie te handhaven of te	Iedere interventie wordt gedurende 3 weken toegepast (geen wash-out-periode).	Na een proefplaatsing werd overgegaan tot definitieve plaatsing wanneer de patiënt een vermindering van 50% op de VAS-score van rugpijn ervaarde Iedere patiënt (n=24) nam deel aan alle interventies en aan de sham-stimulatie.	De gemiddelde VAS-score voor pijn is bij aanvang van de studie 7.75 (SD 1.13). Gemiddeld verschil VAS-pijn na 3 weken stimulatie 1200Hz t.o.v. sham-stimulatie 0,32 lager(1,55 lager-0,91 hoger).	Uitkomsten over functioneren werden niet onderzocht.	Pijn bij de stimulator n=3, éénmaal was het nodig vanwege de pijn de lead te vervangen. Verhitting van de huid tijdens het opladen n=1. Intercostale pijn n=1. Lead verplaatsingen n=3. Geen infecties. Geen neurologische restverschijnselen na gebruik van de verschillende frequenties.	De amplitude werd bij iedere patiënt zo geprogrammeerd dat de stimulaties subperceptueel zijn. Meer variabelen dan de frequentie hebben invloed gehad op de overall lading (dosis) en amplitude. De uitkomsten van deze studie maken niet duidelijk of de analgetische effecten die zijn waargenomen in de 5882Hz groep zijn toe te schrijven aan de hoogte van de frequentie, lading of amplitude.

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	inclusiecriteria	Follow-up	Interventie- en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
	<p>verminderen gedurende de cross-over-fase van de studie. De pijn is weerbarstig en reageert onvoldoende op conventionele medische behandeling waaronder minimaal invasieve pijninterventies. Patiënten moeten psychologisch geschikt zijn voor de SCS behandeling (te beoordelen door een multidisciplinair pijnteam). Voorafgaande aan de studie is geen ander device geïmplant. Patiënten worden geëxcludeerd wanneer optimale stimulatie bereikt wordt met een amplitude die zo hoog is dat vaker dan 2 x per dag opladen van het device nodig zou zijn.</p> <p>N=24</p>		<p>Vershillende frequenties/ Puls-breedtes van de interventies: 1200 Hz@180µsec, 3030 Hz@60µsec, 5882 Hz@30µsec.</p> <p>Vergelijkende behandeling: sham-stimulatie.</p>	<p>Gemiddeld verschil VAS-pijn na 3 weken stimulatie 3030Hz t.o.v. sham-stimulatie 0,26 lager(1,55 lager-1,03 hoger).</p> <p>Gemiddeld verschil VAS-pijn na 3 weken stimulatie 5882Hz t.o.v. sham-stimulatie 1,61 lager(2,87 lager-0,35 lager).</p> <p>Gemiddeld verschil VAS-pijn na 3 weken sham-stimulatie t.o.v. baseline 2.92 lager (4 lager tot 1.84 lager).</p> <p>Alleen stimulatie met 5882Hz en sham-stimulatie heeft een significant effect.</p>			<p>De studie is gesponsord door Medtronic en Nevro Corp.</p>

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	inclusiecriteria	Follow-up	Interventie- en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Rigoard, 2019 Internationale multicenter RCT	FBSS patiënten met overwegend rugpijn. Rugpijn-score ≥ 5 (NPRS) twee maal daags vastgesteld en genoteerd in een pijndagboek voorafgaande aan de randomisatie. Geen indicatie voor chirurgie.	1,3,6, 12 en 24 maanden na randomisatie Na 6 maanden konden patiënten overstappen naar de andere behandelgroep. SCS-SCS zijn alle patiënten die in de SCS groep bleven OMM-SCS zijn de patiënten die van de OMM groep naar de SCS groep zijn overgestapt	Multicolumn SCS + Optimal Medical Management (SCS) (n = 110) versus alleen Optimal Medical Management (OMM) (n = 108)	Baseline gemiddelde rugpijn SCS vs. OMM: 7.5 (SD 1.2) vs. 7.6 (SD 1.2) Na 6 maanden gemiddelde rugpijn SCS vs. OMM: 6,0 (SD 2,1) vs. 7.2 (SD 1.9) Na 12 maanden gemiddelde rugpijn scores binnen groepen: SCS-SCS, n=68 Baseline 7,5 (SD1,2) Na 12 maanden 5,2 (SD 2,3) Verschilscore t.o.v. baseline 2,3 (SD 2,2) P< 0,001 OMM-SCS, n=54 Baseline 7,4 (SD1,2) Na 12 maanden 4,4 (SD 2,2) Verschilscore t.o.v. baseline 3,0 (SD 2,0) P< 0,001 Na 24 maanden gemiddelde rugpijn scores verschilscores binnen groepen SCS-SCS, n=63	ODI Baseline SCS vs. OMM Gemiddelde ODI-score: 55.0 (SD 14.6) vs. 54.8 (SD 14.4) (ernstige beperking) Verschilscore ODI na 6 maanden binnen de groep: SCS: 8,1 (SD 14,7) OMM: 1,8 (SD 14,3) Verschilscore ODI na 6 maanden tussen de groepen: 6,3 (2,5 tot 10,2) P< 0,001 HRQoL, Short Form-36 Physical Component Score (PCS) In de SCS groep een verbetering van 24,55 naar 29,88 In de OMM verbeterde de	In de SCS groep vond binnen 6 maanden 17,6% (18/102) complicaties plaats ten gevolge van de SCS. Bij 11,8% (12/102) van de patiënten was een chirurgische re-interventie nodig vanwege de complicatie. Infectie was de meest voorkomende complicatie, 6,9%. Na 24 maanden was de overall infection rate bij alle patiënten met een neurostimulator 5% (9/174). Eén van de patiënten ontwikkelde een extraduraal abces, een haematoom en monoparese wat resulteerde in restverschijnselen. Bij deze patiënt is het systeem geëxplanteerd. Complicaties werden gerapporteerd en gecodeerd overeenkomstig 'the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)	Drie verschillende analyses werden verricht Een intention-to-treat-analyse. 'Completers-analyse': een vergelijking tussen de groepen, gebaseerd op gerandomiseerde patiënten met complete data. As-treated-analyse: een analyse van patiënten met complete data op basis van de behandeling die zij in werkelijkheid ontvingen. Wij hebben alleen de ITT analyses gepresenteerd. De studie is gesponsord door Medtronic. Medtronic was betrokken bij het studiedesign, de data-collectie, de data-analyse, de data-interpretatie en het schrijven van het rapport.

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	inclusiecriteria	Follow-up	Interventie- en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
				<p>Baseline 7,5 (SD1,1) Na 24 maanden 5,4 (SD 2,2)</p> <p>Verschilscore 2,2 (SD 2,0), p=0,001</p> <p>OMM-SCS, n=53 Baseline 7,3 (SD1,2) Na 24 maanden 4,7 (SD 2,5)</p> <p>Verschilscore 2,7 (SD2,2)</p> <p>Responder 30%: rugpijn na 6 maanden SCS versus OMM: 28,2% (31/110) versus 13% (14/108) verschil tussen groepen 15,2% (95% CI %, 3,8-26,7%- P=0,008)</p> <p>Responder 30%: rugpijn na 12 maanden SCS-SCS 44,1% (30/68) OMM-SCS 61,1% (33/54)</p> <p>Responder 30%: rugpijn na 24 maanden SCS-SCS 38,1%(24/63) OMM-SCS 56,6%(30/53)</p>	<p>score van 24,72 naar 26,06 Verschilscore tussen de groepen 3,9 (2,0-5,9) P< 0,001</p>		

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	inclusiecriteria	Follow-up	Interventie- en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Morozov 2015	FBSS, VAS > 50mm Overwegend radicaire beenpijn (meer dan rugpijn). Dermatoom L4, L5, S1.	2 weken en 6 maanden	Interventie: SCS n= 45. Na proefplaatsing vielen 5 patiënten af vanwege onvoldoende succes. Vergelijkende behandeling: medicatie, therapeutisch blok, epidurale injecties met steroïden, fysiotherapie en psychotherapie. n=35	VAS Baseline: Interventiegroep 7.9 (10,0;5,0)* Controlegroep 8.0 (10,0;5,0)* Na 2 weken: 27 (67.5%) patiënten uit de interventiegroep en 5 (14.3%) uit de controlegroep hadden afname van pijn \geq 50% ($p < 0.001$). Na 6 maanden: 80% patiënten uit de interventiegroep en 20% uit de controlegroep hadden afname van pijn \geq 50%. Interventiegroep 5,1 (6,0;2,0)* Controlegroep 6,9 (10,0;5,0)* P=0.001 *(mediaan (25%;75% interkwartiel-range))	ODI Baseline: Interventiegroep 31 (14;40)* Controlegroep 32 (16;39)* Na 6 maanden: Interventiegroep 17 (8;26)* Controlegroep 26 (14;38)* P=0.017 *(mediaan (25%;75% interkwartiel-range))	complicaties in de SCS-groep: 4 wondinfecties/abces 4 re-operaties vanwege migratie van de elektrode.	De VAS-score is beschreven met een mediaan en een interkwartiel-range. Dit is onvoldoende informatie voor het maken van plots en het vergelijken van resultaten.

Case series

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	inclusiecriteria	Follow-up	Interventie- en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Nissen 2018	Opeenvolgende FBSS patiënten die tussen januari 1996 en december 2014 deel hebben genomen aan een SCS trial in één Finse kliniek. N=224 Na proefplaatsing van 1 week werd bij 175 patiënten (78%) een SCS geplaatst.	Korte en lange termijn uitkomsten	SCS Geen vergelijkende behandeling	Pijnverlichting bij eerste bezoek na implantatie (gemiddeld 60 dagen na implantatie) 153 (91%) Goede, adequate pijnverlichting 8 (5%) Pijnverlichting, maar onvoldoende 'pijndekking', 7 (4%) geen pijnverlichting, 1 (0.6%) meer pijn. Van 6 patiënten ontbraken de gegevens.	Global Perceived Effect (GPE): 4 Volledig herstel, 38 substantiële verbetering, 14 kleine verbetering, 2 geen verandering, 0 kleine afname, 1 substantiële afname, 1 totale mislukking. Bij een follow-up-duur van gemiddeld 5 jaar (range 0-16 jaar). Gegevens zijn van 61 patiënten (47%)	Explantaties: Aantal explantatie bij gemiddelde follow-up van 6 jaar: 45 (26%) Reden explantatie: 34 (76%) onvoldoende pijnverlichting 3 (6%) IPG 'uitputting' 3 (6%) SCS niet langer nodig 1 (2%) wondinfectie 1 (2%) elektrode verplaatsing 1 (2%) discomfort in IPG regio 1 (2%) vanwege het maken van een MRI 1 (2%) niet-succesvolle implantatie Revisies: 70 revisies bij 64 (37%) patiënten: - 26 revisies bij 25 (14%) patiënten vanwege complicaties - 22 revisies vanwege uitputting batterij van de IPG - 22 revisies vanwege onvoldoende pijnafname (waarvoor bij 15 ptn repositie elektrode, bij 2 vervanging elektrode, bij 3 explantatie en direct nieuwe proefperiode, bij 2 explantatie en direct nieuw SCS systeem; van deze 22 werd bij 7 geëxplanteerd tijdens de follow-up periode) Overall aantal infecties 3.1% (proefplaatsing-periode meegeteld)	Beperkingen van de studie: -Retrospectief -Een groot geografisch gebied met maar één neurochirurgische (universitaire) kliniek. -Wisselingen van neurochirurgen. -Verandering van criteria voor permanente plaatsing. -Verandering van devices door de jaren (de meeste elektrodes worden nu niet meer gebruikt) -Informatie komt uit patiënten dossiers, maar deze bevatten onvoldoende informatie over verlichting van pijn, psychologische evaluatie of kwaliteit van leven. Studie gefinancierd uit onderzoeksfonds van de Finse overheid. Vier van de vijf auteurs ontvingen reiskostenvergoedingen van Medtronic, Boston Scientific en/of Abbott St Jude Medical

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	inclusiecriteria	Follow-up	Interventie- en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Huygen 2017	Rugpijn veroorzaakt door FBSS, aangegeven axiaal in de lage rug (als primair of secundair gebied van de pijn) met een VAS-pijnscore van tenminste 60 mm of meer. Tijdens de proefstimulatie een verlichting van tenminste 50%. Eén tot maximaal 4 elektrodes werden definitief geïmplanteerd. N=12	1 week 1 maand 3 maanden 6 maanden 12 maanden	Dorsal Root Ganglion Stimulation (1-4 elektrodes) Geen vergelijkende behandeling.	Pijnscores lage rug (VAS)- 6 maanden- afname 50.8% (37.5 ± 9.4) 12 maanden- afname 45.5% (40.4 ± 9.7) ≥ 50% afname van de rugpijn bij 58.33% van de patiënten. Deze groep rapporteerde een verlichting van de rugpijn van 76.9%. <50% afname van de rugpijn 41.7%. Deze groep rapporteerde een afname van de rugpijn van 3.7%. Overall pijnverlichting na 6 maanden 38.2% (49.2 ± 9,6) Overall pijnverlichting na 12 maanden 44.2% (44.6 ± 9.5) Pijnscores beenpijn (VAS) na 6 maanden afname van 47.6% (van 69.9 ± 4.8mm tot de baseline tot 35.1 ± 8.3) Pijnscores beenpijn na 12 maanden afname van 60.8% (tot 25.8 ± 9.3mm) Ernst van de pijn met de	Kwaliteit van leven- EQ 5D verbeterde bij deze patiënten. (EuroQol 5 dimensions questionnaire) Baseline: 0.313 (±0.07) 12 maanden: 0.495 (±0.08) (P<0.05)	4 SAE (serious adverse events) -Tijdelijk verlies van kracht in het been na de procedure -Hoofdpijn na de durale punctie -Blaasontsteking -Depressie (allen niet gerelateerd aan het study-device) 2 AE (adverse events) bij 1 patiënt -Discomfort bij de implantatie regio waarvoor revisie -Wondinfectie na de revisie 4 revisies van de elektrode -verplaatsing naar juiste gebied (2) -verplaatsing na verlies van werkzaamheid (2)	Kleine studie. Studie gefinancierd door Abbott Laboratories; twee auteurs zijn werknemer van Abbott Laboratories.

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	inclusiecriteria	Follow-up	Interventie- en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
				BPI (Brief Pain Inventory) na 12 maanden was afgenomen van 6.9 ± 0.4 tot 5.6 ± 0.7 . De invloed van pijn op het dagelijks leven met BPI (Brief Pain Inventory) -na 12 maanden was afgenomen van 5.6 ± 0.5 tot 3.6 ± 0.7 .			
Zucco, 2015	Volwassen FBSS patiënten met overwegend radiculaire beenpijn en gedurende tenminste 6 maanden een pijnscore >5 (Numeric Rating Scale (NRS) schaal 0-10), onvoldoende effect met conservatieve therapie, meer dan twee pijnstillers. Tijdens de proefstimulatie een verlichting van tenminste 50% en tenminste 80% overlap van het pijngebied met de door de stimulatie opgewekte paresthesieën. N=80 proefplaatsingen N=72 implantatie SCS	6, 12, 18 en 24 maanden.	SCS Geen vergelijkende behandeling	Pijn werd door de patiënten dagelijks genoteerd in een pijndagboek. Baseline: $7.56 (\pm 1.46)$ 6 maanden: $4.99 (\pm 2.69)$ 12 maanden: $5.19 (\pm 2.76)$ 18 maanden: $4.84 (\pm 2.69)$ 24 maanden: $5.11 (\pm 2.80)$	Functioneren werd gemeten met de ODI (Oswestry disability index). 0 betekent geen beperking, een score van 100 staat voor maximale beperking. Baseline: $61.1 (\pm 15.0)$ 6 maanden: $45.6 (\pm 20.1)$ 12 maanden: $45.5 (\pm 19.6)$ 18 maanden: $43.0 (\pm 19.2)$ 24 maanden $42.4 (\pm 20.1)$	Herplaatsen stimulator: 1 - binnen 12 maanden 7 - na 12 tot 24 maanden Herplaatsing van de elektrode vanwege dislocatie na 12-24 maanden: 2 keer bij 1 patiënt 1 CVA binnen 6 maanden 1 infarct na 12 maanden 5 niet omschreven adverse events	
Doleys 2006	Volwassenen, pijn: niet ten gevolge van kanker, primair in de lumbale wervelkolom, met of zonder beenpijn, voornamelijk nociceptief of nociceptief/neuropathisch,	4 jaar	Patiënten zijn ingedeeld in drie groepen: 1. DAS Drug Administration System), (n=50) 2. OO	NRS Vóór behandeling was de pijnscore in de ITDD-groep significant hoger dan in de RPRP-groep, maar niet t.o.v de OO groep.	Oswestry Disability Questionnaire Post-scores DAS 49.4 (2.5) RPRP 48.5 (3.5) OO 53.5 (2.7)	Medicatiegebruik Intrathecale en orale opioïden werden geconverteerd naar een orale morfine equivalent (MorEq). Pre-score in MorEq	

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	inclusiecriteria	Follow-up	Interventie- en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
	gedurende tenminste 2 jaar. Eén of meer lumbale operaties voorafgaand aan de behandeling. Follow-up van tenminste 3 jaar. N=50 (DAS)+ 40 (OO)+40 RPRP		(standaard medicatie therapie met de nadruk op opioïden, (n=40) 3. RPRP (Residential pain and Rehabilitation Program) (n=40)	ITDD -pre-pijn 7.9 (0.23) -post-pijn 5.12 (0.28) -% verandering t.o.v. pre 35.5% RPRP -pre-pijn 6.8 (0.28) -post-pijn 6.3 (0.26) -% verandering t.o.v. pre 8.0% OO -pre-pijn 7.1(0.30) -post-pijn 6.5 (0.22) -% verandering t.o.v. pre 8.5% Alleen in de ITDD-groep was de afname van pijn significant (t-test $p < 0.001$) The McGill Pain Questionnaire'- een meetinstrument voor het kwantificeren van verschillende dimensies van pijn. Met 'The McGill Pain Questionnaire' zijn geen significante verschillen gevonden tussen de groepen.		DAS 129.6 (20.6) RPRP 36.9 (7.4) OO 70.2 (7.6) Post-score in MorEq DAS 6357.1 (648.5) RPRP 42.7 (13.3) OO 126.4 (18.0) Voor behandeling was er een significant verschil in gebruik van opioïden. Na behandeling is in de DAS groep en in de OO groep een significante toename van opioïdengebruik.	
Hayek 2015	Verschiedende indicaties o.a.: Post Laminectomy Syndrome, CRPS(Complex Regionaal Pijn Syndroom), LSN (lumbosacraal neuropathie, SFN (small-fiber peripheral neuropathy)	Minimaal een jaar	SCS	Geen gegevens	Geen gegevens	Revisies en explantaties in de FBSS groep. Revisies: 26 (12.8%) Explantaties 30 (14.8%) Het aantal revisies was alleen significant hoger in de CRPS groep.	

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	inclusiecriteria	Follow-up	Interventie- en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
	Tijdens de proefstimulatie een verlichting van tenminste 50%, zonder complicaties. Totale groep N= 345 proefplaatsing, totaal 234 definitieve plaatsing) Waarvan FBSS = 203 proefplaatsing, 138 definitieve plaatsingen.					In de totale groep (n=234) waren 81 complicaties. 60 hardware gerelateerd (25.6%) 21 biologisch (9.0%) waarvan 10 (4.3%) infecties	
Leveque 2001	N= 30 patiënten met FBSS(15)+FNSS(1). patiënten ontvangen na proefplaatsing een definitieve stimulator. 9 patiënten percutane plaatsing van de elektrode(s). 6 patiënten plaatsing elektrodes tijdens laminectomie, Gegevens van één behandelaar.	Gemiddeld 34 maanden (range 6-66 maanden)	SCS, geen vergelijkende behandeling	12/16 patiënten (75%) rapporteerden een afname van de pijn met tenminste 50% bij een follow-up van 6 maanden.	Geen gegevens	1 verwijderen van het systeem vanwege infectie bij de stimulator. 1 verwijderen van het systeem vanwege mechanisch falen. 1 verhoogde temperatuur ter plaatse van de draden (patiënt overweegt verwijdering van het systeem). 24 keer repositie van de elektrodes bij 12 patiënten 5/7 patiënten in de laminectomiegroep ondergingen 8 revisies 7/9 patiënten uit de percutane groep ondergingen 16 revisies	
Remacle 2017	N= 62 patiënten met FBSS	2,6,12,24,36 maanden	SCS n=54 definitieve plaatsing na proefplaatsing (multicolumn), geen vergelijkende behandeling	Baseline Rugpijn VAS mediaan 9 (25-75 percentiel 8.25-10) Beenpijn VAS mediaan 7 (25-77 percentiel 6-8) 12 maanden Rugpijn VAS mediaan 4 (25-77 percentiel 4-5) Beenpijn VAS mediaan 3	Geen gegevens gerapporteerd	Overall 12 complicaties (12/62 = 19%) 4 infecties van de elektrode tijdens de proefperiode, waarvoor verwijdering van de elektrode. 3 infecties bij de stimulator waarvoor verwijdering en herimplantatie nodig was. Twee van de drie opnieuw	Complete dataset van 29 patiënten. Patiënten met incomplete set werden geëxcludeerd. Proefperiode duurde 1 maand.

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	inclusiecriteria	Follow-up	Interventie- en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
				(25-77 percentiel 2.25-4)		geïmplanteerde elektrodes infecteerden opnieuw. 3 herplaatsingen van de stimulator vanwege lokaal discomfort. 1 lumbale chirurgie (onduidelijk welke indicatie). 1 overlijden vanwege cardiac faillure.	

Bijlage 3 b - Kenmerken geïnccludeerde studies 'Failed neck surgery syndrome'**Case series**

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	Inclusiecriteria	Patiënten Follow-up	Interventie	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Hunter, 2018, case serie	FNSS, Pijn na nek-chirurgie en een succesvolle proefplaatsing	N=15 F-up tot 12 maanden	SCS, geen vergelijkende behandeling	Uitkomst gerapporteerd met Patient Reported Percent Pain Relief (PRPR) -Baseline-onbekend -3 maanden 65.27% (sd 18.23) -6 maanden 62.43% (sd 25.13) -12 maanden 71.90% (sd 19.59) Ontbrekende data: 6 maanden: 1 12 maanden: 5	Uitkomst gerapporteerd met Pain Disability Index (PDI) -Baseline 51.21 (sd 11.03) -3 maanden 35.29 (sd 16.90) -6 maanden 29.57 (sd 20.47) -12 maanden 23.70 (sd 16.88) De PDI score was significant afgenomen vanaf de baseline tot alle drie de follow-up momenten (p=0.001). Ontbrekende data: 3 maanden: 1 6 maanden: 1 12 maanden: 5	Complicaties zijn niet gerapporteerd bij deze patiënten.	Data genomen uit twee eerdere prospectieve studies. Bij missing data: last observation was carried forward. 13-percutane electrodes, 2 -'paddle-electrodes'
Chivukula, 2014 Case serie	Meerdere indicaties waaronder FNSS. Geen onderscheid in nek of armpijn.	Patiënten n=121, waarvan FNSS=27 Definitieve plaatsing N=100,	SCS voor pijn in de nek en armen, geen vergelijkende behandeling Of SCS van het cervico-medullaire knooppunt	Pijn (VAS): bij baseline: 8.8 (SD 1.0) post-score: 3.8 (SD 0.7) onduidelijk wanneer deze postscore gemeten is. Gemiddelde pijnreductie: 56.2% (SD 10.7,	18/23 (78.2%) geeft aan dat hun ADL verbeterd zijn.	Revisies: 1 (geen migratie van de elektrode). Gemiddelde tijd tot de eerste revisie: 30.5 maanden. Complicaties: Liquor lekkage- 1 Infectie- 1	Behoeft aan medicatie: Toegenomen- 1 Afgenomen- 18 Geen verschil- 4

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	Inclusiecriteria	Patiënten Follow-up	Interventie	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
		waarvan 23 FNSS Follow-up 4.4 jaar (SD 3.7, range 0.3-13.6 jaar)	voor pijn aan het hoofd en het gezicht.	range 28.6-70.0) De pijnreductie in de extremiteiten was groter dan axiaal. De gemiddelde duur van de verlichting van de pijn was 2.4 jaar (SD 1.1, range 0.5-6.0).		Aanhoudende pijn of gevoelloosheid-2	
Vallejo, 2007 Case serie	FNSS, na cervicale fixatie chirurgie Gedurende tenminste 3 maanden onbeheersbare pijn aan de nek en bovenste extremiteiten ondanks (agressieve) interventies.	n=5, 4 definitieve plaatsing. Follow-up 1-9 maanden	SCS, geen vergelijkende behandeling	Uitkomst gerapporteerd als % van verlichting van de pijn. -Baseline-onbekend Alle 4 patiënten met definitieve stimulator ervaarden een verlichting van de pijn groter dan 50%; Gemiddelde pijnverlichting nek en bovenste extremiteiten: 82.5% ±6%, range 50%-90%	Niet gemeten.	In deze case serie werden geen complicaties waargenomen.	

Bijlage 4 - Beoordeling Risk of bias RCT's

Risk of bias

Kumar 2007 (PROCESS-trial)

De methodologische kwaliteit van de RCT is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool". De randomisatieprocedure wordt goed beschreven. Patiënten die op basis van de inclusiecriteria in aanmerking kwamen voor de studie werden gerandomiseerd (1:1) en toegewezen aan de SCS groep met CMM of aan de groep die alleen CMM ontving. Toewijzing vond plaats aan de hand van door een computer gegenereerde lijst in blokken van twee of vierpatiënten. Door de aard van de interventie was het niet mogelijk patiënten te blinderen tijdens de trial, het blinderen van de onderzoekers was lastig. De groepen waren bij aanvang van de studie vergelijkbaar met uitzondering van de gemiddelde rugpijn (VAS). In de SCS groep hadden patiënten meer rugpijn dan in de CMM groep. Patiënten hielden zelf uitkomsten bij in een "pijndagboek". Vier dagen voor bezoek aan de kliniek werd zowel voor rugpijn als voor beenpijn een VAS-score bijgehouden. Na zes maanden is een ITT analyse uitgevoerd. Het studieprotocol is gevonden in het dataregister; de gepubliceerde uitkomsten zijn volledig. Medtronic (leverancier van het device) is betrokken geweest bij de organisatie, datacollectie en analyse. De studie is gefinancierd door Medtronic.

Kumar 2008

Kumar 2008 is gebaseerd op de PROCESS trial van Kumar 2007. De methodologische kwaliteit van deze studie is op bijna alle onderdelen gelijk aan die van Kumar 2007. Vanwege het grote aantal crossovers na een half jaar zijn de gegevens geanalyseerd met een 'treated as intended' (volgens protocol) methode.

Manca 2008

Ook de studie van Manca is gebaseerd op de PROCESS-trial. De risk of bias is ernstig.

Morozov 2015

De methodologische kwaliteit van de RCT is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool". Patiënten werden gerandomiseerd en ingedeeld in twee groepen. Hoe deze randomisatie plaats heeft gevonden is niet beschreven. De groepen waren vergelijkbaar wat betreft geslacht, leeftijd en 'clinical presentation intensity'. In- en exclusiecriteria zijn goed beschreven. Onderzoekers, patiënten en behandelaars zijn niet geblindeerd voor de behandeling. Patiënten beoordeelden de pijn en beschreven die met de VAS-score (1-10). Functioneren werd beoordeeld met de Oswestry questionnaire, resultaten werden weergegeven als ODI-score. Resultaten van pijn en functioneren werden weergegeven met de mediaan en de interkwartiel-range (25%-75%). Complicaties ten gevolge van de behandeling met SCS zijn beschreven. Onderzoekers vermelden dat de studie niet gefinancierd is en dat er geen sprake is van belangenverstrengeling.

Al-Kaisy 2018

De methodologische kwaliteit van de RCT is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool". Het randomisatie-schema omvatte 24 unieke sequenties van vier verschillende interventies (het randomisatieschema is ontwikkeld door de sponsor). Drie interventies met verschillende stimulatie van verschillende frequentie/ μ seconde en sham stimulatie. Inclusiecriteria en redenen voor exclusie zijn goed beschreven. Patiënten, behandelaars en de hoofdonderzoeker waren geblindeerd voor de volgorde van de sequenties. Patiënten hielden een pijndagboek bij. Alleen de gemiddelde uitkomst van de laatste drie dagen van iedere behandeling werd gebruikt, dit om een carry-over-effect zoveel

mogelijk uit te sluiten. Op de uitkomst gemiddelde-rugpijn-score verschillen patiënten niet bij de baseline. Ook bij de interventie 'sham-stimulatie' was het nodig de batterij op te laden, dit om de sham procedure zo veel mogelijk op de werkelijke stimulaties te laten lijken. Een gegeneraliseerd lineair model voor herhaalde metingen werd gebruikt voor het analyseren van de gegevens. De amplitude werd bij iedere patiënt zo geprogrammeerd dat de stimulaties subperceptueel zijn. Dat betekent dat de frequentie vast bepaald is, maar dat amplitude en daardoor de uiteindelijke lading per patiënt kon verschillen. Daardoor is het moeilijk vast te stellen of het analgetische effect veroorzaakt wordt door verschillen in frequenties, hoogte van amplitude of lading per seconde. Dit is een methodologische beperking van de studie. De gepubliceerde uitkomsten lijken volledig. De studie is gesponsord door Medtronic.

Rigoard 2019

De methodologische kwaliteit van deze RCT is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool". De randomisatieprocedure wordt goed beschreven. Patiënten die op basis van de inclusiecriteria in aanmerking kwamen voor de studie werden gerandomiseerd (1:1) en toegewezen aan de SCS groep met CMM of aan de groep die alleen CMM ontving. Toewijzing vond plaats aan de hand van door een computer gegenereerde lijst in blokken van twee of vierpatiënten. Door de aard van de interventie was het niet mogelijk patiënten en onderzoekers te blinderen tijdens de trial. De groepen waren bij aanvang van de studie vergelijkbaar. Na zes maanden is een ITT analyse uitgevoerd. Na een half jaar mochten patiënten overstappen naar de andere behandelarm, na dat half jaar zijn de data 'volgens protocol' geanalyseerd. Het studieprotocol is gevonden in het dataregister; de gepubliceerde uitkomsten zijn volledig. Medtronic (leverancier van het device) is betrokken bij het studiedesign, de data-collectie, de data-analyse, de data-interpretatie en het schrijven van het rapport.

Bijlage 5 - Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde studies

Systematische reviews beoordeeld met AMSTAR methodiek

	Bala 2008
Specifieke onderzoeksvraag?*	ja
Onafhankelijke selectie en data extractie?	ja
Uitgebreide zoekstrategie?	ja
Publicatietype als inclusiecriteria?	ja
Overzicht van in- en uitgesloten studies	Ja ingesloten, uitgesloten alleen kenmerken benoemd
Kenmerken van studies beschreven?	alleen van ingesloten studies
Kwaliteit onderzocht en beschreven?	Ja
Kwaliteit overwogen bij conclusies?	Ja
Juiste methode voor meta-analyse?	n.v.t.
Publicatiebias onderzocht?	n.a./nee
Belangenverstrengeling beschreven?	nee

RCT beoordeeld met de 'Cochrane Risk of Bias tool'

	PROCESS* Kumar 2007 N=100	AI Kaisy 2018 N=24	Mozorov 2015 N=80	Rigoard 2019 N=218
Inclusiecriteria	FBSS (> 18 jaar), neuropatische radicaire pijn, overwegend radicaire beenpijn (L4-S1), VAS > 50, tenminste 6 maanden na de hernia-operatie.	FBSS (> 18 jaar) en VAS ≥ 6cm, laatste 4 weken stabiele pijn medicatie, et cetera	FBSS, VAS ≥ 50mm Overwegend radicaire beenpijn (meer dan in de rug). Dermatoom L4, L5, S1.	FBSS met overwegend rugpijn, Rugpijn-score ≥ 5 (NPRS) twee x daags vastgesteld en genoteerd in een pijndagboek, geen indicatie voor chirurgie.
Interventie	SCS + CMM versus CMM	SCS 3 verschillende frequenties en 1 sham in gerandomiseerde volgorde	SCS	Multicolumn SCS plus Optimal Medical Management
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja	ja	Het is onduidelijk hoe de randomisatie verlopen is.	Ja (1:1), Blokrandomisatie, computer gegenereerd
2. Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Ja (Computer-pas inzichtelijk na inclusie in de groep)	Ja	Niet beschreven	Ja
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee, door de aard van de interventie niet mogelijk voor patiënten en moeilijk voor onderzoekers	ja	Nee.	Nee (niet mogelijk)
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee, patiënt vult zelf vragenlijsten in	Patiënt vult zelf dagboek in.	Nee, patiënt houdt zelf VAS-scores bij.	Nee (niet mogelijk)

	PROCESS* Kumar 2007 N= 100	AI Kaisy 2018 N=24	Mozorov 2015 N=80	Rigoard 2019 N=218
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar? Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?	Ja, met uitzondering van de beenpijn die wat hoger is in de SCS groep.	Ja, patiënten worden met zichzelf vergeleken	Ja	Ja (tabel 1)
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Ja, na 6 maanden een modified ITT vanwege cross over	Ja	Ja	ja
7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?	Na 6 maanden ja, daarna cross-over	n.v.t	Ja	ITT analyse (in ieder geval tot 6 maanden)
8 Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?	Ja	Ja	Ja	ja
9. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Ja	Ja	Ja	Ja
10. Is ongewenste invloed van sponsoren voldoende uitgesloten?	Logistiek georganiseerd en gefinancierd door Medtronic. Supervisie door commissie	Nee, auteurs waren gesponsord door Medtronic, Nevro Corp en Abbot.	Ja	Nee, de studie werd gesponsord door Medtronic. Medtronic was betrokken bij het studiedesign, de data-collectie, de data-analyse, de data-interpretatie en het

	PROCESS* Kumar 2007 N=100	AI Kaisy 2018 N=24	Mozorov 2015 N=80	Rigoard 2019 N=218
				schrijven van het rapport. Supervisie door commissie
Opmerkingen	Werkzaamheid na 6 maanden, complicaties en adverse events na 12 maanden			Na een half jaar konden patiënten overstappen naar de andere behandelarm.

* Er zijn 4 publicaties over de PROCESS trial verschenen, naast Kumar 2007, nog Kumar 2008 (resultaten bij 24 maanden), Manca 2008 ('Kwaliteit van Leven' en consumptiekosten), Eldabe 2009, subcategorie patiënten, resultaten gesplitst naar rug/beenpijn.

Case series beoordeeld met 'the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tool':

FBSS:

Antwoordopties: ja/nee/niet duidelijk/niet van toepassing	Zucco 2015 FBSS	Huygen 2018 FBSS	Nissen 2018 FBSS	Doleys 2006 FBSS	Remacle 2017 FBSS	Hayek 2015 FBSS	Gopal 2016 FBSS	Leveque 2001 FBSS	Chivukula 2014 FNSS	Hunter 2018 FNSS	Vallejo 2007 FNSS
Ziektebeeld/Patiënten	FBSS N=80	FBSS N=12	FBSS N=175	FBSS N=130	FBSS N=62	N=345 FBSS= 203	N=80 (46 FBSS en 34 CRPS)	N=30	Meerdere patiëntengroepen met chronische pijn in de nek en armen, waaronder CRPS I en CRPS II, FNSS geïnccludeerd. Ook patiëntengroepen met pijn aan het hoofd en gezicht.	FNSS (= C- FBSS) n=15	N=5
Interventie	SCS	DRGS	SCS	ITDD, OO, RPRP.	Multicolu mn SCS	SCS		SCS verschil- lend elektrode n	SCS bij patiënten met nek- en armpijn; CMJ (Cervico Medullary Junction) en SCS bij patiënten met hoofd- en aangezichtspijn	SCS	SCS
1. Waren er duidelijke criteria voor inclusie in de 'case series'?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	ja	nee	Ja
2. Werd van alle deelnemers die in de 'case series' waren geïnccludeerd de conditie op een gestandaardiseerde,	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	ja	Ja	Ja

Antwoordopties: ja/nee/niet duidelijk/niet van toepassing	Zucco 2015 FBSS	Huygen 2018 FBSS	Nissen 2018 FBSS	Doleys 2006 FBSS	Remacle 2017 FBSS	Hayek 2015 FBSS	Gopal 2016 FBSS	Leveque 2001 FBSS	Chivukula 2014 FNSS	Hunter 2018 FNSS	Vallejo 2007 FNSS
betrouwbare wijze gemeten?											
3. Werden voor het bepalen van de conditie van alle deelnemers die in de 'case series' waren geïnccludeerd valide werkwijzen gebruikt?	ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	ja	Ja	ja
4. Kenden de 'case series' opeenvolgende inclusie van deelnemers?	ja	Nee	onduidelijk	Nee	Ja	onduidelijk	Ja	Onduidelijk	ja	onduidelijk	Ja
5. Kenden de 'case series' volledige inclusie van deelnemers?	ja	Ja	Ja	Nee	Onduidelijk	Nee	Ja	Onduidelijk	ja	Ja	Ja
6. Werden de demografische gegevens van de deelnemers aan het onderzoek duidelijk weergegeven?	Ja, uitgebreid	Ja	Ja	ja	Geslacht, leeftijd	Ja	Geslacht, leeftijd	Ja	ja (geslacht en leeftijd)	Nee	Ja
7. Werd de klinische informatie van de deelnemers duidelijk weergegeven?	Ja	Onduidelijk	Onduidelijk	ja	Ja	Ja	Ja	Ja	ja	minimaal	Ja

Antwoordopties: ja/nee/niet duidelijk/niet van toepassing	Zucco 2015 FBSS	Huygen 2018 FBSS	Nissen 2018 FBSS	Doleys 2006 FBSS	Remacle 2017 FBSS	Hayek 2015 FBSS	Gopal 2016 FBSS	Leveque 2001 FBSS	Chivukula 2014 FNSS	Hunter 2018 FNSS	Vallejo 2007 FNSS
8. Werden de uitkomsten of de follow-up-resultaten van de gevallen (deelnemers) duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Ja	ja	Met Boxplot, mediaan en 25-75% percentie	Ja	CRPS en FBSS	Ja	Ja. Veel uitkomstmaten. Uitkomsten worden per patiëntengroep beschreven.	Ja	Ja
9. Werd de demografische informatie van de gegevens leverende instelling(en) / kliniek(en) duidelijk weergegeven?	Ja 9 centra in Italië	Nee (2 klinieken in de Europese Unie)	Ja	ja	Ja	Ja	Ja, Ierland, 1 kliniek	Van 1 kliniek wel (70% behandelingen), andere kliniek(en) beschreven als 'elsewhere'	ja	Nee (multicentre, maar onduidelijk welke centra)	Nee
10. Was het gebruikte type statistische analyse geëigend?	Ja	Ja, Alleen beschrijvende presentatie van de uitkomsten	Ja	ja	Boxplot, mediaan en 25-75% percentie	Ja	Ja, maar weinig uitkomsten gerapporteerd.	Ja	ja	ja	Ja
Opmerkingen	Gespo	Studie gefinanci			Multicolu	Hoofd-	Niet	Elektrone	Retrospectieve analyse	Data genomen	

Antwoordopties: ja/nee/niet duidelijk/niet van toepassing	Zucco 2015 FBSS	Huygen 2018 FBSS	Nissen 2018 FBSS	Doleys 2006 FBSS	Remacle 2017 FBSS	Hayek 2015 FBSS	Gopal 2016 FBSS	Leveque 2001 FBSS	Chivukula 2014 FNSS	Hunter 2018 FNSS	Vallejo 2007 FNSS
	n-sord door Medtro nic Veel uitkom stmate n, ODI, EQ5D, NRS,	erd door Abbott Labarator ies.			mn is in meerdere configutr aties mogelijk.	onderz oe-ker wordt betaald door Boston Scientif ic	gesplitst FBSS en CRPS, FU duur 12 maanden	n werden door de huid of tijdens laminect omie geplaatst .		uit twee eerdere prospecti eve studies.	

Bijlagen behorend bij complex regionaal pijnsyndroom

Bijlage 1- Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

We hebben op 12 juni 2018 een literatuursearch verricht naar publicaties over de behandeling van CRPS met Spinal Cord Stimulation en/of Dorsal Root Ganglion Stimulation.

De zoekstrategie is uitgevoerd in de databases Medline (Pubmed) en Embase

De volgende zoektermen zijn gebruikt voor het zoeken naar publicaties over de behandeling van CRPS met Spinal Cord Stimulation: complex regional pain, syndrome, complex regional pain syndromes, reflex sympathetic dystrophy, causalgia, Sudeck, spinal cord stimulation, spinal cord, stimulation, SCS. Wij hebben zowel vrije tekstwoorden als ook MeSH-termen gebruikt.

Resultaat: 354 referenties

De volgende zoektermen zijn gebruikt voor het zoeken naar publicaties over de behandeling van CRPS met Dorsal Root Ganglion Stimulation: Ganglia, spinal, gangli, dorsal, root, stimulation, of modulation of DRGS. Wij hebben zowel vrije tekstwoorden als ook MeSH-termen gebruikt.

Resultaat: 92 referenties

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusie criteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over SCS en DRGS: AETNA, CIGNA, Blue Cross Blue Shield, INAHTA.

De databases Dynesys, UptoDate, Pubmed, GIN, Richtlijnen database (KIMS), Pubmed, NICE en AWMF zijn gescreend op richtlijnen over SCS en DRGS.

In het trialregister via <https://clinicaltrials.gov> gezocht naar lopende klinische trials over SCS en DRGS.

Bijlage 2 – Uitgesloten studies

Artikel	Reden voor exclusie
Zyluk A and Puchalski P. Effectiveness of complex regional pain syndrome treatment: A systematic review. <i>Neurol Neurochir Pol</i> 2018.	Presenteert geen kwantitatieve data.
Visnjevac O, Costandi S, Patel BA, et al. A Comprehensive Outcome-Specific Review of the Use of Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome. <i>Pain Pract</i> 2017; 17: 533-45.	Kwaliteit niet voldoende: geen overzicht van geïncorporeerde studies
Kriek N, Groeneweg JG, Stronks DL, et al. Comparison of tonic spinal cord stimulation, high-frequency and burst stimulation in patients with complex regional pain syndrome: a double-blind, randomised placebo controlled trial. <i>BMC Musculoskelet Disord</i> 2015; 16: 222.	Studieprotocol; geen resultaten
Meier K, Nikolajsen L, Sorensen JC, et al. Effect of spinal cord stimulation on sensory characteristics: a randomized, blinded crossover study. <i>Clin J Pain</i> 2015; 31: 384-92.	Aan-uit studie bij patiënten die al langdurig behandeld worden met SCS
Moriyama K, Murakawa K, Uno T, et al. A prospective, open-label, multicenter study to assess the efficacy of spinal cord stimulation and identify patients who would benefit. <i>Neuromodulation</i> 2012; 15: 7-11; discussion 2.	Geen RCT, meerdere pt groepen; follow-up 6 mnd. Data niet per patiëntengroep gepresenteerd
Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, et al. Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy--five-year follow-up. <i>N Engl J Med</i> 2006; 354: 2394-6.	Letter to the editor
Taylor RS. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. <i>J Pain Symptom Manage</i> 2006; 31: S13-9.	Presentatie geen kwantitatieve data
Taylor RS, Van Buyten JP and Buchser E. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost-effectiveness literature and assessment of prognostic factors. <i>Eur J Pain</i> 2006; 10: 91-101.	Kwaliteit matig, includeert 1 RCT (Kemler)
Kemler MA, Reulen JP, Barendse GA, et al. Impact of spinal cord stimulation on sensory characteristics in complex regional pain syndrome type I: a randomized trial. <i>Anesthesiology</i> 2001; 95: 72-80.	Geen presentatie van relevante data
Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, et al. Pain relief in complex regional pain syndrome due to spinal cord stimulation does not depend on vasodilation. <i>Anesthesiology</i> 2000; 92: 1653-60.	Geen RCT Andere uitkomstmaat
Duong S, Bravo D, Todd KJ, et al. Treatment of complex regional pain syndrome: an updated systematic review and narrative synthesis. <i>Can J Anaesth</i> 2018; 65: 658-84.	Review in Frans en studies geïncorporeerd die niet voldoen aan PICOT (andere behandelingen)
van Bussel CM, Stronks DL and Huygen F. Dorsal Column Stimulation vs. Dorsal Root Ganglion Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome Confined to the Knee: Patients' Preference Following the Trial Period. <i>Pain Pract</i> 2018; 18: 87-93.	Geen RCT Vergelijkende studie van verschillende vormen van SCS
Deer TR, Levy RM, Kramer J, et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. <i>Pain</i> 2017; 158: 669-81.	DRS versus SCS
Yang A and Hunter CW. Dorsal Root Ganglion Stimulation as a Salvage Treatment for Complex Regional Pain Syndrome Refractory to Dorsal Column Spinal Cord Stimulation: A Case Series. <i>Neuromodulation</i> 2017; 20: 703-7.	Case studie

Bijlage 3 - Kenmerken geïnccludeerde studies (CRPS)

RCT's

Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Inclusie criteria	Follow-up	Interventie en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Kemler 2000, 2002, 2004 & 2008 RCT	Volwassenen (18-65 jaar) met CRPS volgens de IASP-criteria. De aandoening beperkt tot alleen de gehele hand of de gehele voet, voor tenminste 6 maanden. Reageren niet op standaardtherapie en hadden een pijnintensiteit van tenminste 5 punten op de VAS (schaal 0-10).	6 maanden 1 jaar 2 jaar 5 jaar	Interventie groep: Er was een proefperiode van 7 dagen om te bepalen of de patiënten (n = 36) in aanmerking kwamen voor SCS. Ze kwamen in aanmerking als in de proefperiode hun VAS met 50% verminderde (gemiddelde over 4 dagen) t.o.v. hun VAS score voor de randomisatie, of een score van tenminste 6 op de zevenpuntschaal van de GPE. Patiënten in aanmerking ontvingen SCS (frequentie, 85 Hz; pulsbreedte, 210 µsec) i.c.m. de controle behandeling (n = 24). Patiënten die niet in aanmerking kwamen voor SCS, ontvingen alleen controle behandeling (n = 12). Controle groep: Gestandaardiseerde fysiotherapie met als doel het verbeteren van kracht, mobiliteit en functionaliteit	VAS (schaal 0-10): Na 6 maanden had de interventie groep een grotere verbetering (gem. -2.4; SD 2.5) t.o.v. baseline dan de controle groep (gem. 0.2; SD 1.6). Na 1 jaar was de verbetering van de interventie groep (gem. -2.7; SD 2.8) nog steeds groter t.o.v. de controle groep (gem. 0.4; SD 1.8). De verbetering binnen de groep, t.o.v. baseline, was groter in de interventie groep (gem. -3; SD 2.7) dan in de controle groep (gem. 0; SD 1.5) bij de 2 jaar follow-up. Bij de 5 jaar follow-up had	Jebesen Hand Function Test in seconden, en een gestandaardiseerde test voor voetfunctie in seconden: Zowel bij de 6 maanden als bij de 2 jaar follow-up waren er geen verschillen tussen beide groepen. Functioneren werd niet gerapporteerd bij de 1 jaar en 5 jaar follow-ups.	Complicaties: Binnen de eerste 2 jaar hadden 9/24 SCS patiënten in totaal 22 complicaties, wat leidde tot een heroperatie. De meeste voorkomende complicaties waren verplaatsing van de elektrode (8 keer) en pijn door de pulsgeneratorzak (7 keer). 3 keer moest het implantaat verwijderd worden, voor 2 van deze was dat permanent. Bij 1 patiënt moest de pulsgenerator vervangen worden, wat niet als complicatie werd gezien. Na 2 jaar en binnen 5 jaar kregen 4 patiënten in totaal 8 complicaties. 7 complicaties hadden te maken met de verplaatsing of vervanging van de elektrode. Over de 5 jaar ondergingen 10 patiënten een heroperatie en, verspreid over 13 patiënten, werd er 17 keer een pulsgenerator vervangen.	Het protocol wordt beschreven in Kemler 2000. De studie is betaald door het College voor Zorgverzekeringen (het voormalige Zorginstituut) . Kemler 2002 is een kosteneffectiviteit studie waarin alleen de cruciale uitkomstmaat pijn gepresenteer

			van de aangedane hand of voet. Fysiotherapie werd tweewekelijks gegeven in sessies van 30 minuten, 6 maanden lang. Fysiotherapie langer dan 6 maanden was optioneel (n = 18).	de interventie groep een grotere verbetering (gem. - 2.5; SD 2.2) dan de controle groep (gem. -1; SD 2.9) t.o.v. baseline.		Bijwerkingen: Bijwerkingen werden alleen binnen de eerste 2 jaar gerapporteerd. Alle patiënten rapporteerden bijwerkingen. 19 keer werd er aangegeven dat het vervelend is dat de elektrode verplaatst bij bewegingen van de wervelkolom. Paresthesie in andere lichaamsdelen werd 11 keer vermeld. Pijn of irritatie door de pulsgenerator 10 keer. Toegenomen pijn in andere lichaamsdelen 7 keer. Verstoorde urinatie werd 4 keer vermeld, en bewegingen of krampen resulterend uit verhoogde amplitudes 3 keer.	d wordt. Alle interventiepatiënten zijn meegenomen in de ITT-analyse.
Kriek 2017 Cross-over RCT	Volwassen (18+) CRPS patiënten volgens de IASP-criteria, die niet reageren op standaardtherapie. Hebben klachten voor tenminste 12 maanden in één extremiteit. Hadden een pijnintensiteit van tenminste 5 punten op de VAS (schaal 0-10).	3 maanden na geprefereerde frequentie keuze.	Cross-over studie met 5 verschillende instellingen. Elke patiënt (n = 29) ontving tenminste 1 keer alle frequenties gedurende 2 weken, gevolgd door drie maanden stimulatie met de instelling van voorkeur: 1. Standaardstimulatie (40 Hz) 2. 500 Hz 3. 1200 Hz 4. Burst (algemene frequentie van 40 Hz, bij elke 'burst', om de 15 µsec, 5 pieken van 500 Hz en zowel piekbreedte, als pulsbreedte tussen de pieken, van 1 µsec) 5. Sham (pulsgenerator	VAS (schaal 0-100): Alle frequenties en burst laten een significant lagere VAS score zien dan placebo stimulatie (gem. 63.74; SE 3.51). Standaardstimulatie (40 Hz) laat de laagste VAS score (gem. 39.83; SE 4.7), gevolgd door 500 Hz (gem. 40.13; SE 4.94), 1200 Hz (gem. 42.89; SE 4.79) en burst (gem. 47.98; SE 5.26).	n.v.t.	3 keer werd er gemeld dat de elektrode verplaatste. 2 patiënten meldden jeuk en, of, uitslag. Bij de ene patiënt stopte de jeuk na het stopzetten van de stimulatie. De andere patiënt ontving prednisolon voor de jeuk en uitslag. 2 patiënten meldden hoofdpijn.	Kriek 2015 bevat het trial protocol.

			uitgeschakeld)				
Deer 2017 RCT Accurate-studie	Volwassen patiënten met onbehandelbare pijn van de onderste extremiteiten vanwege CRPS type I volgens de Budapest criteria of causalgie.	3,6,9,12 maanden	De patiënten in beide groepen ondergingen eerst een proefplaatsing. De proefplaatsing werd succesvol bevonden wanneer de patiënt tenminste 50% verlichting van de pijn waarnam. De duur van de proefplaatsing was in de SCS groep gemiddeld 5.8 dagen (SD 5,1) en in de DRGS groep 5.8 dagen (SD 2,8). Bij vijftien patiënten (15/176 = 10,2%) was de proefplaatsing niet positief, 8 (4,5%) patiënten weigerden implantatie, 4 (2,3%) patiënten trokken zich terug, één patiënt (0.57%) was lost to follow-up en 3 (1,7%) patiënten stopten vanwege een adverse event. Uiteindelijk werd bij 105 (59,7%) patiënten een definitieve stimulator ingebracht (SCS 61; DRGS 54). I: DRGS (n = 54) C: SCS (n = 61)	Primaire uitkomstmaat van dit onderzoek is behandelsucces. Behandelsucces is behaald voor patiënten met een definitief implantaat die tenminste 50% reductie van de pijn na 3 maanden hadden, gemeten met de Visual Analogue Schale (VAS) en geen stimulatiegerelateerde neurologische tekortkomingen. Behandeling met DRGS leidde na 12 maanden tot een grotere pijnafname dan SCS (RR van 1,40 [95% BI 1,07 tot 1,83]).	Er was geen verschil in functioneren tussen de twee groepen na 12 maanden (MD van 3,50 [95% BI - 0,02 tot 7,02]).	21 ernstige complicaties kwamen voor bij 19 patiënten (SCS n = 11/76 (14,5%); DRGS n = 8/76 (10,5%), p = 0.06). Twee ernstige complicaties in de SCS groep waren gerelateerd aan de implantatie procedure en betroffen infectie waardoor het systeem verwijderd moest worden. Er waren 53 procedure gerelateerde complicaties in 35 (46,1%) DRGS patiënten en 29 in 20 (26.3%) SCS patiënten (p = 0,018). Dit wordt waarschijnlijk verklaard door de langere procedure tijd van DRGS ten opzichte van SCS en het hoger aantal elektroden die geplaatst is bij de DRGS procedure ten opzichte van SCS. De meest gerapporteerde complicatie was in beide groepen pijn bij de insertieplek (SCS 5 events in 5 patiënten (6,6%), DRGS 7 events in 6 patiënten (7,9%)). Er waren 39 device gerelateerde events in 28 (36,8%) DRGS patiënten en 24 in 20 (26.3%) SCS patiënten (p = 0,22). De meest device gerelateerde event was in de DRGS groep pocket pijn (10 events in 10 patiënten (13,2%)) en verlies van stimulatie door verschuiving van de elektrode in de SCS groep (8 events	De studie is gesponsord door Spinal Modulation, waarbij auteurs financiële belangen hebben.

						in 8 patiënten (10,5%)). Er was geen verschil tussen de groepen in stimulatie gerelateerde events. De meest gerapporteerde stimulatie gerelateerde event was in beide groepen oversstimulatie (DRGS 3,9% en SCS 6,6%).	
--	--	--	--	--	--	---	--

Case-series

Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Inclusie criteria	Follow-up	Interventie en vergelijkende behandeling	Pijn	Functionaliteit	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Bennett 1999 Retrospectief multicenter case-serie	CRPS I patiënten (n = 101), gediagnosticeerd volgens de IASP-criteria. Patiënten werden alleen geïnccludeerd als conservatieve interventies (zoals injecties, fysiotherapie, analgetica) niet succesvol waren.	Groep 1 had een gemiddelde follow-up van 18,7 maanden (SD 4,9). Groep 2 had een gemiddelde follow-up van 23,5 maanden (SD 8,7).	Groep 1: 30 patiënten kregen een quadripolaire enkelvoudige elektrode (Piscis Quad), geplaatst op de midlijn, deze was verbonden met ofwel een externe generator met transcutane radiofrequente overdracht (RF, Xtrel systeem), of een geïmplanteerde pulsgenerator (IPG, Itrel systeem, beide Medtronic) Groep 2: 71 patiënten kregen een tweevoudig octopolair RF systeem (ANS), waarbij de elektrodes aan beide zijden naast de midlijn werden geplaatst.	Groep 1: Patiënten lieten een significante verbetering zien op de VAS (schaal 0-10). De pijnscore verlaagde naar 4,27 (SD 0,94) t.o.v. de baseline pijnscore van 7,97 (SD 0,93). Groep 2: Patiënten lieten een significante verbetering zien op de VAS (schaal 0-10). De pijnscore verlaagde naar 2,17 (SD 1,18) t.o.v. de baseline pijnscore van 8,17 (SD 1,18).	n.v.t.	Groep 1 (one lead): Er waren 12 complicaties. 4 keer verplaatste de elektrode, 2 keer was de operatiewond opengegaan, 1 patiënt had een epidurale bloeding, 1 keer vond er huiderosie plaats door de pulsgenerator en bij 4 patiënten werd het systeem verwijderd vanwege ontevredenheid over de effectiviteit. Groep 2 (dual lead): 8 complicaties waren er gemeld. 5 daarvan waren een verplaatsing van de elektrode na een ongeval, 1 keer was er een postoperatieve infectie en bij 2 patiënten werd het systeem verwijderd vanwege ontevredenheid over de effectiviteit.	
Harke 2005 Prospectief singlecenter case-serie	Volwassen (18+) CRPS I patiënten, gediagnosticeerd volgens de IASP-criteria. Patiënten moesten tijdelijk	Gemiddelde follow-up van 35,6 maanden (SD 21).	Alle 29 patiënten kregen een quadripolaire elektrode (in geval van cervicale stimulatie lateraal, in geval van lumbale stimulatie	De gemiddelde VAS (schaal 0-10) score voor pijn verbeterde van 9,4 (SD 1) naar 2,1 (SD 2).	Pain Disability Index (PDI) scores waren met 50% verminderd bij de 12 maanden follow-up.	12 keer, verspreid over 6 patiënten, moest de elektrode verplaatst of vervangen worden. 16 keer, verspreid over 9 patiënten, moest de pulsgenerator vervangen worden vanwege een lege batterij en bij 2 patiënten werd het systeem helemaal verwijderd. 4	

	positief reageren op een lumbale of intraveneuze zenuwblokade.		mediaal), verbonden met een geïmplanteerde pulsgenerator (Itrel, Medtronic).		Na gemiddeld 35,6 maanden hadden 12 van de 16 patiënten met een hand en vinger beperking, bijna volledige functionaliteit terug. 8 van de 10 patiënten met beperkingen aan het been konden lopen zonder krukken.	patiënten overleden door niet gerelateerde aandoeningen.	
Oakley 1999 Prospectief dubbelcenter case-serie	Patiënten wiens klinische symptomen overeenkomen met CRPS.	Gemiddelde follow-up van 7,9 maanden (range 1 - 26,6) bij 16 van de oorspronkelijk 19 patiënten (3 patiënten waren lost to follow up).	Patiënten (n = 16) kregen een quadripolaire electrode (Pisces-Quad of Pisces-Quad Plus, Medtronic), van stroom voorzien door een geïmplantiseerd Itrel II of III pulsgenerator, of door een Xtrel system (radiofrequente transmitter en ontvanger).	De gemiddelde VAS (schaal 0-10) score verbeterde van 6,7 naar 4,5 mm.	Gemiddelde ODI scores verbeterde van 40 naar 27 punten.	Van de overgebleven 16 patiënten meldden 3 patiënten verschillende complicaties. 1 keer een vervanging van de elektrode, 1 keer een verplaatsing van de elektrode en 1 keer het dieper laten implanteren van de pulsgenerator. 1 patiënt had 3 complicaties. Deze had chirurgische ingrepen om eerst de elektrode te verplaatsen, toen te vernieuwen en de laatste ingreep was verplaatsing en vernieuwing van de elektrode. Het totale aantal revisies was 6 bij 19 patiënten (35%). Bij het laatste follow-up bezoek gebruikten 11 van de 16 patiënten nog steeds hun stimulators (68,8%). Vijf patiënten, 31,2%, gebruikten hun stimulators niet langer om de volgende redenen: bij 2 patiënten was het systeem geëxplanteerd vanwege ineffectieve stimulatie, 2 patiënten stopten met het gebruik omdat ze geen pijn meer ervoeren, 1 patiënt was overleden (niet gerelateerd aan het apparaat).	
Van Buyten 2015 Prospectief multicenter case-serie	CRPS patiënten, gediagnosticeerd volgens de Boedapest criteria.	1 jaar	DRGS: Patiënten (n = 11) kregen een Axium™ Neurostimulator Systeem waarbij een quadripolaire elektrode geplaatst werd nabij het bij de pijn behorende dorsale	De gemiddelde VAS (schaal 0-100) score voor algehele pijn verbeterde van 77,9 (SD 4,2) naar 30,3 (SD 12,7) mm. 6 van de 7 patiënten met voetpijn en 4 van de 5	n.v.t.	Twee ernstige bijwerkingen (langdurig verblijf in het ziekenhuis en een gebrek aan paresthesiedekking), beide niet gerelateerd aan het apparaat, werden gemeld bij 2 verschillende patiënten. Drie stimulator gerelateerde complicaties werden gerapporteerd. 1 keer was er	Studie werd gesponsord door Spinal Modulation, Inc. en alle auteurs waren consultants voor dit

			ganglion.	patiënten met beenpijn had 50% of meer verbetering op de VAS (schaal 0-100) na 1 jaar t.o.v. baseline.		ongemak met de frequentie, dit werd verholpen door reprogrammering. 1 keer was er pijn in de linkerbil vanwege de implantaat en 1 keer was er periodieke kramp in de rechterkuit. Er waren 8 bijwerkingen niet gerelateerd aan de pulsgenerator.	bedrijf. Volgens informatie is Spinal Modulation Inc. In 2015 overgenomen door St Jude Medical.
Kemler 1999 Prospectief singlecenter case serie	CRPS patiënten, gediagnosticeerd volgens de IASP criteria.	Gemiddelde follow-up van 32 maanden, range 6-79 maanden.	Patiënten (n = 18) ontvangen definitieve SCS (85Hz)(Medtronic).	De gemiddelde VAS (schaal 0-100) score voor algehele pijn verbeterde van 7.9 (range 6.5-10) naar 6.5 (range 1-8.4).	Nvt.	Negen (50%) van de 18 patiënten hadden complicaties na implantatie van het definitieve systeem. De meeste complicaties waren technisch gerelateerd aan het device en leidden tot heroperatie. Bij 4 patiënten werd het device verwijderd, waarvan bij 2 patiënten vanwege ernstige complicaties. Bij één patiënt was sprake van infectie van de puls-generator pocket na 1 maand) en bij een andere patiënt was sprake van infectie van de lead wond na 8 maanden. Bij de eerste patiënt werd een nieuw systeem geïmplant, bij de tweede patiënt niet omdat deze geen verslechtering van de pijn ervaarde na verwijdering van het systeem. In de andere twee patiënten werd het device verwijderd vanwege gebrek aan effect. Overall: in drie patiënten is het device definitief verwijderd (17%).	
Geurts 2012 Case series	Volwassen (18+) CRPS patiënten met CRPS volgens de IASP-criteria, die niet reageren op standaardtherapie. Hadden een pijnintensiteit van tenminste 5 punten op de VAS (schaal 0-10).	Mediaan 5.2 jaar Range 0.2 tot 11.9 jaar	Er was een proefperiode van tenminste 7 dagen om te bepalen of de patiënten (n=84) in aanmerking kwamen voor SCS. Wanneer patiënten significante pijnafname hadden werd de proef als succesvol gezien (pijnreductie van 50% op de VAS pijn in de laatste 4 dagen van de proefperiode of 'veel verbeterd' op de PGIC). Patiënten die in aanmerking kwamen ontvingen SCS	VAS (schaal 0-100): bij baseline mediaan 77 (IQR 65-87). Gedurende de follow-up periode ligt de pijnafname tussen 25% en 30% t.o.v. baseline. Na 11 jaar laat (32/79) 41% (95%BI 27-55) van de patiënten een pijnafname van tenminste 30% zien en gebruikte nog (49/79) 63% (95% BI 41-85) van de patiënten het SCS systeem.	n.v.t.	Herinterventies werden meestal uitgevoerd vanwege apparatuurgerelateerde problemen. 13 complicaties kwamen voor in 11 van de 84 patiënten (13%). Leadmigratie (n= 23); in 11 patiënten was dit een terugkerend probleem. Hardware problemen die chirurgische vervanging vereist, werd gerapporteerd bij 7 patiënten (11%). Diepe of oppervlakkige infectie: n = 7 en bij n=3 werd het SCS-systeem verwijderd om deze reden. Er werden 44 batterijveranderingen uitgevoerd gedurende 11 jaar. De gemiddelde levensduur van een batterij in deze studie was 4,4 jaar.	

			behandeling (n=84).				
--	--	--	---------------------	--	--	--	--

Bijlage 4 - Risk of Bias

Risk of Bias Kemler

De methodologische kwaliteit van de RCT's is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool". De randomisatieprocedure wordt goed beschreven. Patiënten die op basis van de inclusiecriteria in aanmerking kwamen voor de studie werden gerandomiseerd (2:1) voor SCS + FT of FT, gestratificeerd naar CRPS in de bovenste of onderste extremiteit. Een onderzoeksassistent voert de randomisatie en interventietoewijzing uit door middel van een computer gegenereerde randomisatielijst. Vervolgens belde de assistent de patiënten om hun toewijzing mee te delen. Patiënten en behandelaars zijn niet geblindeerd voor de behandeling. De toewijzing wordt niet met de onderzoekers gedeeld. In beide groepen is de uitval relatief laag en de uitval is niet selectief. Er is een ITT analyse uitgevoerd, waarbij voor missing data geen imputatietechnieken zijn toegepast. Het protocol van de studie is beschreven in Kemler (2000). De gepubliceerde uitkomsten lijken volledig.

Risk of Bias Kriek

De methodologische kwaliteit van de RCT's is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool". De randomisatieprocedure is goed beschreven. Patiënten die op basis van de inclusiecriteria in aanmerking kwamen voor SCS werden door een computer gegenereerde randomisatielijst verdeeld over de vijf verschillende frequenties per periode. De volgorde van de verschillende frequenties is ook per patiënt gerandomiseerd. De patiënt weet de volgorde van de frequenties niet, de behandelaar wel. De uitval is laag en niet selectief. De toegepaste analyse is robuust in het omgaan met missende waardes en daarom is geen data geïmputeerd. De gegevens zijn volgens het onderzoeksprotocol geanalyseerd. Het protocol van de studie is in Kriek (2015) beschreven. De gepubliceerde uitkomsten lijken volledig. De studie is gefinancierd door een fabrikant waar twee auteurs consultant van waren.

Risk of Bias Deer / ACCURATE studie

De methodologische kwaliteit van deze RCT is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool". De randomisatieprocedure wordt goed beschreven. Patiënten die op basis van de inclusiecriteria in aanmerking kwamen voor de studie werden gerandomiseerd (1:1) en toegewezen aan de SCS groep of aan de DRGS groep. Toewijzing vond plaats aan de hand van door een computer gegenereerde lijst in blokken en gestratificeerd per studiecenter. Door de aard van de interventie was het niet mogelijk patiënten en onderzoekers te blinderen tijdens de trial. De steekproefomvang is bepaald op basis van een geplande non-inferioriteitstest voor de uitkomstmaat behandelsucces. De groepen waren bij aanvang van de studie vergelijkbaar. Na drie maanden is een (modified) ITT analyse uitgevoerd. Het studieprotocol is gevonden in het dataregister; daarin staat alleen de primaire uitkomstmaat. De gepubliceerde uitkomst op deze uitkomstmaat is volledig. Spinal Modulation is sponsor van de studie.

Bijlage 5 - Kwaliteitsbeoordeling geïncludeerde studies

Beoordeling RCT's

	Kemler 2000, 2002, 2004, 2008	Kriek, 2016	Deer 2017
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja	Ja	Ja
2. Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Ja	Onduidelijk	Ja
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee	Alleen patiënten geblindeerd.	Nee
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee, patiënt vult zelf vragenlijsten in en patiënt was niet geblindeerd voor de behandeling.	Ja	Nee, patiënt vult zelf vragenlijsten in en patiënt was niet geblindeerd voor de behandeling.
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar? Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?	Ja	Ja, want patiënten werden met zichzelf vergeleken.	Ja
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Ja	Ja	Ja
7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?	Ja, ITT analyse	Per protocol analyse	Ja, ITT analyse
8 Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?	Ja	Ja	Ja
9. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Ja	Ja	Ja
10. Is ongewenste invloed van sponsors voldoende uitgesloten?	Nee	Nee	Nee

Kwaliteitsbeoordeling niet-vergelijkende voor-na studies

Antwoorδοpties: ja/nee/niet duidelijk/niet van toepassing	Bennet 1999	Harke 2005	Oakley 1999	Van Buyten 2014	Kemler 1999
1. Waren er duidelijke criteria voor inclusie in de 'case-series'?	Ja	Ja	Ja	Ja	ja
2. Werd van alle deelnemers die in de 'case-series' waren geïnccludeerd de conditie op een gestandaardiseerde, betrouwbare wijze gemeten?	Ja	Ja	Ja	Ja	ja
3. Werden voor het bepalen van de conditie van alle deelnemers die in de 'case-series' waren geïnccludeerd valide werkwijzen gebruikt?	Ja	Ja	Ja	Ja	ja
4. Kende de 'case-series' opeenvolgende inclusie van deelnemers?	Onduidelijk	Ja	Onduidelijk	Onduidelijk	Nvt (retrospectief)
5. Kende de 'case-series' volledige inclusie van deelnemers?	Nee	Ja	Onduidelijk	Onduidelijk	ja
6. Werden de demografische gegevens van de deelnemers aan het onderzoek duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
7. Werd de klinische informatie van de deelnemers duidelijk weergegeven?	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja
8. Werden de uitkomsten of de follow-up-resultaten van de gevallen (deelnemers) duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
9. Werd de demografische informatie van de gegevens leverende instelling(en)/kliniek(en) duidelijk weergegeven?	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja
10. Was het gebruikte type statistische analyse geëigend?	Ja	Ja	Wordt niet beschreven, maar lijkt in orde.	Onduidelijk *	Ja

* slechts 8 patiënten; de auteurs presenteren gemiddelden. Er wordt niet vermeld of men eerst bekeken heeft of de data normaal verdeeld waren.

Bijlagen behorend bij pijnlijke diabetische neuropathie

Bijlage 1 – Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

We hebben op 12 juni 2018 een literatuursearch verricht naar publicaties over de behandeling van PDN met Spinal Cord Stimulation en/of Dorsal Root Ganglion Stimulation.

De zoekstrategie is uitgevoerd in de databases Medline (Pubmed) en Embase.

De volgende zoektermen zijn gebruikt voor het zoeken naar publicaties over de behandeling van PDN met Spinal Cord Stimulation: Diabetic neuropathies, diabetic, polyneuropathy, neuropath, neuralgia, amyotroph, spinal cord stimulation, spinal cord stimulation, SCS. Wij hebben zowel vrije tekstwoorden als ook MeSH-termen gebruikt.

Resultaat: 107 referenties

De volgende zoektermen zijn gebruikt voor het zoeken naar publicaties over de behandeling van PDN met Dorsal Root Ganglion Stimulation: Ganglia, spinal, gangli, dorsal, root, stimulation, modulation, DRGS. Wij hebben zowel vrije tekstwoorden als ook MeSH-termen gebruikt.

Resultaat: 26 referenties

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusie criteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over SCS en DRGS: AETNA, CIGNA, Blue Cross Blue Shield, INAHTA.

De databases Dynesys, UptoDate, Pubmed, GIN, Richtlijnen-database (KIMS), Pubmed, NICE en AWMF zijn gescreend op richtlijnen over SCS en DRGS.

In het trialregister is via <https://clinicaltrials.gov> gezocht naar lopende klinische trials over SCS en DRGS.

Bijlage 2 – Uitgesloten studies

Artikel	Reden voor exclusie
Chakravarthy K, Kent AR, Raza A, et al. Burst Spinal Cord Stimulation: Review of Preclinical Studies and Comments on Clinical Outcomes. Neuromodulation 2018.	Niet-systematische review over Burst SCS bij verschillende indicaties.
de Vos CC, Bom MJ, Vanneste S, et al. Burst spinal cord stimulation evaluated in patients with failed back surgery syndrome and painful diabetic neuropathy. Neuromodulation 2014; 17: 152-9.	Niet juiste P; gaat om patiënten die al SCS krijgen en vervolgens burst-SCS krijgen (n=48)
Pluijms WA, Slangen R, Joosten EA, et al. Electrical spinal cord stimulation in painful diabetic polyneuropathy, a systematic review on treatment efficacy and safety. Eur J Pain 2011; 15: 783-8.	Kwaliteit onvoldoende
Kumar K, Toth C and Nath RK. Spinal cord stimulation for chronic pain in peripheral neuropathy. Surg Neurol 1996; 46: 363-9.	Verschillende patiënten geïnccludeerd. 4 patiënten met PDN. Resultaten worden niet per indicatie beschreven.
Tesyfaye S, Watt J, Benbow SJ, et al. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. Lancet 1996; 348: 1698-701.	Zelfde populatie als in de studie van Daousi, die een langere follow-up duur heeft en is opgenomen in deze beoordeling.

Bijlage 3 – Kenmerken geïncludeerde studies (PDN)

RCT's

Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Inclusiecriteria	Follow-up	Interventie en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
De Vos 2014/ Duarte 2016 RCT	Volwassenen (>18 jaar) met PDN van de onderste extremiteiten langer dan 1 jaar. Uitbehandelde patiënten die met conventionele pijnbehandeling een gemiddelde VAS van 50 of hoger hebben (op een schaal van 100).	1 maand 3 maanden 6 maanden	Interventie groep: Er was een proefperiode van maximaal 7 dagen om te bepalen of de patiënten (n = 40) in aanmerking kwamen voor SCS. Wanneer patiënten significante pijnafname hadden werd de proef als succesvol gezien (niet nader gedefinieerd) Patiënten die in aanmerking kwamen ontvingen SCS i.c.m. de controle behandeling (n = 37). Controle groep: Optimale conventionele medische behandeling (niet nader gedefinieerd)(n = 20). Tijdens de studie waren aanpassingen in de controle behandeling mogelijk (ook voor patiënten in de interventie groep)	VAS (op een schaal van 100). 1 maand: geen gegevens over afname in pijn tussen groepen 3 maanden: geen gegevens over afname in pijn tussen groepen 6 maanden: 60% (25/40) van de patiënten in de interventiegroep had een pijnreductie $\geq 50\%$, t.o.v. 5% (1/20) in de controlegroep ($p < 0.001$) De gemiddelde VAS 3.1 (SD 2.8) in de interventiegroep en 6.7 (2.1) in de controlegroep ($p < 0.001$). De absolute afname in pijn was 42 (SD 31) punten (55%) in de interventiegroep t.o.v. 0 (SD 20) punten (0%) in de controlegroep ($p < 0.001$) Duarte et al. 2016 Resultaten komen niet overeen door exclusie uitvallers @ 6 maanden (n=6) MD [95%CI] op VAS (op een schaal van 100) Tussen groepen: Baseline: -6 (-15-3) 6 maanden: 37 (22-52)	Slaapproblemen (MPQ-QoL) Baseline: Interventiegroep /controlegroep=70% 6 maanden: Interventiegroep /controlegroep=30/6 5% Duarte et al. 2016 Resultaten van EQ-5D niet gerapporteerd per dimensie (NB: vergeleken met baseline waren er geen significant verschillen tussen de groepen voor mobiliteit, dagelijkse activiteiten en angst/depressie)	Implantatie: Pijn van de SCS (n=2), migratie van electorde (n=1), incomplete overlap van paresthesie met pijngebied (n=2), infectie (n=1), langdurige hospitalisatie (n=1) (complicatie bij implantatie door stollingsstoornis).	Studiegegevens worden ook gebruikt in Duarte et al. 2016 Alle interventie- en controlepatiënten zijn meegenomen in de ITT-analyse (inclusief patiënten waarbij de proefperiode niet succesvol was).

Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Inclusiecriteria	Follow-up	Interventie en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
				Binnen groepen: Interventie: 46 (35-?) Controle: 0.5 (-10-11)			
Slangen 2014 RCT	Volwassenen (18-80 jaar) met matige of ernstige PDN (MDNS-score) in de onderste ledenmaten met onvoldoende pijnverlichting en/of onacceptabele bijwerkingen van farmacotherapie bij het gebruik van de behandelrichtlijn (Jensen et al.) Pijn moet langer dan 12 maanden aanwezig zijn en met een intensiteit van 5 of hoger op de NRS schaal.	3 maanden 6 maanden	Interventie groep: Er was een proefperiode van maximaal 14 dagen om te bepalen of de patiënten (n = 22) in aanmerking kwamen voor SCS. Wanneer patiënten significante pijnafname hadden werd de proef als succesvol gezien (afname van 50% op de NRS schaal gedurende ten minste 4 dagen (dag of nacht) of een score van 6 of hoger op de PGIC score: "much improved" of beter) Patiënten die in aanmerking kwamen ontvingen SCS i.c.m. de controle behandeling (n = 17). Controle groep: Optimale medische behandeling volgens de internationale richtlijnen en het behandelalgoritme van Jensen et al. (n = 14).	3 maanden: Geen gegevens over afname in pijn tussen groepen 6 maanden: 59% (13/22) van de patiënten in de interventiegroep werden succesvol behandeld (≥50% pijnreductie op NRS schaal gedurende 4 dagen of een score van 6 of hoger op de 7-punts Likert schaal van de PGIC schaal voor pijn en slaap) t.o.v. 7% (1/14) van de patiënten in de controle groep (p=0.009). De OR voor succesvolle behandeling was 18.8 [95%CI=2.1-170.2) in het voordeel van SCS en na correctie voor baselijnverschillen. De absolute afname in pijn overdag was 3.1 punten op de NRS schaal in de interventiegroep t.o.v. 0 punten in de controlegroep (p<0.001). De absolute afname in pijn 's avonds was 2.4 punten in de interventiegroep t.o.v. 0.9 punten in de controlegroep (p<0.003). Na 6 maanden was de NRS voor pijn overdag 4 (SD 2.9) in de interventiegroep en 6.5 (1.9) in de controlegroep (p<0.001), en voor pijn 's nachts 3.9 (SD 3.1) in de interventiegroep en 6.4 (2.1) in de controlegroep (p<0.01).	Invloed pijn op dagelijks functioneren in de interventie-/controlegroep (PII): Baseline: PII (SD): 6(1.9)/ 5.3(2) 6 maanden (SD): 3.5(2.6)/5.5(1.5); p<0.01 Baseline: SPI-9 (SD): 56.1(15.6)/53.0(17.2) 6 maanden: SPI-9 (SD): 40.3(19.6)/52.9(16.5)	Implantatie: Durapunctie met sterfte als gevolg (n=1), infectie implantaat na 6 weken met explantatie en restklachten (autonome neuropathie) (n=1).	Alle interventie- en controlepatiënten zijn meegenomen in de ITT-analyse (inclusief patiënten waarbij de proefperiode niet succesvol was). Studie geeft ook de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (EQ-5D), ervaren gezondheid (MOS SF-36), slaap kwaliteit en kwantiteit (PPDN) en depressie gerelateerde klachten (BDI) gerapporteerd Studie is gesubsidieerd door Medtronic. Medtronic was niet betrokken bij de analyse en interpretatie van de gegevens.
Case series							
Van Beek 2015	Zie Slangen et al. 2014	24 maanden	Zie Slangen et al. 2014 (n=17).	Gemiddelde pijnscores gedurende dag en nacht namen af met 3.3 en	SF-36 physical functioning: baseline 27 (SD 7.6). Na 24	Gedurende de follow-up is 1 nieuwe pulsgenerator geïmplantatoerd in twee	Zie Slangen et al. 2014

Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Inclusiecriteria	Follow-up	Interventie en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Prospectieve case series 2-jaars resultaten van de RCT van Slangen 2014				3.2 punten respectievelijk bij 24 maanden follow-up. 11/17 (65%) waren responders (>50% pijnafname (NRS) gedurende 4 dagen gedurende de dag of nacht of (very) much improved op de PGIC.	maanden is dit toegenomen (verbetert) naar 31.9 (SD 7.6)	patiënten en vier patiënten hadden een revisie van de elektrode Bij n = 1 werd het SCS-systeem na 6 weken verwijderd vanwege een infectie.	
Van Beek 2018 Prospectieve case series	Zie Slangen et al. 2014 en Pluijms et al. 2012	Elke 12 maanden tot op jaar 5	Zie Slangen et al. 2014 (n=33, dit is inclusief de controle patiënten die na 6 maanden een SCS kregen) en Pluijms et al. 2012 (n=15) Totaal werden er 48 patiënten geïncludeerd, waarvan en 40 een succesvolle proefbehandeling ondergingen. Deze patiënten werden geïncludeerd in de studie (n=40)	Na vijf jaar was de gemiddelde NRS 4.3 (SD 2.2) overdag en 4.6 (2.5) tijdens de nacht, ten opzichte van respectievelijk 6.7 (1.8) en 6.7 (2.2) op baseline. Hierbij waren de pijnscores tijdens alle follow-upmomenten significant beter ten opzichte van baseline (p-waarde niet gerapporteerd) en waren de scores per follow-upmoment niet significant verschillend ten opzichte van elkaar (p-waarde niet gerapporteerd). Een pijnafname van ≥50 procent werd na vijf jaar gezien bij 36 procent (8/22) en 32 procent (7/22) van de patiënten, respectievelijk overdag en 's nachts. Een pijnafname van ≥30 procent werd na vijf jaar gezien bij 55 procent (12/22) en 50 procent (11/22) van de patiënten, respectievelijk overdag en 's nachts.	Geen gegevens	Complicaties: Diepe infectie die leidde tot verwijdering van het systeem (n=2), oppervlakkige infectie (n=0), pijn implantaat pocket (n=12), oncomfortabele stimulatie (n=9) Bij 6 patiënten werd het systeem verwijderd vanwege geen effectiviteit. Technisch: Batterij herplaatsing (n=1), draad revisie (n=5), draad vervanging (n=4), batterij vervanging (n=18)	Gebaseerd op studiegegevens van Slangen et al. 2014 en Pluijms et al. 2012.
Pluijms 2012 Prospectieve case serie	Volwassenen (18-75 jaar) met PDN (diagnose o.b.v. de MDNS) in de onderste ledenmaten met onvoldoende pijnverlichting van farmacotherapie en met pijn langer dan 12 maanden aanwezig met een intensiteit van 5 of hoger op de NRS schaal gedurende de dag of nacht.	3 maanden 6 maanden 12 maanden	Er was een proefperiode van 14 dagen om te bepalen of de patiënten (n=15) in aanmerking kwamen voor SCS. Wanneer patiënten significante pijnafname hadden werd de proef als succesvol gezien (pijnreductie van 50% op de NRS schaal (dag-, nacht- of piekpijn) of een score van 6 of hoger op de PGIC score) Patiënten die in aanmerking kwamen ontvingen SCS behandeling (n=11).	De mediane baseline NRS-score voor respectievelijk overdag en 's nachts waren 6 (IQR 4.7-7.2) en 6.3 (4.3-7.8). Na 12 maanden was dit 2.9 (1.5-5.9) en 3.7 (0.65-5.8), respectievelijk (ITT-analyse).	Geen gegevens	Tijdens de proefplaatsing zijn geen complicaties of adverse events voorgekomen. Tijdens de follow-up: Lead verplaatsing waarvoor aanpassing van de stimulatie parameters nodig was (n=1). Tijdens de studie hebben zich geen complicaties voorgedaan. Bij 9 van de 11 patiënten werd gedurende de 12 maanden durende follow-up aanpassing	Gegevens gebruikt in van Beek et al. 2018. De studie is gesponsord door Medtronic. Medtronic was niet betrokken bij de analyse en interpretatie van de data.

Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Inclusiecriteria	Follow-up	Interventie en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
						van de stimulatiekarakteristieken uitgevoerd om paresthesiedekking en pijnverlichting te optimaliseren. In totaal werden 21 aanpassingen uitgevoerd [gemiddeld 2,3 (1-5)].	
Daousi 2005 Prospectieve case serie	Volwassenen met chronische pijn (≥6 maanden) in de onderste ledematen door PDN behandeld met SCS	3.3 jaar (n = 6) 7.5 jaar (n = 4).	Er was een proefperiode van 3-7 dagen waarin een pijnreductie van ≥50% moest worden gerealiseerd om in aanmerking voor implantatie te komen (n = 6)	De mediane baseline VAS-score voor respectievelijk achtergrondpijn en piekpijn waren 62 (IQR 22-71) en 69 (54-77). Na 3.3 jaar maanden (n = 6) was dit 25 (17-33) en 19 (11-47), respectievelijk en na 7.5 jaar (n = 4) 33 (28-36) en 42 (31-53) respectievelijk.	Geen gegevens	Eén patiënt stierf 2 maanden na implantatie door een myocardinfarct. Na 4 maanden werd bij één patiënt het systeem verwijderd vanwege falen van het systeem. Tijdens de follow-up waren twee cardiovasculaire sterfgevallen, de vier overlevende patiënten werden opnieuw beoordeeld bij 7,5 (spreiding 7-8,5) jaar. Late complicaties (> 6 maanden post-insertie) kwamen voor bij twee patiënten; elektrode schade secundair aan trauma waarvoor vervanging nodig was (n = 1) en huidpeeling (vervelling?) onder de zenderplaats (n = 1). Eén patiënt kreeg een tweede elektrode geïmplantieerd in het cervicale gebied.	
De Vos 2009 Prospectief	Diabetische patiënten met PDN niet reagerend op conventionele behandeling. Goede glucoseregulatie. Met name pijnlijke neuropathie in onderste ledematen	1,3,6, 12 en 30 maanden	Proefstimulatie n=11, 2 patiënten ervaarden onvoldoende effect. Definitieve plaatsing n=9	VAS-score beoordeeld tijdens screening, implantatie en 1,3,6, 12 en 30 maanden na het starten van de therapie. Baseline gemiddelde VAS-score 77 (n=9), 6 maanden VAS-score 34 (n=9) 12 maanden VAS-score 23 (n=6) 30 maanden VAS-score 23 (n=6) PGIC (patiënt global impression of change) = pijnverlichting 1 maand: ≥50% verlichting 5 patiënten,	Niet gemeten. Acht van de behandelde patiënten hebben aangegeven dat zij een toename van mobiliteit hebben ervaren.	Bij twee patiënten was een chirurgische revisie nodig vanwege een inadequate connectie van de elektrode aan de verlengkabel. Eén milde infectie deed zich voor, deze werd met antibiotica behandeld.	

Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Inclusiecriteria	Follow-up	Interventie en vergelijkende behandeling	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
				<p>≥ 30%-50% verlichting 1 patiënt 3 en 6 maanden: ≥50% verlichting 6 patiënten, ≥ 30%-50% verlichting 2 patiënten 12 maanden: ≥50% verlichting 7 patiënten, ≥ 30%-50% verlichting 1 patiënt 30 maanden: ≥50% verlichting 6 patiënten, ≥ 30%-50% verlichting 1 patiënt, 1 patiënt was overleden de doodsoorzaak was niet gerelateerd aan SCS.</p>			
Eldabe 2018 Retrospectieve case series over DRG stimulatie	Volwassenen (>18 jaar) met chronische aanhoudende PDN (intensiteit van 6 of hoger op de VAS schaal) in de onderste ledematen gedurende ten minste 6 maanden, met onvoldoende pijnverlichting van farmacotherapie (minimaal 30 dagen) en/of niet reageerden op eerdere therapie met SCS.	1 maanden 3 maanden 6 maanden 12 maanden	Er was een intra-operatieve proefstimulatie of, wanneer de chirurg het nodig achtte, een proefperiode van maximaal 30 dagen, om te bepalen of de patiënten (n = 10) in aanmerking kwamen voor DRG stimulatie. Bij significante pijnafname (succesvolle intra-operatieve proefstimulatie of afname van 50% op de VAS schaal) werd de proef als succesvol gezien. Dit was het geval bij 7 van 10 ptn, deze ptn kwamen in aanmerking voor DRG stimulatie (n=7).	Ten opzichte van baseline, werd er na twaalf maanden een afname in de VAS gezien van 64 procent of 48 punten (SD 24, p<0.001, n=4).	Geen gegevens	Complicaties: Durapunctie (n=1) Uitblijven van therapeutisch effect met explantatie (n=1) Technisch: Apparaat explantatie (n=2)	In de studie werd gebruik gemaakt van Dorsal Root Ganglion (DRG) stimulatie. In een deel van de patiënten van traditionele SCS behandeling niet effectief gebleken (n=2). Er was sprake van aanzienlijk loss to follow-up in de 7 geïncludeerde patiënten (n=3 uitgevallen op 12 maanden)

Bijlage 4 - Risk of Bias

Risk of bias

De Vos 2014 en Duarte 2016

De publicaties van De Vos 2014 en Duarte 2016 gaan over dezelfde RCT. De methodologische kwaliteit van de RCT is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool". De randomisatieprocedure wordt wel beschreven, maar niet in detail. Patiënten die op basis van de inclusiecriteria in aanmerking kwamen voor de studie werden gerandomiseerd (2:1) voor SCS + BMT of BMT, gestratificeerd naar geslacht. De randomisatie werd door een onafhankelijke derde partij uitgevoerd. Patiënten en behandelaars zijn niet geblindeerd voor de behandeling. De toewijzing werd niet met de onderzoekers gedeeld. Daarnaast wisten patiënten in de controlegroep dat ze na zes maanden alsnog de SCS behandeling konden ontvangen. Dit kan voor vertekening zorgen in de richting van overschatting van het gevonden effect in de studie, omdat patiënten hun situatie slechter zullen waarderen als ze weten dat ze de interventie nog kunnen ondergaan. Er werd een powerberekening gedaan; het beoogde aantal patiënten werd geïnccludeerd. In beide groepen is de uitval relatief laag en niet selectief. Er is een Intention To treat (ITT) analyse uitgevoerd, waarbij voor ontbrekende uitkomstgegevens de laatst bekende waarde werd gebruikt. Het protocol van de studie is beschreven in de Dutch Trial Register. De gepubliceerde uitkomsten lijken volledig, echter een andere primaire uitkomst werd gerapporteerd dan oorspronkelijk in het protocol was vastgesteld. De studie is gesponsord door St. Jude Medical (het tegenwoordige Abbott), die niet betrokken was bij interpretatie en analyse van de data. Wel ontving een van de auteurs honorarium voor lesgeven van St. Jude Medical.

Slangen 2014

De methodologische kwaliteit van de RCT is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool". De randomisatieprocedure wordt goed beschreven. Patiënten die op basis van de inclusiecriteria in aanmerking kwamen voor de studie werden gerandomiseerd (3:2) voor SCS + BMT of BMT, gestratificeerd voor leeftijd, geslacht, type diabetes en ernst van de PDN. De randomisatie werd door een door onafhankelijke derde partij uitgevoerd door middel van een computer gegenereerde indeling. Patiënten en behandelaars zijn niet geblindeerd voor de behandeling. Onduidelijk is of de toewijzing met de onderzoekers gedeeld werd. Er werd een powerberekening gedaan, maar er werden minder patiënten geïnccludeerd dan van tevoren bepaald bij de powerberekening. Uitval vond selectief plaats in de interventiegroep. Er wordt aangegeven dat er een ITT analyse is uitgevoerd; dit lijkt niet terecht op grond van aantal geanalyseerde patiënten. Dropouts werden in de analyse als failures beschouwd. Het protocol van de studie is beschreven op ClinicalTrials.gov. De gepubliceerde uitkomsten lijken volledig. De studie is gesponsord door Medtronic, die niet betrokken was bij de interpretatie, analyse van de data of het schrijven van het artikel. Wel ontving een van de auteurs een schenking voor drie jaar van Medtronic.

Bijlage 5 - Kwaliteitsbeoordeling geïncludeerde studies

Kwaliteitsbeoordeling Systematische Reviews

Studie	Pluijms 2011
Specifieke Onderzoeksvraag?	Ja, niet van te voren
Onafhankelijke selectie en data extractie?	Nee, wel bij selectie
Uitgebreide zoekstrategie?	Ja
Publicatietype als inclusiecriteria?	Nee
Overzicht van in- en uitgesloten studies?	Nee
Kenmerken van studies beschreven?	Ja
Kwaliteit onderzocht en beschreven?	Nee (onvoldoende)
Kwaliteit overwogen bij conclusies?	Nee
Juiste methode voor meta-analyse	Nee
Publicatiebias onderzocht?	Nee
Belangenverstremming beschreven?	Nee

Kwaliteitsbeoordeling randomised controlled trials

Studie	De Vos 2014 /Duarte 2016	Slangen 2014
Interventie	SCS + BMT	SCS + BMT
Controle	BMT	BMT
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja (2:1) Op geslacht en instelling	Ja Op leeftijd, geslacht, diabetes type, PDN ernst
2. Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Ja Door onafhankelijke derde partij	Ja Door onafhankelijke derde partij
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee (niet mogelijk)	Nee (niet mogelijk)
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee PROMs	Nee PROMs
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar? Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?	Ja QoL (EQ-5D) lijkt lager in SCS groep, wel correctie voor baseline score	Ja Correctie op leeftijd, geslacht, DNS score
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Ja 10% uitval beide groepen	Ja (> 80% per groep), maar uitval lijkt selectief: in SCS groep 16% en in controle groep 0%
7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?	Ja, ITT	Ja, ITT (dropouts beschouwd als failures)
8. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?	Ja	Ja
9. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Ja In register opgenomen, deze studie niet. Uitkomst wel in originele studie gerapporteerd.	Ja In register opgenomen

Studie	De Vos 2014 /Duarte 2016	Slangen 2014
10. Is ongewenste invloed van sponsors voldoende uitgesloten?	Nee De studie is gesponsord door St. Jude Medical (het tegenwoordige Abbott), die niet betrokken was bij interpretatie en analyse van de data. Wel ontving een van de auteurs honorarium voor lesgeven van St. Jude Medical.	nee De studie is gesponsord door Medtronic, die niet betrokken was bij de interpretatie, analyse van de data of het schrijven van het artikel. Wel ontving een van de auteurs een schenking voor drie jaar van Medtronic.

Kwaliteitsbeoordeling niet-vergelijkende voor-na studies (case series)

Answer options: Yes / No / Unclear / Not applicable	Van Beek 2018	Pluijms 2012	Daousi 2005	De Vos 2009	Eldabe 2018
Interventie	SCS	SCS	SCS	SCS	Dorsal root ganglion stimulation (DRG)
Aantal patiënten Follow-up	N=48 5 jaar	N=15 12 maanden	N = 6	N = 11	N=10 12 maanden
Aandoening	Painful diabetic peripheral neuropathy	Painful diabetic peripheral neuropathy	Painful diabetic peripheral neuropathy	Painful diabetic peripheral neuropathy	Painful diabetic peripheral neuropathy
Design	Prospectief	Retrospectief	Prospectief	Prospectief	Retrospectief
Waren er duidelijke criteria voor inclusie in de 'case series'?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Werd van alle deelnemers die in de 'case series' waren geïncludeerd de conditie op een gestandaardis eerde, betrouwbare wijze gemeten?	Ja	Ja	Ja	Ja	Onduidelijk
Werden voor het bepalen van de conditie van alle deelnemers die in de 'case series' waren geïncludeerd valide werkwijzen gebruikt?	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee, retrospectief dossier onderzoek
Kende de 'case series' opeenvolgende inclusie van deelnemers?	Ja	Nee	Niet beschreven	Ja	Nee, retrospectief
Kende de 'case series' volledige inclusie van deelnemers?	Ja	Nee	Ja	Ja	Onduidelijk

Antwoord options: Yes / No / Unclear / Not applicable	Van Beek 2018	Pluijms 2012	Daousi 2005	De Vos 2009	Eldabe 2018
Werden de demografische gegevens van de deelnemers aan het onderzoek duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Werd de klinische informatie van de deelnemers duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Werden de uitkomsten of de follow-up-resultaten van de gevallen (deelnemers) duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Werd de demografische informatie van de gegevens leverende instelling(en)/kliniek(en) duidelijk weergegeven?	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee
Was het gebruikte type statistische analyse geëigend?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja voor complicaties Nee voor effectiviteit (missende uitkomstgegevens niet adequaat geanalyseerd)
Opmerkingen	Studie is gesponsord door Medtronic.	Studie is gesponsord door Medtronic. Medtronic was niet betrokken bij de interpretatie en analyse van de data.			Studie is gesponsord door Medtronic.

Bijlagen behorend bij postherpetische neuropathie

Bijlage 1 – Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

We hebben op 13 juni 2018 een literatuursearch verricht naar publicaties over de behandeling van PHN met Spinal Cord Stimulation en/of Dorsal Root Ganglion Stimulation. De zoekstrategie is uitgevoerd in de databases Medline (Pubmed) en Embase.

De volgende zoektermen zijn gebruikt voor het zoeken naar publicaties over de behandeling van PHN met Spinal Cord Stimulation: Neuralgia, Postherpetic, postherpetic, neuralgia, pain, Spinal Cord Stimulation, spinal cord stimulation, SCS. Wij hebben zowel vrije tekstwoorden als ook MeSH-termen gebruikt.

Resultaat: 40 referenties

De volgende zoektermen zijn gebruikt voor het zoeken naar publicaties over de behandeling van PHN met Dorsal Root Ganglion Stimulation: Ganglia, Spinal, gangli, dorsal, root, stimulation, modulation, DRGS. Wij hebben zowel vrije tekstwoorden als ook MeSH-termen gebruikt.

Resultaat: 20 referenties

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusie criteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over SCS en DRGS: AETNA, CIGNA, Blue Cross Shield, INAHTA.

De databases Dynesys, UptoDate, Pubmed, GIN, Richtlijnen-database (KIMS), Pubmed, NICE en AWMF zijn gescreend op richtlijnen over SCS en DRGS.

In het trialregister via <https://clinicaltrials.gov> gezocht naar lopende klinische trials over SCS en DRGS.

Bijlage 2 – Uitgesloten studies

Artikel	Reden voor exclusie
Dong DS, Yu X, Wan CF, et al. Efficacy of Short-Term Spinal Cord Stimulation in Acute/Subacute Zoster-Related Pain: A Retrospective Study. <i>Pain Physician</i> 2017; 20: E633-E45.	Andere interventie (tijdelijke SCS)
Kurklinsky S, Palmer SC, Arroliga MJ, et al. Neuromodulation in Postherpetic Neuralgia: Case Reports and Review of the Literature. <i>Pain Med</i> 2017.	Case report en niet-systematische review van case series. Geen complicaties gerapporteerd
Yanamoto F and Murakawa K. The effects of temporary spinal cord stimulation (or spinal nerve root stimulation) on the management of early postherpetic neuralgia from one to six months of its onset. <i>Neuromodulation</i> 2012; 15: 151-4; discussion 4.	Andere interventie (tijdelijke SCS)
Iseki M, Morita Y, Nakamura Y, et al. Efficacy of limited-duration spinal cord stimulation for subacute postherpetic neuralgia. <i>Ann Acad Med Singapore</i> 2009; 38: 1004-6.	case report, n =2
Moriyama K. Effect of temporary spinal cord stimulation on postherpetic neuralgia in the thoracic nerve area. <i>Neuromodulation</i> 2009; 12: 39-43.	Andere interventie (tijdelijke SCS)
Jang HD, Kim MS, Chang CH, et al. Analysis of failed spinal cord stimulation trials in the treatment of intractable chronic pain. <i>J Korean Neurosurg Soc</i> 2008; 43: 85-9.	Retrospectieve analyse van 44/122 patiënten waarbij de test-stimulatie faalde.
Spinal cord stimulation for neuropathic pain: an evidence-based analysis. <i>Ont Health Technol Assess Ser</i> 2005; 5: 1-78.	Review, meerdere aandoeningen. 1 studie relevant, namelijk de studie van Harke et al, deze is opgenomen in deze beoordeling.
Broggi G, Servello D, Dones I, et al. Italian multicentric study on pain treatment with epidural spinal cord stimulation. <i>Stereotact Funct Neurosurg</i> 1994; 62: 273-8.	Retrospectieve analyse SCS bij verschillende indicaties, m.n. FBSS. PHN n = 24 (6.6%). Resultaten niet per indicatie apart gerapporteerd. Follow-up 2 jaar: n = 363. 5 jaar follow-up: n = 43
Shimoji K, Hokari T, Kano T, et al. Management of intractable pain with percutaneous epidural spinal cord stimulation: differences in pain-relieving effects among diseases and sites of pain. <i>Anesth Analg</i> 1993; 77: 110-6.	Andere behandeling
Meglio M, Cioni B and Rossi GF. Spinal cord stimulation in management of chronic pain. A 9-year experience. <i>J Neurosurg</i> 1989; 70: 519-24.	Van 109 patiënten slechts 10 PHN, verder andere aandoeningen. De PHN patiënten zijn ook beschreven in de (in deze beoordeling opgenomen) andere publicatie van Meglio, 1989.
Sanchez-Ledesma MJ, Garcia-March G, Diaz-Cascajo P, et al. Spinal cord stimulation in deafferentation pain. <i>Stereotact Funct Neurosurg</i> 1989; 53: 40-5.	Analyse van 49 casus, slechts 4 PHN patiënten, verder andere aandoeningen. Resultaten niet apart beschreven.
Lynch PJ, McJunkin T, Eross E, et al. Case report: successful epidural peripheral nerve stimulation of the C2 dorsal root ganglion for postherpetic neuralgia. <i>Neuromodulation</i> 2011; 14: 58-61; discussion	Case report, n=1

Bijlage 3 – Kenmerken geïncludeerde studies (PHN)

Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Inclusie-criteria, aantal ptn	Follow-up	Interventie*	Pijn	Functioneren	Complicaties / bijwerkingen	Commentaar
Baek 2011 Retrospectieve case serie	Nierdialyse-patiënten met PHN, n=11 van wie n=4 bij proefstimulatie >50% pijnreductie en permanent implantaat.	Minstens 2 jaar (28 tot 41 mnd)	SCS (niveau SCS niet vermeld; pijn PHN: 1 pt cervicaal, 2 ptn thoracaal, 1 pt Th10-L1. Type stimulator en stimulatie parameters niet vermeld	VAS vóór: hoger dan 8, Na (bij n=4): minder dan 3 (1,5 - 2,9)	Niet vermeld	Gekeken naar SCS gerelateerde complicaties (lead verschuiving, infectie of bloeding), deze traden niet op.	Zeer kleine studie. Auteurs pleiten voor goede prospectieve vergelijkende multicenter studie
Harke 2002 Prospectieve case serie	28 ptn met PHN (pijn langer dan 2 jaar aanwezig) Analyse van n=23; 5 (van 28) konden door voortschrijdende dementie niet met apparatuur omgaan. Nb 4 ptn met acute herpes zoster (deze vallen niet in de buiten beschouwing)	Mediane follow-up 29 mnd	SCS, d.m.v. quadripolaire electrode; na succesvolle proefperiode van 5-7 dgn implantatie Medtronic Itrel II of III stimulator. Stimulatie parameters, afhankelijk van de respons van de patiënt: frequentie 50-130 Hz, pulsbreedte 90-450 ms, stroom 1-6V	VAS vóór: mediane score 9, VAS na: 1 (quartielen 1,0;2,75) bij 23 ptn Uiteindelijk bleven 15 van deze 23 SCS gebruiken.	Bij 23 ptn verbetering functioneren: PDI Bij 13 van 23 ptn geen pijnstilling nodig tijdens stimulatie	Bij 9 ptn na 2 jaar continue stimulatie vervanging batterijen. Bij 3 ptn moest electrode herplaatst vanwege wisselende dekking pijngebied	Stimulatie werd tijdelijk gestopt om te zien of er spontaan verbetering was. Dit bleek het geval bij 8 van 23 ptn (na stimulatieperiode 3-66 mnd).
Meglio 1989 Retrospectieve case serie	PHN, n=15 van wie 10 bij proefstimulatie >50% (gem. 82,5) pijnstilling geselecteerd werden voor chronische stim.	Gemiddeld 15,9 mnd (3-58 mnd) voor n=9	SCS, Bij n=6 een RF systeem en bij n=4 Itrel, stimulatie parameters: 85 c/sec, 0,2 ms, intensiteit voldoende groot om paresthesie te geven. Bij RF systeem werd 2-3x per dag 20-30 minuten gestimuleerd, bij Itrel iedere 1-4 minuten gedurende 64 sec.	Uitkomstmaat: %percentage analgesie: 0% = geen pijnverbetering, 100% = complete pijnstilling (gebaseerd op VAS en behoefte aan pijnmedicatie). Uiteindelijk 6 van 10 ptn: gem. 74% pijnverlichting	Niet gemeten	Falen van het systeem bij 2 ptn. In discussie andere complicaties genoemd zonder nadere specificatie: discomf ort operatie, revisie bij verandering dekkingsgebied en bij technische problemen.	Artikel uit 1989; een van de conclusies is dat auteurs proefstimulatie aanbevelen Bij 1 ptn staken SCS vanwege cognitief achteruitgaan 2 ptn over-leden in studie-periode

* allen waren case series, geen vergelijkende behandeling

Bijlage 4 – Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde studies

Case series beoordeeld met 'the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tool'

Antwoordopties: ja/nee/niet duidelijk/niet van toepassing	Baek 2011	Harke 2002	Meglio 1989
	Retrospectief N=11 van wie 4 impl. FU 2 jr	Prospectief N=28 FU 6-39 mnd	Retrospectief N=15 van wie 10 impl FU 15 mnd
Aandoeningen:	PHN bij dialyse patiënten	PHN	PHN
1. Waren er duidelijke criteria voor inclusie in de 'case-series'?	ja	Ja	Ja
2. Werd van alle deelnemers die in de 'case-series' waren geïnccludeerd de conditie op een gestandaardiseerde, betrouwbare wijze gemeten?	ja	Ja	Niet duidelijk
3. Werden voor het bepalen van de conditie van alle deelnemers die in de 'case-series' waren geïnccludeerd valide werkwijzen gebruikt?	Ja	Ja	Ja
4. Kende de 'case-series' opeenvolgende inclusie van deelnemers?	Niet duidelijk	nee	Niet duidelijk
5. Kende de 'case-series' volledige inclusie van deelnemers?	Niet duidelijk	Niet duidelijk	Niet duidelijk
6. Werden de demografische gegevens van de deelnemers aan het onderzoek duidelijk weergegeven?	Ja (leeftijd, geslacht)	Ja (leeftijd, geslacht)	Ja (leeftijd, geslacht)
7. Werd de klinische informatie van de deelnemers duidelijk weergegeven?	ja	Ja	Ja (alleen diagnose)
8. Werden de uitkomsten of de follow-up-resultaten van de gevallen (deelnemers) duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Ja (in grafiek)
9. Werd de demografische informatie van de gegevens leverende instelling(en)/kliniek(en) duidelijk weergegeven?	ja	Ja	Ja
10. Was het gebruikte type statistische analyse geëigend?	ja	Ja	Ja
Belangen?	Niet bekend	n.b.	n.b.

Bijlagen behorend bij perifere neuropathische pijn door letsel (trauma, iatrogeen, beknelling)

Bijlage 1 - Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

We hebben op 13 en 14 juni 2018 een literatuursearch verricht naar publicaties over de behandeling van perifere neuropathische pijn door letsel met Spinal Cord Stimulation en/of Dorsal Root Ganglion Stimulation.

De zoekstrategie is uitgevoerd in de databases Medline (Pubmed) en Embase.

De volgende zoektermen zijn gebruikt voor het zoeken naar publicaties over de behandeling van neuropathische pijn door letsel met Spinal Cord Stimulation: Neuralgia, neuropathic, pain, iatrogen, trauma, traumas, traumatic, entrapment, peripheral nerve injury, spinal cord stimulation, spinal cord stimulation, SCS en groin. Daarnaast is specifiek gezocht naar de behandeling van traumatische plexus laesie met Spinal Cord Stimulation met de volgende zoekwoorden: Brachial Plexus Neuropathies, Brachial Plexus, brachial, plexus, injur, trauma, Spinal Cord Stimulation, spinal cord stimulation, SCS.

Wij hebben zowel vrije tekstwoorden als ook MeSH-termen gebruikt.

Resultaat: 242 referenties

De volgende zoektermen zijn gebruikt voor het zoeken naar publicaties over de behandeling van neuropathische pijn door letsel met Dorsal Root Ganglion Stimulation:

Ganglia, spinal, dorsal, root, stimulation, modulation, DRGS. Wij hebben zowel vrije tekstwoorden als ook MeSH-termen gebruikt.

Resultaat: 41 referenties (na ontdebelling)

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusie criteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over SCS en DRGS: AETNA, CIGNA, Blue Cross Shield, INAHTA.

De databases Dynesys, UptoDate, Pubmed, GIN, Richtlijnen-database (KIMS), Pubmed, NICE en AWMF zijn gescreend op richtlijnen over SCS en DRGS.

In het trialregister via <https://clinicaltrials.gov> gezocht naar lopende klinische trials over SCS en DRGS.

Bijlage 2 – Uitgesloten studies

Neurostimulatie bij neuropathie door letsel

Artikel	Reden voor exclusie
Klinische studies	
Mol FMU and Roumen RMH. DRG Spinal Cord Stimulation as Solution for Patients With Severe Pain Due to Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome: A Case Series. <i>Neuromodulation</i> 2018; 21: 317-9.	Case report, n = 5
Maino P, Koetsier E, Kaelin-Lang A, et al. Efficacious Dorsal Root Ganglion Stimulation for Painful Small Fiber Neuropathy: A Case Report. <i>Pain Physician</i> 2017; 20: E459-E63.	Case report, n=1
Levine AB, Steven DA, Parrent AG, et al. Successful Long-term Nerve Root Stimulation for Chronic Neuropathic Pain: A Real World, Single Center Canadian Experience. <i>Pain Physician</i> 2017; 20: 95-106.	Case series, verschillende andere diagnoses, meeste niet hier van toepassing. Zie ook Levine 2016 (wel geïnccludeerd).
Liem L and Mekhail N. Management of Postherniorrhaphy Chronic Neuropathic Groin Pain: A Role for Dorsal Root Ganglion Stimulation. <i>Pain Pract</i> 2016; 16: 915-23.	Niet systematische review van case series/case reports
Schu S, Gulve A, ElDabe S, et al. Spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion for groin pain-a retrospective review. <i>Pain Pract</i> 2015; 15: 293-9.	Retrospectieve analyse (n = 29). Rapporteer geen complicaties.
Lagauche D, Facione J, Albert T, et al. The chronic neuropathic pain of spinal cord injury: which efficiency of neuropathic stimulation? <i>Ann Phys Rehabil Med</i> 2009; 52: 180-7.	Niet systematische review (slechte kwaliteit) van case series
North R, Shipley J, Prager J, et al. Practice parameters for the use of spinal cord stimulation in the treatment of chronic neuropathic pain. <i>Pain Med</i> 2007; 8 Suppl 4: S200-75.	Niet systematische review van klinische studies
Kim SH, Tasker RR and Oh MY. Spinal cord stimulation for nonspecific limb pain versus neuropathic pain and spontaneous versus evoked pain. <i>Neurosurgery</i> 2001; 48: 1056-64; discussion 64-5.	Retrospectieve analyse waarin verschillende groepen patiënten worden vergeleken (n = 122).
Choi JH, Choi SC, Kim DK, et al. Combined Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation for Brachial Plexopathy: A Case Report. <i>Pain Physician</i> 2016; 19: E459-63.	Case report; andere interventie (SCS en perifere zenuwstimulatie)
Lopez WO, Barbosa DC, Teixeira MJ, et al. Pain Relief in CRPS-II after Spinal Cord and Motor Cortex Simultaneous Dual Stimulation. <i>Pain Physician</i> 2016; 19: E631-5.	Case report; andere interventie (SCS i.c.m. hersenstimulatie)
Abdel-Aziz S and Ghaleb AH (2014). Cervical spinal cord stimulation for the management of pain from brachial plexus avulsion. <i>Pain Med. England</i> . 15: 712-4.	Case report n=1
Chang Chien GC, Candido KD, Saeed K, et al. Cervical spinal cord stimulation treatment of deafferentation pain from brachial plexus avulsion injury complicated by complex regional pain syndrome. <i>A Case Rep</i> 2014; 3: 29-34.	Case report
Lai HY, Lee CY and Lee ST. High cervical spinal cord stimulation after failed dorsal root entry zone surgery for brachial plexus avulsion pain. <i>Surg Neurol</i> 2009; 72: 286-9; discussion 9.	Case report
Brill S and Aryeh IG. Neuromodulation in the management of pain from brachial plexus injury. <i>Pain Physician</i> 2008; 11: 81-5.	2 case reports

Piva B, Shaladi A, Saltari R, et al. Spinal cord stimulation in the management of pain from brachial plexus avulsion. <i>Neuromodulation</i> 2003; 6: 27-31.	Retrospectieve analyse van 4 patienten, follow-up 0-9 mnd.
Tseng SH. Treatment of chronic pain by spinal cord stimulation. <i>J Formos Med Assoc</i> 2000; 99: 267-71.	Retrospectieve analyse van 4 patiënten, van wie n=1 plexus brachialis laesie.

Bijlage 3 – Kenmerken geïncludeerde studies (neuropathie letsel)

Case series

Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Inclusie criteria	Follow-up	Interventie	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Buffenoir 2015 Prospectief dubbel-center case-serie	Patiënten met unilaterale of bilaterale pudendus neuropathie volgens de Nantes criteria of volgens de criteria van de Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4). Pijnbeheersingsprogramma's en zenuw decompressie operaties (volgens de Robert's methode) waren niet succesvol. Patiënten moesten een VAS-pijnscore (schaal 0-100) hebben van ≥ 50 .	Gemiddelde follow-up van 15 maanden (range 10-24 maanden). (n=20; 1 ptn viel < 6 mnd uit door overlijden door suicide)	Van 27 patiënten hadden n=20 een positieve proefstimulatie (50% pijnvermindering van maximale pijn en/of gemiddelde pijn en/of 50% toename zittijd voordat pijn opkomt). Deze 20 patiënten kregen SCS t.p.v. de conus medullaris en kwamen in aanmerking voor permanente implantatie. Patiënten werden geïmplanteerd met een éénkoloms-elektrode (n = 14), twee-koloms-elektrode (n = 5) of drie-koloms-elektrode (n = 1). Electrodes van St. Jude Medical respectievelijk Medtronic; type/producent van het gehele stimulatiesysteem niet vermeld. Stimulatie frequentie varieerde tussen 50 en 200 Hz (<100 Hz, n = 3; >100 Hz, n = 17).	De maximale VAS (schaal 0-100) score voor pijn verbeterde van 73,8 (SD 19,3) bij baseline naar 34,3 (SD 12,2) na follow-up. De gemiddelde VAS (schaal 0-100) score voor pijn verbeterde van 55,0 (SD 13,1) bij baseline naar 26,2 (SD 10,1) na follow-up.	De maximale zittijd in minuten voordat de pijn opkomt verbeterde van 29,0 (SD 15,0) bij baseline naar 76,0 (SD 24,0) na follow-up.	Geen complicaties werden gemeld tijdens de follow-up.	Deze studie werd gesponsord door Medtronic en ANS St Jude.
Levine 2016 Prospectief single-center open-label	Volwassen patiënten met chronische neuropathische pijn in de lies, schaamstreek, en/of het abdominale gebied, die verwezen zijn voor chirurgische	1 jaar (n=15; bij 2 van hen werd systeem	Spinal Cord Stimulation (SCS) en/of Dorsal Nerve Root Stimulation (DNRS). 32 patiënten ondergingen een	Gemiddelde VAS (schaal 0-10) score voor pijn: Op t=0: 7,3 (Standard Error of the Mean, SEM,	Functioneren niet apart onderzocht. De SF-36	Van de 32 patiënten was bij 3 ptn sprake van een oppervlakkige huidinfectie; bij 5 verschoof de elektrode; bij 1 patiënt was sprake van liquorlekkage met hoofdpijn.	Bij niet alle patiënten was sprake van pijn als evident gevolg van letsel.

Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Inclusie criteria	Follow-up	Interventie	Pijn	Functioneren	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
case-serie	<p>pijntinterventies omdat ze niet reageerden op conservatieve interventies.</p> <p>Geïnccludeerde patiënten: Meest voorkomende oorzaak van de pijn was postoperatieve pijn (bij n=13), onbekend / operatie in liesregio in verleden (n=10), oorzaken van de pijn bij de overige 9 ptn waren postpartum pijn, interstitiële cystitis, pudendus neuralgie, post-traumatische pijn, <i>loin pain hematuria syndrome</i>, PHN resp. post-infectieuze pijn.</p>	verwijderd)	<p>proefperiode van 3 weken met percutaan geplaatste elektrodes, gevolgd door een wash-out periode van 2 weken.</p> <p>Van hen werd bij 15 patiënten een definitief systeem geïmplantéerd: n=3 SCS, n=10 DNRS en n=2 SCS en DNRS.</p> <p>Type/producent van de apparatuur niet vermeld.</p> <p>Stimulatieparameters niet vermeld.</p>	<p>± 1,3)</p> <p>Na 3 mnd 3,1 (SEM±2,8)</p> <p>Na 12 mnd 4,2 (SEM±3,2)</p> <p>Percentage responders: Data bekend van 13 (van 15) ptn: Responders met >50% pijnreductie: 6/13 (46%); Responders met 30-50% pijnvermindering werden geduid als 'partiele responders' (3/13, 23%), non-responders (pijnvermindering <30%) 4/13 (31%).</p>	<p>was bij 5 (van 15) ptn bekend; de resultaten werden in een grafiek gepresenteerd, waarbij bij 'fysiek functioneren' een grote spreiding was; hieruit geen conclusie te trekken m.b.t. uitkomst 'functioneren'</p>	<p>Tijdens de follow-up periode waren 15 revisie operaties nodig bij 8 (van 15) patiënten, vanwege elektrodeverschuiving (n=9), elektrodebreuk (n=1), toename van paresthesieën (n=3) en bij 2 patiënten moest het systeem worden verwijderd (reden niet vermeld).</p> <p>Bij de operaties voor implantatie en revisie was 4 keer sprake van liquorlekkage.</p>	<p>De 2^e en 3^e auteur kregen eenmalig een honorarium van Boston Scientific. De auteurs geven aan op geen enkele manier verbonden te zijn met een fabrikant van neuromodulatie apparatuur.</p> <p>(NB Boston Scientific is producent van neuromodulatie apparatuur, www.bostonscientific.com/en-US/about-us/core-businesses/neuromodulation.html)</p>
Morgalla 2017 Prospectief singlecenter case-serie	<p>Volwassenen (18+) met chronisch neuropathische pijn in de lies als gevolg van zenuwbeschadiging van de nervus ilio-inguinalis of nervus iliohypogastricus, na operatie i.v.m. liesbreuk of andere pathologie, bijv. vasculair. De pijn moest bevestigd zijn door</p>	<p>3 maanden (n = 30)</p> <p>1 jaar (n = 25)</p> <p>2 jaar (n = 19)</p> <p>3 jaar (n = 11)</p>	<p>Dorsal Root Ganglion Stimulatie. Locatie electrode: L1+L2 (n=25), Th 12+L1 (n=2), L1 (n=1), L2 (n=1), Th12+L1+L2 (n=1).</p> <p>34 patiënten ondergingen een proefperiode van 3 tot 14 dagen. Van hen hadden 30 patiënten een pijnverbetering van 50% of meer</p>	<p>De Kruskal-Wallis toets liet een significant ($p \leq 0,05$) effect van DRGS voor pijnvermindering zien. Post hoc analyses met de Tukey-Kramer correctie voor meerdere vergelijkingen toonden significante</p>	n.v.t.	<p>Bij 5 patiënten (16,7%) traden complicaties op. Bij 2 patiënten brak de elektrode, bij 1 patiënt werd een infectie tijdens de proefperiode geconstateerd, bij 1 patiënt moest de generator verplaatst worden van de bilregio naar het abdominale gebied, en bij 1 patiënt moest een extra elektrode geplaatst worden.</p>	<p>Deze studie werd gesponsord door de afdeling Neurochirurgie van de Neurochirurgische Pijnkliniek van het Universitair Ziekenhuis Tübingen in Duitsland.</p>

Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Inclusie criteria	Follow-up	Interventie	Pijn	Functioner en	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
	<p>klinisch aantoonbaar sensorisch verlies, hyperalgesie of allodynie, binnen het innervatiegebied van de zenuw of dermatoom van de zenuwwortel. Minimaal één symptoom moest aanwezig zijn in drie van de vier categorieën (sensorische, sudomotorische, vasomotorische/ oedemateuze, motorische/trofische verschijnselen; CRPS II volgens de Budapest criteria). Eerdere pijnbehandeling met medicatie, andere interventies of ziekenhuisopname waren onsuccesvol en patiënten kwamen niet in aanmerking voor verdere operaties in liesgebied.</p>	<p>Redenen voor deze loss to follow-up zijn niet vermeld.</p>	<p>op de VAS (schaal 0-10); bij hen volgde implantatie van het neurostimulatiesysteem (type / producent niet vermeld). Bij n=29 werd de pulsgenerator in de bilregio geïmplanteerd, bij n = 1 in het abdominale gebied.</p> <p>Het betrof tonische stimulatie; exacte stimulatieparameters niet vermeld.</p>	<p>pijnvermindering (gemeten met de VAS (schaal 0-10)) t.o.v. baseline (mediaan = 8) bij zowel 3 maanden (mediaan = 3), 1 jaar (mediaan = 3,5), 2 jaar (mediaan = 4) en 3 jaar (mediaan = 4,5). De pijnscore bij 3 jaar was significant hoger dan de pijnscore bij 3 maanden.</p>		<p>De elektrodebreuk betrof in beide gevallen een breuk ter plaatse van de spierfascie, proximaal van de plaats van verankering van de elektrode. Sindsdien werden elektroden niet meer verankerd en werden er geen gebroken elektrodes gerapporteerd.</p>	

Bijlage 4 - Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde studies

Antwoordopties: ja/nee/niet duidelijk/niet van toepassing	Buffenoir 2015	Levine 2017	Morgalla 2017
Ziektebeeld:	Neuropathie nervus pudendus (S2-4)	Chron neuropathische pijn: CRPS, FBS, neuropathic not otherwise specified, centraal, other	Chronische liespijn door zenuwletsel** na liesbreukoperatie of vaatoperatie
Interventie:	SCS (t.p.v. conus medullaris)	SCS n=47, DNRS n=26, beide n=3	DRGS
1. Waren er duidelijke criteria voor inclusie in de 'case-series'?	Ja	Ja	Ja
2. Werd van alle deelnemers die in de 'case-series' waren geïnccludeerd de conditie op een gestandaardiseerde, betrouwbare wijze gemeten?	Ja	Niet beschreven, alleen diagnoses genoemd *	
3. Werden voor het bepalen van de conditie van alle deelnemers die in de 'case-series' waren geïnccludeerd valide werkwijzen gebruikt?	Ja (nb Nantes criteria ken ik niet, wel wordt ref. genoemd)	Niet bekend, zie 2	
4. Kende de 'case-series' opeenvolgende inclusie van deelnemers?	Ja	Ja	Ja
5. Kende de 'case-series' volledige inclusie van deelnemers?	Ja	Ja	ja
6. Werden de demografische gegevens van de deelnemers aan het onderzoek duidelijk weergegeven?	Ja (alleen m/v, leeftijd)	Ja (m/v, leeftijd, zie ook Levine 2016)	Ja
7. Werd de klinische	Ja/nee: voldeden aan	Ja/nee	Ja

Antwoordopties: ja/nee/niet duidelijk/niet van toepassing	Buffenoir 2015	Levine 2017	Morgalla 2017
informatie van de deelnemers duidelijk weergegeven?	inclusiecriteria, verder algemeen / gemiddelden, bijv `mean fu after decompression surgery was 29 months (range 10-96 months), maar niet duidelijk of alle patiënten surgery hadden gehad of enkelen	Zie ook Levine 2016	
8. Werden de uitkomsten of de follow-up-resultaten van de gevallen (deelnemers) duidelijk weergegeven?	Ja	Ja (niet per diagnosegroep)	Ja
9. Werd de demografische informatie van de gegevens leverende instelling(en) / kliniek(en) duidelijk weergegeven?	Ja (of nvt?)	Ja (of nvt?)	Ja (of nvt?)
10. Was het gebruikte type statistische analyse geëigend?	ja	ja	Ja

* `CRPS, FBSS, neuropathische pijn niet nader omschreven, centrale neuropathische pijn, en andere (inclusief postherpetische neuralgie, interstitionele cystitis, pudendus neuralgie, en het `loin pain hematuria syndroom`).

** letsel van nervus ilioinguinalis of nervus iliohypogastricus (CRPS II) na liesbreukoperatie of andere pathologie (bijv. vaatoperatie).

Bijlagen behorend bij perifeer arterieel vaatlijden en ischemische pijn

Bijlage 1 – Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

Op 14 juni 2018 hebben we een literatuursearch verricht naar publicaties over de behandeling van PAV en ischemische pijn met Spinal Cord Stimulation. De zoekstrategie is uitgevoerd in de databases Medline (Pubmed) en Embase.

De volgende zoektermen zijn gebruikt voor het zoeken naar publicaties over de behandeling van PAV en ischemische pijn met Spinal Cord Stimulation: Intermittent Claudication, OR Atherosclerosis, Necrosis, Ischemia, claudication, Spinal Cord Stimulation, spinal cord en stimulation. Wij hebben zowel vrije tekstwoorden als ook MeSH-termen gebruikt.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over SCS: AETNA, CIGNA, Blue Cross Shield, INAHTA.

De databases Dynesys, UptoDate, Pubmed, GIN, Richtlijndatabase (KIMS), Pubmed, NICE en AWMF zijn gescreend op richtlijnen over SCS.

In het trialregister via <https://clinicaltrials.gov> gezocht naar lopende klinische trials over SCS.

Bijlage 2 - Uitgesloten studies

Artikel	Reden voor exclusie
Liu JT, Su CH, Chen SY, et al. Spinal Cord Stimulation Improves the Microvascular Perfusion Insufficiency Caused by Critical Limb Ischemia. <i>Neuromodulation</i> 2018	Retrospectieve case-controlled studie (n=78). Beschrijft geen complicaties.
Abu Dabrh AM, Steffen MW, Asi N, et al. Nonrevascularization-based treatments in patients with severe or critical limb ischemia. <i>J Vasc Surg</i> 2015; 62: 1330-9.e13.	Systematische review naar diverse niet-revascularisatie behandelingen, waaronder SCS. De studies over SCS zitten in de meta-analyse van Ubbink et al.
Chen XP, Fu WM and Gu W. Spinal cord stimulation for patients with inoperable chronic critical leg ischemia. <i>World J Emerg Med</i> 2011; 2: 262-6.	Geen SR. Opgenomen studies naar effectiviteit zijn ook opgenomen in de SR van Ubbink 2006/2004.
Klomp HM, Steyerberg EW, Wittens CH, et al. A prognostic model for amputation in critical lower limb ischemia. <i>Vasc Med</i> 2009; 14: 109-15.	Onjuiste uitkomstmaten (prognostische factoren)
Gersbach PA, Argitis V, Gardaz JP, et al. Late outcome of spinal cord stimulation for unreconstructable and limb-threatening lower limb ischemia. <i>Eur J Vasc Endovasc Surg</i> 2007; 33: 717-24.	Onjuiste uitkomstmaten (prognostische factoren)
Ubbink DT and Vermeulen H. Spinal cord stimulation for critical leg ischemia: a review of effectiveness and optimal patient selection. <i>J Pain Symptom Manage</i> 2006; 31: S30-5.	Meta-analyse. Bevat zelfde publicaties als meta-analyse van Ubbink uit 2013.
Ubbink DT, Vermeulen H, Spincemaille GH, et al. Systematic review and meta-analysis of controlled trials assessing spinal cord stimulation for inoperable critical leg ischaemia. <i>Br J Surg</i> 2004; 91: 948-55.	Meta-analyse Bevat zelfde publicaties als meta-analyse van Ubbink uit 2013.
Tedesco A and D'Addato M. Spinal cord stimulation for patients with critical limb ischemia: immediate and long-term clinical outcome from the prospective italian register. <i>Neuromodulation</i> 2004; 7: 97-102.	Registratie. Geen complicaties/bijwerkingen gerapporteerd (n=250)
Claeys LG. Spinal cord stimulation in the treatment of chronic critical limb ischemia: review of clinical experience. <i>Neuromodulation</i> 2000; 3: 89-96.	Geen RCT
Ghajar AW and Miles JB. The differential effect of the level of spinal cord stimulation on patients with advanced peripheral vascular disease in the lower limbs. <i>Br J Neurosurg</i> 1998; 12: 402-8.	Case series (n=10). Beschrijft geen complicaties
Kumar K, Toth C, Nath RK, et al. Improvement of limb circulation in peripheral vascular disease using epidural spinal cord stimulation: a prospective study. <i>J Neurosurg</i> 1997; 86: 662-9.	Case series (n=46) Beschrijft geen complicaties.
Galley D, Rettori R, Boccalon H, et al. [Electric stimulation of the spinal cord in arterial diseases of the legs. A multicenter study of 244 patients]. <i>J Mal Vasc</i> 1992; 17: 208-13.	Andere behandeling (tijdelijke SCS), artikel in Frans
Tallis RC, Illis LS, Sedgwick EM, et al. Spinal cord stimulation in peripheral vascular disease. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1983; 46: 478-84.	Case series (n=10). Beschrijft geen complicaties

Bijlage 3 – Kenmerken geïncludeerde studies (PAV, ischemische pijn)

Systematische review en case series

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	Inclusiecriteria	Follow-up	Interventie en vergelijkende behandeling	Amputatie	Pijn	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Ubbink, 2013, systematische review	RCTs en CCTs met patiënten die ouder zijn dan 18 met objectief vastgestelde atherosclerotische niet reconstrueerbare chronische kritieke ischemie.	1-2 jaar	SCS vs Optimale conservatieve behandeling (5 RCTs geïncludeerd. N= 37 tot 120. Totaal n=444)	SCS: 51/165 Conservatieve behandeling: 63/156 RR 0,78 [95%BI 0,58 - 1,04]	VAS (2 studies) Eses studie: SCS = MD= -24.2 Conservatieve behandeling: MD= -21.5 Jivegard 1995: SCS: MD= -33 conservatieve behandeling: MD=-13 de controlegroep. Pain rating scale (1 studie) SCS: MD= -11.5 Conservatieve behandeling: MD= -13	Complicaties (reinterventie nodig) SCS: 27/169 conservatief: 0/163 RR 7.86 [95% BI 2.11,29.29] Dit betreft: draadbreek en verschuiving (31/210), infectie (6/210) en voortijdig lege batterijen (8/210). Complicaties (bij initiële implantatie) SCS: 9/60 Conservatief: 0/60 RR 19.00 [95% BI 1.13 - 319.27] Bijwerkingen in de controlegroep waren: gastro-intestinale bloeding (n=3), misselijkheid (n=7), en duizeligheid (n=2). Bijwerkingen in de SCS groep waren: duodenale perforatie (n=1), misselijkheid (n=2), en jeuk (n=1).	Geen standaardafwijkingen of betrouwbaarheidsintervallen gerapporteerd voor pijn.
Gersbach, 2007, case serie	Fontaine stage 3 of 4, geen zweren >4 cm, andere behandelingen hebben onvoldoende resultaat gehad. Levensverwachting van >1 jaar.	12 – 98 maanden. Gem 46 (23) maanden	SCS, Hz onbekend (n=97, waarvan 72 atherosclerotic en 15 non-atherosclerotic) Proefperiode van 5-12 dagen	84% na 1 jaar 78% na 2 jaar 75% na 3jaar, daarna stabiel	-	Non-atherosclerotic: Overlijden (n=1), herinterventie (n=5) Sclerotic: Sterfte (n=19), na gemiddeld 2 jaar (SD1.6): Sterfte door hartfalen (n=12), kanker (n=4), nierfalen (n=2) en beroerte (n=1). Sterfte was niet het gevolg van SCS.	

						Herinterventie (n=30), waarvan batterijvervang (n=15), electrode verschuiving (n=10), electrode scheur (n=1), voortijdige batterijvervang (n=1) en infectie (n=1)	
Huber, 2000, case serie	PVD diagnose, verder chirurgisch ingrijpend niet aangewezen, persistente ischemische pijn, zweren ≤2cm, minstens 75% pain relief in trial, levensverwachting > 6 maanden.	1 – 5 jaar. Gem 32 maanden.	SCS, 30-120 Hz (n=20) Proefperiode van 3-7 dagen	Fontaine klasse 3: 86% Fontaine klasse 4: 69%	Voor (n=17): VAS 6-10, waarvan n=11 een 10 scoorden. Na (n=17): VAS 0-5, waarvan n=5 een 0 scoorden	Vervang electrode (n=1), vervang vanwege lege batterij (n=5). Er waren geen verschuivingen, diepe infecties, hersenvochtlet, meningitis, seroom of hematoom.	
Neuhauser, 2004, case serie	Patiënten die tussen december 1997 en juli 2002 een SCS implantaat ontvingen. Voorwaarden: andere behandelingen hebben onvoldoende resultaat gehad.. Fontaine klasse 3 of 4, zweren <3cm	18 - 57 maanden	SCS, 40-120 Hz (n=21) Geen proefperiode gerapporteerd	6 maanden: 81% 12 maanden: 71% Daarna stabiel	Bij alle patiënten was sprake van 'significant pain relief' na 1 maand	Verschuiving electrode (n=2), pulse generator dislocatie (n=1), draadvervang (n=1)	

Bijlage 4 - Beoordeling kwaliteit geïnccludeerde studies

Items	Ubbink 2013 (Cochrane review)
1 Specifieke onderzoeksvraag?	ja
2 Onafhankelijke selectie en data extractie?	ja
3 Uitgebreide zoekstrategie?	ja
4 Publicatietype als inclusiecriteria?	Ja
5 Overzicht van in- en uitgesloten studies	Ja
6 Kenmerken van studies beschreven?	Ja
7 Kwaliteit onderzocht en beschreven?	Ja
8 Kwaliteit overwogen bij conclusies?	Niet duidelijk
9 Juiste methode voor meta-analyse?	ja
10 Publicatiebias onderzocht?	ja
11 Belangenverstrengeling beschreven?	nee

Case series PAV			
Antwoordopties: ja/nee/niet duidelijk/niet van toepassing	Gersbach 2007	Huber 2000,	Neuhauser 2004
Ziektebeeld/Patiënten	PAV	PAV	PAV
Interventie	SCS	SCS	SCS
1 Waren er duidelijke criteria voor inclusie in de 'case series'?	Ja	Ja	Ja
2 Werd van alle deelnemers die in de 'case series' waren geïnccludeerd de conditie op een gestandaardiseerde, betrouwbare wijze gemeten?	Ja	Ja	Ja
3 Werden voor het bepalen van de conditie van alle deelnemers die in de 'case series' waren geïnccludeerd valide werkwijzen gebruikt?	Ja	Ja	Ja
4 Kende de 'case series' opeenvolgende inclusie van deelnemers?	Onduidelijk	Onduidelijk	Ja
5 Kende de 'case series' volledige inclusie van deelnemers?	Ja	Onduidelijk	Ja
6 Werden de demografische gegevens van de deelnemers aan het onderzoek duidelijk weergegeven?	Ja	Nee	Ja
7 Werd de klinische informatie van de deelnemers duidelijk weergegeven?	Ja	Nee	Ja
8 Werden de uitkomsten of de follow-up-resultaten van de gevallen (deelnemers) duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Ja
9 Werd de demografische informatie van de gegevens leverende instelling(en)/kliniek(en) duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Ja
10 Was het gebruikte type statistische analyse geëigend?	Ja	Ja	Ja
Opmerkingen	Sponsoring niet vermeld	Sponsoring niet vermeld	Sponsoring niet vermeld

Bijlagen behorend bij angina pectoris

Bijlage 1 – Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

Op 14 juni 2018 hebben we een literatuursearch verricht naar publicaties over de behandeling van angina pectoris met Spinal Cord Stimulation.

De zoekstrategie is uitgevoerd in de database Medline (Pubmed) en Embase. De PICOT was leidend bij het vaststellen van zoektermen.

De volgende zoektermen zijn gebruikt voor het zoeken naar publicaties over de behandeling van AP met Spinal Cord Stimulation: Angina Pectoris, Spinal cord stimulation.

Resultaat: 273 referenties

Op 7 mei 2018 hebben we de literatuursearch herhaald met zoekterm Angina. Resultaat: 81 referenties.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over SCS: AETNA, CIGNA, Blue Cross Shield, INAHTA.

De databases Dynesys, UptoDate, Pubmed, GIN, Richtlijndatabase (KIMS), Pubmed, NICE en AWMF zijn gescreend op richtlijnen over SCS.

In het trialregister via <https://clinicaltrials.gov> gezocht naar lopende klinische trials over SCS en DRGS.

Bijlage 2 - Uitgesloten studies

Artikel	Reden exclusie
1. Imran TF, Malapero R, Qavi AH, et al. Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris. <i>Int J Cardiol</i> 2017; 227: 535-42.	Systematische Review, niet bruikbaar
2. Pan X, Bao H, Si Y, et al. Spinal Cord Stimulation for Refractory Angina Pectoris: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Clin J Pain</i> 2017; 33: 543-51.	Systematische Review, niet bruikbaar
3. Tsigaridas N, Naka K, Tsapogas P, et al. Spinal cord stimulation in refractory angina. A systematic review of randomized controlled trials. <i>Acta Cardiol</i> 2015; 70: 233-43.	Systematische review , niet bruikbaar
4. Taylor RS, De Vries J, Buchser E, et al. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMC Cardiovasc Disord</i> 2009; 9: 13.	Systematische review, niet bruikbaar
5. Bondesson S, Pettersson T, Erdling A, et al. Comparison of patients undergoing enhanced external counterpulsation and spinal cord stimulation for refractory angina pectoris. <i>Coron Artery Dis</i> 2008; 19: 627-34.	Niet de juiste uitkomstmaten
6. Borjesson M, Andrell P, Lundberg D, et al. Spinal cord stimulation in severe angina pectoris--a systematic review based on the Swedish Council on Technology assessment in health care report on long-standing pain. <i>Pain</i> 2008; 140: 501-8.	Systematische analyse en meta-analyse, niet bruikbaar
7. Khan SN, McNab DC, Sharples LD, et al. A study to assess changes in myocardial perfusion after treatment with spinal cord stimulation and percutaneous myocardial laser revascularisation; data from a randomised trial. <i>Trials</i> 2008; 9: 9.	Niet de juiste uitkomstmaten
8. de Vries J, Dejongste MJ, Zijlstra F, et al. Long-term effects of electrical neurostimulation in patients with unstable angina: refractory to conventional therapies. <i>Neuromodulation</i> 2007; 10: 345-8.	Niet de juiste interventie
9. Eddicks S, Maier-Hauff K, Schenk M, et al. Thoracic spinal cord stimulation improves functional status and relieves symptoms in patients with refractory angina pectoris: the first placebo-controlled randomised study. <i>Heart</i> 2007; 93: 585-90.	Responders als populatie
10. Kay AD, McIntyre MD, Macrae WA, et al. Spinal cord stimulation--a long-term evaluation in patients with chronic pain. <i>Br J Neurosurg</i> 2001; 15: 335-41.	Andere populatie
11. Latif OA and Raj PP. Spinal cord stimulation: a comparison of efficacy versus other novel treatments for refractory angina pectoris. <i>Pain Pract</i> 2001; 1: 36-45.	Geen Systematische review
12. Di Pede F, Zuin G, Giada F, et al. Long-term effects of spinal cord stimulation on myocardial ischemia and heart rate variability: results of a 48-hour ambulatory electrocardiographic monitoring. <i>Ital Heart J</i> 2001; 2: 690-5.	myocardial ischemia and heart rate variability → andere uitkomst
13. Jessurun GA, DeJongste MJ, Hautvast RW, et al. Clinical follow-up after cessation of chronic electrical neuromodulation in patients with severe coronary artery disease: a prospective randomized controlled study on putative involvement of sympathetic activity. <i>Pacing Clin Electrophysiol</i> 1999; 22: 1432-9.	Patiënten hadden voor de start van het onderzoek al minstens 3 jaar een implantaat
14. Vulink NC, Overgaauw DM, Jessurun GA, et al. The effects of spinal cord stimulation on quality of life in patients with therapeutically chronic refractory angina pectoris. <i>Neuromodulation</i> 1999; 2: 33-40.	Niet juiste vergelijking: versus gezonde mensen.

Artikel	Reden exclusie
15. Wang S, Li Q, Fang H, et al. Spinal cord stimulation versus other therapies in patients with Refractory Angina: A meta-analysis. <i>Transl Perioper Pain Med.</i> 2017;2(1):31-41.	Systematische analyse en meta-analyse, niet bruikbaar
16. Mekhail N, Visnjevac O, Azer G et al. Spinal Cord Stimulation 50 Years Later Clinical Outcomes of Spinal Cord Stimulation Based on Randomized Clinical Trials—A Systematic Review. <i>Reg Anesth Pain Med.</i> 2018;43(4): 391-406.	Review was nog niet beschikbaar ten tijde van search. Review vermeld niet bij elke uitkomstmaat puntschatters en betrouwbaarheidsintervallen

Bijlage 3 – Kenmerken geïncludeerde studies (angina pectoris)

RCT's en case series

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	Inclusiecriteria	Follow-up	Interventie en vergelijkende behandeling	Pijn	Angina pectoris aanvalsfrequentie	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
De Jongste 1994, RCT	Patiënten met intractable Angina; significante coronary artery disease, komen niet in aanmerking voor revascularisatie, NYHA klasse 3 of 4, minimaal een maand optimale behandeling met medicatie	6-8 weken	SCS (n=8) (3x per dag 1 uur, 210ms pulse, 85 cycles/s met square wave pulses, intensiteit individueel ingesteld afhankelijk van paresthesie) vs. Wachtlijst (n=9) (met optimale medicatie)	-	Aanvalsfrequentie per dag: I: 9.0 [BI: 4 - 14.2] C: 13.6 [BI: 7.7 - 20.8]	I: Verschuiving leads (n=2), paroxysmal atrial fibrillation (n=1), overlijden (n=2). Overlijden niet gerelateerd aan SCS. C: niet gerapporteerd	
Hautvast 1998, RCT	Patiënten met chronische intractable angina pectoris, NYHA klasse 3 of 4, ondanks optimale behandeling met medicatie. Komen niet in aanmerking voor angioplastiek of CABG	6 weken	SCS (n=13) (210ms, frequentie 85 pps vs: Inactief implantaat (n=12)	VAS: I: 2.6 (SD 1.4) C: 3.2 (SD 1.4)	-	Geen complicaties in beide groepen	
Lanza 2011, RCT	Patiënten met stabiele Angina Pectoris, obstructive coronary artery disease, komen niet in aanmerking voor revascularisatie	3 maanden	SCS (n=12) (klassiek, met paresthesie) vs. SCS (n=12) (subliminale stimulatie; 70-80% van de sensorische drempel)	VAS: I: 58.7 (SD 15) C: 58.3 (SD 15)	SAQ score: I: 62.5 (SD 32) C: 60.8 (SD 19)	Geen complicaties, adverse events of bijwerkingen in beide groepen.	Op baseline werden patiënten gerandomiseerd naar drie groepen, de derde groep was sham. Deze kreeg 1 uur per dag stimulatie met 0.05mV. Na 1 maand werden deze patiënten opnieuw gerandomiseerd naar de andere twee groepen

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	Inclusiecriteria	Follow-up	Interventie en vergelijkende behandeling	Pijn	Angina pectoris aanvalsfrequentie	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Zipes 2012, RCT	Stabiele angina pectoris diagnose door cardioloog, CCS klasse 3 of 4, refractair ondanks optimale medicatie, geen kandidaat voor CABG of PCI	6 maanden	SCS (n=32) (High stimulation; Ingesteld volgens voorkeur van patiënt binnen door arts gestelde limieten, stimulatie 4 keer per dag 2 uur. Gem 66 Hz (SD 24)) vs. SCS (n=36 (low stimulation; Paresthesie voelbaar, stimulatie 1 minuut per dag. Gem 59.5 Hz (SD 21.1))	VAS: I Baseline: 4.3 (SD 1.9) Verschilscore -0.5, (SD 1.4) C Baseline: 4.6 (SD 1.3) Verschilscore -0.8, (SD 1.2)	SAQ score: I baseline: 22.6 (SD 20.9) Verschilscore 33.3 (SD 31.6) C Baseline: 24.2 (SD 16.7) Verschilscore: 26.7 (SD 26.3)	MACE (major adverse cardiac events) I: -Any mace (n=4, 8 events) -Overlijden (n=2) -Niet fataal myocardinfarct (n=4, 5 events) -Revascularisatie (n=1) C: -Any mace (n=5, 7 events) -Overlijden (n=2) -Niet fataal myocardinfarct (n=3) -Revascularisatie (n=2)	
Eldabe 2017, RCT	Beperkende Angina ondanks optimale behandeling, CCS klasse 3 of 4, geen kandidaat voor revascularisatie	6 maanden	SCS (n=13) Instelling door patiënten (2 uur, 3 keer per dag) vs Usual care (n=14) (pijnconsult, TENS trial, serial thoracic sympathectomy, medicatie)	SF 36, bodily pain: I: Baseline 22.2 (SD14.5) 6m: 42.3 (16.9) C: Baseline: 29.6 (SD10.4) 6m: 35.4 (SD 11.3)	SAQ score: I: baseline: 22.0 (SD17.1) 6m: 13.1 (SD 19.8) C: baseline: 14.6 (SD 13.6) 6m: 19.5 (SD 20.9)	25 adverse events, waarvan 4 gerelateerd aan SCS: oppervlakkige infectie (n=2), pijn bij implantaat (n=1) en inadequate paresthesie (n=1). Daarnaast werden 6 patiënten gehospitaliseerd. Angina therapie gerelateerd: hoofdpijn (n=3), diplopie (n=1) en duizeligheid (n=1). Hospitalisatie (n=6)	
ESBY trial (Norssell 2000, Ekre 2002, Andrell 2003), RCT	Patiënten met een symptomatische indicatie voor CABG volgens het American College of Cardiology / American Heart Association-richtlijnen met een verhoogd risico op chirurgische complicaties en niet geschikt voor ondergaan van een PTCA-procedure.	6 maanden	SCS, n = 53 CABG, n = 51	Geen gegevens	Het aantal angina aanvallen nam in beide groepen af (CABG van 2.1 (SD 2.2) naar 0.5 (1.3); SCS 1.5 (2.1) naar 0.7 (1.3), maar tussen de groepen was er geen verschil (p > 0.05).	Geen gegevens	Deze studie werd ondersteund door de Faculteit der Geneeskunde, de Universiteit van Göteborg, de Medische Maatschappij van Göteborg, de Zweedse Heart-Lung Foundation en de Zweedse Medische Onderzoeksraad (projecten B-93-19x-10404-01 en B9619x-11239-02B).

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	Inclusiecriteria	Follow-up	Interventie en vergelijkende behandeling	Pijn	Angina pectoris aanvalsfrequentie	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
SPIRIT trial, RCT	Patiënten met intractable Angina; significante coronary artery disease, komen niet in aanmerking voor revascularisatie, NYHA klasse 3 of 4, minimaal een maand optimale behandeling met medicatie	12 maanden	SCS, n = 34 PMR, n = 34	Geen gegevens	De tijd tot angina aanval nam na 3 en 12 maanden af in de groepen ten opzichte van baseline. Na 3 en 12 maanden was er geen verschil in tijd tot angina aanval tussen beide groepen. Mean difference bij 12 maanden: 1.23 min (95% CI 20.61–3.07 min, P = 0.191).	<p>Er waren geen complicaties verbonden aan de implantatie van het SCS-apparaat, maar één proefpersoon meldde een verandering in verdeling van paresthesie op de dag na de implantatieprocedure. Voor deze persoon werd migratie van de epidurale elektrode gemeld en een vervangende elektrode werd 2 maanden na de initiële procedure ingevoegd.</p> <p>Er waren zes doden, vier in de SCS-groep en twee in de PMR-groep. Oorzaken van overlijden (dagen na de procedure) waren ischemische hartziekte, gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom, veronderstelde maligniteit en acuut MI in de SCS-groep en maagcarcinoom en ischemisch hart ziekte / MI in de PMR-groep. Drieëntachtig niet-fatale bijwerkingen werden in het eerste jaar geregistreerd.</p> <p>De SCS-groep rapporteerde significant meer bijwerkingen dan de PMR-groep (P < 0,001). Zevenenvijftig gebeurtenissen traden op bij 20 patiënten in de SCS-groep, waarbij 26 gebeurtenissen waren gecategoriseerd als gerelateerd aan de SCS-procedure. Het merendeel van deze gebeurtenissen (n = 18) was een ongewenste verandering in het niveau van stimulatie, die kon worden opgelost door herprogramming (n = 13) of door herpositionering of vervanging van de lead (n = 5).</p> <p>Zesentwintig bijwerkingen werden gemeld door 15 patiënten in de PMR-groep. Vier gebeurtenissen waren gerelateerd aan de PMR-procedure, waarvan er één plaatsvond in een patiënt die was gerandomiseerd naar SCS.</p> <p>Een verdere 30 gebeurtenissen in de SCS-groep en 23 gebeurtenissen in de PMR-</p>	Deze studie werd gesponsord door Medtronic. De sponsor had geen rol in onderzoeks-ontwerp, gegevensverzameling en interpretatie, of in de beslissing om het rapport ter publicatie in te dienen.

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	Inclusiecriteria	Follow-up	Interventie en vergelijkende behandeling	Pijn	Angina pectoris aanvalsfrequentie	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
						groep werden gecategoriseerd als niet gerelateerd aan de procedure; de meeste waren gerelateerd aan de onderliggende ziekte en het verschil tussen de groepen was niet significant (P = 0.342). Van alle bijwerkingen waren 41 in de SCS-groep en 24 in de PMR-groep geclassificeerd als ernstig (P = 0,039) in die zin dat ze ofwel opname vereisten, langdurig verblijf in het ziekenhuis, vereiste chirurgie, levensbedreigend waren of uiteindelijk de dood tot gevolg hadden.	
Andersen 2006, case serie	Patiënten waarbij tussen 1988 en 2003 een SCS implantaat geïmplanteerd is	15 jaar	SCS (n=150, waarvan er uiteindelijk 56 hebben deelgenomen aan het interview, de rest was overleden (n=46, geëxplanteerd (n=46), wilde niet deelnemen (n=4) of was minder dan 6 maanden geleden geïmplanteerd n=3)	Gemiddelde pijnreductie van 70-80%. Acht patiënten scoorden hoger, 44 patiënten lager en bij vier patiënten was er geen verandering op de pain intensity scale (PIN).	-	Overleden (niet door SCS) (n=46): Explantatieredenen: Verschuiving (n=10), neurologische symptomen (n=5), ongemak aan rug/hoofd (n=5), geen effect (n=9), verwarring, geen afname opioïdegebruik (n=5), andere behandeling (n=9), infectie (n=3)	
Andrell 2010, case serie	Patiënten met refractaire Angina Pectoris die tussen juni 2003 en juni 2005 verwezen werden naar 1 van 10 Europese centra voor SCS	12 maanden	SCS, (n=121, patiënten konden intensiteit zelf instellen, hz niet vermeld)	-	Vermindering van het aantal aanvallen per week van >7 tot 3-7, vermindering van nitraatgebruik van >7 tot 3-7 per week. 14% van de patiënten rapporteerden 0 aanvallen per week en 21% gebruikt geen nitraten meer	Overleden (n=7), door hartziekten (n=5) of niet door hartziekten (n=1) of een combinatie (n=1) Myocardinfarct (n=9), PCI (n=4), EECF (n=1). Bij 3 patiënten is het implantaat geëxplanteerd.	Gesponsord door Medtronic
Augustinsson 1995, case serie	Patiënten met Angina Pectoris die niet in aanmerking kwamen voor een openhartoperatie. Inclusiecriteria waren: verhoogd operatierisico en naar verwachting weinig baat van een bypass operatie.	?	SCS (n=250, Hz niet vermeld) Geen proefperiode vermeld	-	-	Verschuiving of breuk elektrodes (n=9) en infectie (n=1)	

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek,	Inclusiecriteria	Follow-up	Interventie en vergelijkende behandeling	Pijn	Angina pectoris aanvalsfrequentie	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Diedrichs 2005, case serie	Patiënten met refractaire Angina Pectoris CCS klasse 3/4 ondanks optimale medische behandeling, die niet in aanmerking komen voor revascularisatie.	12 maanden	SCS (n=31). Hz niet vermeld. Patiënt kon stimulatie zelf aanpassen Proefperiode 3-4 dagen	11 van de 12 patiënten die morfine kregen hadden dat na implantatie niet meer nodig	Angina frequentiescore (SAQ) verbeterde van 26 tot 54	Verschuiving van de electrodes (n=4). Geen infecties of verwondingen.	
Fumero 2007, case serie	Patiënten met refractaire Angina Pectoris die niet in aanmerking kwamen voor revascularisatie.	Gem 39 maanden	SCS (n=70). Hz niet vermeld. Patiënt kon zelf intensiteit instellen Proefperiode 4 weken	-	Reductie van wekelijkse angina aanvallen van 50% bij 62 patiënten. Van 12.6 (SD 9.3) tot 2.7 (SD 1.13) aanvallen per week	Verschuiving electrode (n=4), hematoom skin pocket (n=1), skin pocket infectie (n=3), infectie bij draad (n=1). Vervanging vanwege lege batterij (n=14), tweede vervanging (n=2)	Geen financiële vergoeding voor dit manuscript
Greco 1999, case serie	Patiënten met klasse 3/4 Angina Pectoris die niet medisch of chirurgisch te behandelen is.	2 jaar	SCS (n=23). 80Hz stimulatie	-	Van 9.2 (SD 2.4) naar 4.2 (SD 1.3) aanvallen per week	Hematoom skin pocket waarvoor heroperatie nodig was (n=1), electrode verschuiving (n=2) Vervanging lege batterij (n=3)	
Ten Vaarwerk 1999, case serie	Patiënten met refractaire Angina Pectoris die tussen 1987 en 1997 behandeld zijn met SCS	23 maanden	SCS (n=517). Hz niet vermeld, patiënten kunnen stimulatie instellen	-	-	Mycord infarct (n=57). Ziekenhuisopnames (n=213). Er waren 103 patiënten overleden.	Gesponsord door Medtronic

Bijlage 4 - Kwaliteitsbeoordeling geïncludeerde studies

RCT met de 'Cochrane Risk of Bias tool'

	Hautvast 1998	Zipes 2012	De Jongste 1994	Lanza 2011	Eldabe 2017	SpiRit trial	ESBY trial
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja (methode niet beschreven)	Ja (1:1, methode niet beschreven)	Randomisatie onvoldoende beschreven	Ja, (methode niet beschreven)	Ja	Ja	Ja, maar niet beschreven
2. Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Onduidelijk	Onduidelijk	Ja	Onduidelijk	Ja	Ja	Niet beschreven
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee	Alleen patiënten	Nee	Alleen patiënten	Nee	Nee (niet mogelijk)	Nee
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee	Ja	Nee	Ja	Deels	Nee	Nee
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar? Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?	Nee, in controle groep meer totale myocardinfarcten en minder total coronaire arthroplastieken	Nee, heart failure, diabetes, bradyarrhythmia en Percutaneous coronary intervention kwamen meer voor in de controlegroep	Ja	? Ja, maar grotere tendens voor hogere angina aanvallen in de PS groep (klassieke SCS	Ja	Ja	Ja, met uitzondering van nierziekte en roken
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja*

	Hautvast 1998	Zipes 2012	De Jongste 1994	Lanza 2011	Eldabe 2017	SpiRit trial	ESBY trial
volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?							
7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?	Niet vermeld of ITT is uitgevoerd	Ja, ITT analyse	Niet vermeld of ITT is uitgevoerd	Ja? NS en SS groep samengevoegd	Ja, ITT analyse	Ja, ITT	Ja, ITT analyse
8 Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
9. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	?	Ja	?	?	Ja	Ja	Ja
10. Is ongewenste invloed van sponsoren voldoende uitgesloten?	Studie gesponsord door de Nederlandse Hartstichting	Nee, studie gesponsord door Medtronic; drie auteurs zijn consultant of medewerker Medtronic of betaald door Medtronic voor consultatie en onderwijs.	Studie gesponsord door de Nederlandse Hartstichting	Studie gesponsord door Medtronic; de auteurs verklaren dat de analyses onafhankelijk geanalyseerd en bediscussieerd zijn door de onderzoekers.	Ja	Ja, studie gesponsord door Medtronic. Medtronic was niet betrokken bij het design, de data verzameling of interpretatie.	Ja

*Data were obtained, on average, 46 days before and 6 months after the intervention. Later, a third follow-up measurement was performed, at median 58 months (4-8 years) after the intervention. One hundred-and-one questionnaires were evaluable at baseline, 90 at the second assessment and 70 at the third assessment. The reasons for missing values are death (n=29), neurological deficit (n=3; dementia, cerebrovascular sequelae, severe Parkinson's disease), and withdrawn patient consent to follow-up (n=2).

Case series Angina Pectoris							
Antwoorδοpties: ja/nee/niet duidelijk/niet van toepassing	Andersen 2006	Andrell 2010	Augustinsson 1995	Diedrichs 2005	Fumero 2007	Greco 1999	Ten Vaarwerk 1999
Ziektebeeld/Patiënten	Angina Pectoris	Angina Pectoris	Angina Pectoris	Angina Pectoris	Angina Pectoris	Angina Pectoris	Angina Pectoris
Interventie	SCS	SCS	SCS	SCS	SCS	SCS	SCS
1. Waren er duidelijke criteria voor inclusie in de 'case series'?	Nee	Ja	Nee	Ja	Nee	Ja	Nee
2. Werd van alle deelnemers die in de 'case series' waren geïnccludeerd de conditie op een gestandaardiseerde, betrouwbare wijze gemeten?	Onduidelijk	Ja	Onduidelijk	Ja	Onduidelijk	Ja	Onduidelijk
3. Werden voor het bepalen van de conditie van alle deelnemers die in de 'case series' waren geïnccludeerd valide werkwijzen gebruikt?	Onduidelijk	Ja	Onduidelijk	Ja	Onduidelijk	Ja	Onduidelijk
4. Kende de 'case series' opeenvolgende inclusie van deelnemers?	Onduidelijk	Ja	Onduidelijk	Onduidelijk	Onduidelijk	Onduidelijk	Nee
5. Kende de 'case series' volledige inclusie van deelnemers?	Onduidelijk	Ja	Onduidelijk	Onduidelijk	Onduidelijk	Onduidelijk	Nee
6. Werden de demografische gegevens van de deelnemers aan het onderzoek duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja
7. Werd de klinische informatie van de deelnemers duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja
8. Werden de uitkomsten of de follow-up-resultaten van de gevallen (deelnemers) duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja
9. Werd de demografische informatie van de gegevens leverende instelling(en)/kliniek(en) duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee
10. Was het gebruikte type statistische analyse geëigend?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Opmerkingen	Sponsoring niet vermeld	Gesponsord door Medtronic	Sponsoring niet vermeld	Sponsoring niet vermeld	Geen financiële vergoeding voor dit manuscript	Sponsoring niet vermeld	Gesponsord door Medtronic

Kwaliteitssysteem neuromodulatie bij chronische pijn: plan van aanpak *Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie*

Inhoud

1. Inleiding.....	2
2. Organisatie en verantwoordelijkheden.....	2
3. Kwaliteitssysteem neuromodulatie volgens PDCA-cyclus.....	3
3a Plan.....	4
3b. Do.....	5
3c. Check.....	5
3d. Act.....	8
4. Verantwoorden	8
5. Samenvatting acties.....	9

Bijlage I	Volumenormen Invasieve Pijngeneeskunde
Bijlage II	NVA Beroepsnormen pijngeneeskunde
Bijlage III	Notitie registratie voor anesthesioloog-pijnspecialisten en instellingen voor pijngeneeskunde

1. Inleiding

Zorginstituut Nederland herbeoordeelt in zijn functie van pakketbeheerder de interventie neuromodulatie ter behandeling van patiënten met chronische pijn. In de gesprekken tussen Zorginstituut Nederland en de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) is naar voren gekomen dat het in het kader van de herbeoordeling van belang is dat er een kwaliteitssysteem rondom neuromodulatie bij chronische pijn bestaat. Daarbij heeft het Zorginstituut aangegeven dat uitsluitel moet komen over de vraag bij welke organisatie het kwaliteitssysteem neuromodulatie is ondergebracht en hoe op korte termijn invulling wordt gegeven aan de twee doelstellingen van het kwaliteitssysteem: de kwaliteitseisen voor centra die neuromodulatie toepassen en de afspraken met de behandelcentra over continue evaluatie en kwaliteitsborging/verbetering met behulp van landelijke registratie van behandeluitkomsten.

De NVA heeft aangegeven het initiatief te nemen om tot een duidelijk kwaliteitssysteem te komen en als aanspreekpunt te fungeren. Dit omdat het momenteel ontbreekt aan inzicht in (ongewenste) praktijkvariatie en uitkomsten. Om dit te realiseren is het essentieel dat verantwoordelijkheden duidelijk belegd zijn en dat bijbehorende kwaliteitseisen zijn geautoriseerd door betrokken beroepsgroepen. Hierin zullen eerdere inspanningen van de Stichting Landelijke Kwaliteitssysteem Neuromodulatie (SLKN)¹ en Vereniging voor Neuromodulatie Nederland (VvNN) zoveel mogelijk worden meegenomen.

2. Organisatie en verantwoordelijkheden

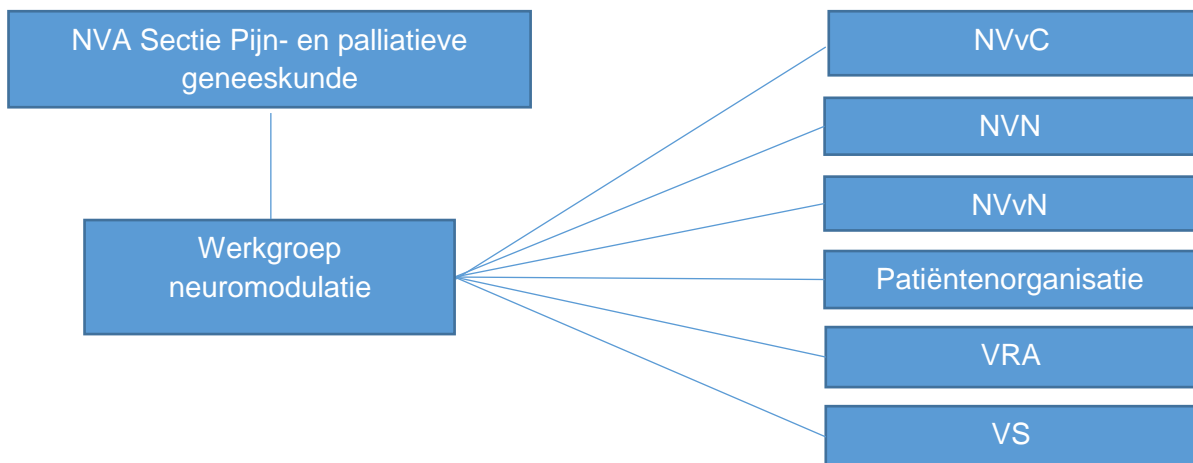
Onder een kwaliteitssysteem verstaan wij een geheel van afspraken dat er voor zorgt dat de behandelingen van patiënten met chronische pijn door middel van neuromodulatie voldoen aan gestelde eisen. Onderdeel hiervan zijn duidelijke verantwoordelijkheden, een helder kwaliteitsbeleid en instrumenten voor handhaving.

De sectie pijn- en palliatieve geneeskunde van de NVA richt een werkgroep neuromodulatie in **[ACTIE 1]**. Hierin hebben naast gemandateerde leden van de NVA ook gemandateerde leden van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVvC), Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN), Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), Vereniging voor Revalidatieartsen (VRA), Verpleegkundig Specialisten (VS) en een patiëntvertegenwoordiger zitting. Dit waarborgt dat alle specialismen die neuromodulatie toepassen, vertegenwoordigd zijn en dat hun beroepsgroep gerepresenteerd wordt. Tegelijkertijd biedt het duidelijkheid over regiehouderschap en verantwoordelijkheden. Dit is dan ook essentieel anders dan in het verleden waar zowel een vereniging als een stichting een voortrekkersrol hadden, waar verantwoordelijkheden tussen vereniging, stichting en wetenschappelijke verenigingen onduidelijk waren en daarmee het kwaliteitssysteem onvoldoende. Dat maakt e.e.a. zeer kwetsbaar. Er is één aanspreekpunt, waarin alle betrokken verenigingen vertegenwoordigd zijn.

¹ SLKN 2017. *Kwaliteitsindicatoren Refractaire Angina Pectoris*; SLKN 2015. *Kwaliteitsindicatoren Diabetische Neurophatische pijn.*; iBMG 2003. *Landelijke kwaliteitssystemen ter borging van de toepassing van dure medisch-specialistische technologieën: de bredere implicaties van de Studie Neuromodulatie.*; iBMG 2002/2003. *Eindrapportage Studie Neuromodulatie 1999-2001.*



Figuur 1 Samenstelling werkgroep neuromodulatie

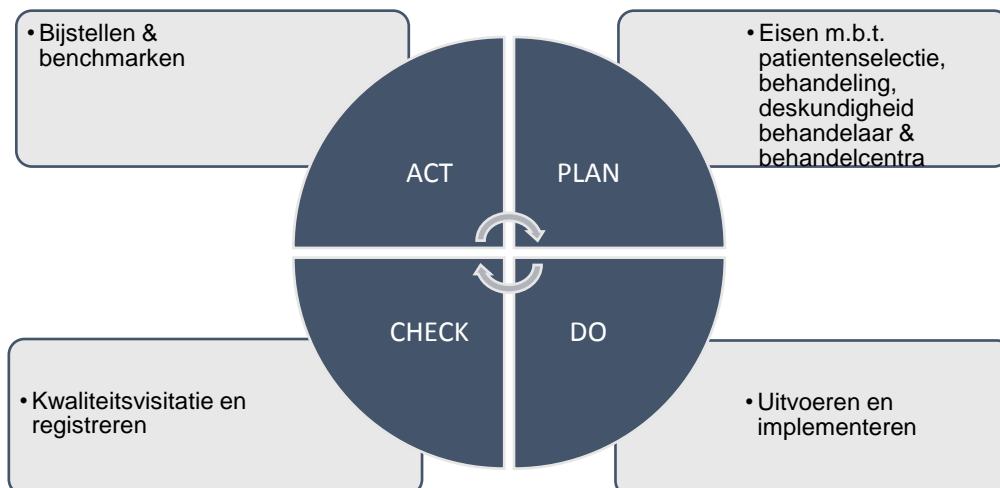


3. Kwaliteitssysteem neuromodulatie volgens PDCA-cyclus

Onder neuromodulatie wordt verstaan: de verandering van zenuwactiviteit door het toedienen van elektrische stimulatie of chemische middelen aan specifieke delen van het lichaam. Bij een deel van de pijndiagnoses kan neuromodulatie onderdeel zijn van het behandelingspectrum.

Inhoudelijk is neuromodulatie een ingrijpende behandeling welke specifieke kwaliteitseisen vereist. Tegelijkertijd is het organisatorisch en logistiek, rekening houdend met administratieve lasten, onwenselijk om voor één behandeling een aparte structuur op te tuigen, dus wordt gebruik gemaakt van de bestaande infrastructuur om de kwaliteit van de pijngeneeskunde in Nederland te borgen en verbeteren. Met het kwaliteitssysteem wordt beoogd te meten, te reflecteren en te leren, zodat continue kwaliteitsverbetering gestimuleerd wordt. Daarom is het kwaliteitssysteem opgezet aan de hand van de PDCA-cyclus:

Figuur 2 Kwaliteitssysteem aan de hand van PDCA cyclus



3a Plan

Huidige stand van zaken	<ul style="list-style-type: none">- Er zijn een aantal richtlijnen van wetenschappelijke verenigingen waar neuromodulatie onderdeel van is.- De SLKN heeft kwaliteitsindicatoren voor Refractaire Angina Pectoris en Diabetische Neuropathische pijn (behandeling met Spinal Cord Stimulation)- De VvNN heeft een richtlijn neuromodulatie ter behandeling van pijn en spasticiteit en een Promise database. <p>Twee laatstgenoemde kwaliteitseisen zijn niet geautoriseerd door betrokken wetenschappelijke verenigingen, wat tot gevolg heeft dat voor de zorgverleners onduidelijk is:</p> <ul style="list-style-type: none">- Wat de status is van deze documenten.- Hier niet op wordt getoetst in visitatie noch in de registratie
Doel	Er zijn specifieke eisen voor neuromodulatie met betrekking tot patiëntselectie, behandeling, behandelaar en behandelcentrum. Deze zijn erkend door de wetenschappelijke verenigingen en daarmee onderdeel van het kwaliteitssysteem.

De kwaliteitsdocumenten van de NVA, veelal opgesteld samen met andere wetenschappelijke verenigingen, stellen eisen aan patiëntselectie, behandeling en behandelcentra.

Eisen aan patiëntselectie en behandeling m.b.t. neuromodulatie

Deze eisen omvatten:

- *Indicatiecriteria*: de indicaties zijn beperkt tot de in de richtlijnen opgenomen indicaties. Het betreft de richtlijnen:
 - o Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding: inmiddels heeft een revisie plaatsgevonden van de praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding uit 2009. Het concept van deze revisie is gereed en ligt op dit moment ter becommentariëring voor bij relevante verenigingen en stakeholders.
 - o Richtlijn Complex Regionaal Pijn Syndroom
 - o Richtlijn Behandeling van cerebrale en/of spinale spasticiteit bij volwassenen
 - o Richtlijn Wervelkolomgerelateerde pijnklachten van de lage rug

Idealiter, maar niet noodzakelijkerwijs, komen de in de richtlijnen vermelde indicaties overeen met de te vergoeden indicaties.

- *Beschrijving van geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen (proefbehandeling, implantatie, nazorg en controle)*: specifiek voor neuromodulatie worden extra eisen gesteld ten aanzien de verschillende fasen van behandeling. Het document 'Richtlijn neuromodulatie ter behandeling van pijn en spasticiteit' en het kwaliteitssysteem van de SLKN geven een beschrijving van deze eisen. Om te zorgen voor één gedragen document zal de werkgroep neuromodulatie een nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen opstellen, bestaande uit een algemeen deel en een diagnose specifiek deel, en deze ter autorisatie voorleggen aan de relevante wetenschappelijke verenigingen **[ACTIE 2]**. Onderdeel hiervan is een uitwerking van de aspecten: 'Voorgaande behandelingen' en 'optimale samenstelling team' en 'nazorg'.

Eisen aan behandelaar

- Per 1 april 2019 wordt het nieuwe opleidingscurriculum anesthesiologie ingevoerd. Pijngeneeskunde is één van de drie uitstroomprofielen. Het opleidingscurriculum is gebaseerd op Entrusted Professional Activities (EPA's), waarbij de EPA's pijngeneeskunde in de laatste twee jaar van de vijfjarige opleiding worden gevolgd. Deze twee jaar bestaat de opleiding uit 50% anesthesie en 50% pijngeneeskunde. Neuromodulatie maakt geen

onderdeel uit van de opleiding, immers, niet alle pijnspecialisten hoeven hierin opgeleid te worden. Tegelijkertijd moet wel worden geborgd dat anesthesioloog-pijnspecialisten die neuromodulatie uitvoeren, voldoende bekwaam zijn. Na de opleiding dient dan ook de EPA neuromodulatie te worden behaald. Hiertoe dient een EPA neuromodulatie ontwikkeld te worden die ook door andere specialismen dan anesthesiologie gevolgd kan worden **[ACTIE 3]**.

Eisen aan behandelcentra

Met behandelcentrum wordt bedoeld de organisatorische setting waarin de behandeling plaatsvindt. De vereisten om neuromodulatie te mogen toepassen als behandelcentrum moeten worden geüpdatet en uitgebreid **[ACTIE 4]**. In het document 'Richtlijn neuromodulatie ter behandeling van pijn en spasticiteit' zijn eisen opgenomen over het organisatorisch verband waarin neuromodulatie moet worden toegepast. De werkgroep neuromodulatie zal deze reviseren en zorgen voor autorisatie door de betrokken relevante wetenschappelijke verenigingen. Onderdeel van de revisie is tevens het overwegen van verdere concentratie ter verbetering van de kwaliteit van zorg. De vereisten zullen worden gecheckt in de registratie pijncentra en de kwaliteitsvisite, waarmee een certificering voor neuromodulatiecentra ontstaat.

Tevens moeten behandelcentra voldoen aan de volgende eisen die gelden voor alle pijncentra:

- Minimum aantal implantaties: dit is omschreven in de volumenormen die door de NVA zijn opgesteld. Een minimum van 20 implantaties per jaar (20 unieke, nieuwe patiënten per jaar) is vereist per behandelcentrum. Onder een implantatie kan worden verstaan: proefplaatsing, definitieve plaatsing en revisie spinal cord stimulatie. In Bijlage I.
- Deelname aan de kwaliteitsvisite van de NVA
- Beroepsnormen pijngeneeskunde (bijlage II)
- Deelname aan de kwaliteitsregistratie van de NVA
- Registratie-eisen pijncentra (zie bijlage III voor huidige eisen).

De NVA registreert en erkent pijncentra en pijnspecialisten mits deze aan de eisen voldoen. Voor [patiënten](#) is zichtbaar in welke pijncentra met erkenning zij terecht kunnen, en zorgverzekeraars kunnen de registratie hanteren als inkoopcriterium. Momenteel staat registratie enkel open voor anesthesiologen. Per 1 april 2019 kunnen ook niet-anesthesiologen geregistreerd worden als pijnspecialist. Daarnaast worden in de revisie van de eisen voor pijncentra consequenties opgenomen van negatieve bevindingen in de kwaliteitsvisite, wordt deelname aan de kwaliteitsregistratie verplicht en worden de volumenormen toegevoegd **[ACTIE 5]**.

3b. Do

Dit betreft de lokale uitvoering die in de volgende fase wordt geëvalueerd en gehandhaafd.

3c. Check

Huidige stand van zaken	Het ontbreekt de VvNN en SLKN aan kwaliteitsvisites en/of andere middelen om te toetsen of in praktijk wordt voldaan aan de kwaliteitseisen. De kwaliteitsvisites en registraties van de wetenschappelijke verenigingen toetsen enkel op kwaliteitseisen die door de verenigingen geautoriseerd zijn. Gevolg is dat de handhaving m.b.t. kwaliteitseisen neuromodulatie te beperkt is.
	Bestaande kwaliteitsregistratie via ProMise is te beperkt qua indicatoren, heeft hoge administratielast en naar schatting is er zo'n 20-25% onderregistratie.
Doelen	De kwaliteitsvisite van de NVA toetst specifiek op kwaliteitseisen neuromodulatie en geldt voor alle centra waar neuromodulatie bij chronische

	pijn wordt toegepast. De kwaliteitsvisitatie kan bij onvoldoende resultaat gevolgen hebben.
	Bij de erkenning voor pijncentra wordt specifiek getoetst op kwaliteitseisen neuromodulatie. Wanneer niet aan de eisen wordt voldaan wordt de erkenning ingetrokken.
	Er is een kwaliteitsregistratie ontwikkeld die inzicht geeft in praktijkvariatie, in textbookoutcome en PROMS. Jaarlijks wordt hierover gerapporteerd. Deelname aan deze kwaliteitsregistratie is verplicht voor de erkenning als pijncentrum.

- a. Kwaliteitsvisitatie NVA: deze intercollegiale toetsing is gericht op het ondersteunen en stimuleren van het kwaliteitsbeleid van de vakgroep/maatschap. De basis van de kwaliteitsvisitatie wordt gevormd door de beroepsnormen van de NVA, waaronder de beroepsnormen pijngeneeskunde. Wanneer centra neuromodulatie toepassen wordt getoetst of de praktijkvoering conform kwaliteitseisen plaatsvindt. Zo niet, heeft dit in het visitatierapport de volgende consequenties:
- Aanbevelingen, indien de efficiency of kwaliteit van zorg verbeterd kan worden, maar de huidige situatie nog wel als acceptabel kan worden aangemerkt binnen de geldende kwaliteitsnormen. Aanbevelingen moeten in principe binnen vijf jaar opgevolgd worden.
 - Zwaarwegende adviezen, indien er situaties binnen het primaire zorgproces worden geconstateerd die niet in overeenstemming zijn met de binnen de beroepsgroep geldende kwaliteitsnormen of buiten de criteria vallen zoals gesteld door ter zake kundige organen en in de naaste toekomst zouden moeten worden verbeterd. Zwaarwegende adviezen moeten zo spoedig mogelijk, doch uiterlijk binnen twee jaar, opgevolgd worden.
 - Voorwaarden, indien tijdens de visitatie een tekortkoming is vastgesteld van medische of organisatorische aard binnen de vakgroep/ maatschap of het ziekenhuis, waardoor een directe bedreiging bestaat voor de veiligheid en kwaliteit van de patiëntenzorg. Aan een voorwaarde moet zo spoedig mogelijk, doch uiterlijk binnen zes maanden na de visitatie, zijn voldaan.

De conclusies en de geformuleerde aanbevelingen, adviezen en voorwaarden van de visitatie worden naast de vakgroepen en maatschappen anesthesiologie ook aan de Raad van Bestuur en het stafbestuur van de zorginstelling gestuurd. De maatschap/ vakgroep dient binnen de gestelde termijn, doch uiterlijk binnen 6 maanden na de ontvangst van het definitieve visitatierapport, een plan van aanpak in te dienen bij de NVA. Het plan van aanpak vermeldt op welke wijze en binnen welke termijn de aanbevelingen en adviezen uit het visitatierapport in de praktijk zullen worden opgevolgd respectievelijk aan de voorwaarden zal zijn voldaan. Ook afspraken daaromtrent met de Raad van Bestuur en Stafbestuur zijn in het plan van aanpak opgenomen. Vervolgens wordt middels voortgangsrapportages en waar nodig hervisitatie gemonitord of de aanbevelingen, adviezen en voorwaarden zijn opgevolgd. Indien de NVA naar aanleiding van de hervisitatie en de betreffende voortgangsrapportage van mening is dat onvoldoende gehoor is gegeven aan voorwaarden en zwaarwegende adviezen en de kwaliteit van zorgverlening ernstig tekortschiet of wordt bedreigd kan de NVA besluiten, een melding te doen bij de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. Ook kan de registratie als pijncentrum worden ingetrokken.

In principe visiteert de NVA enkel vakgroepen en maatschappen anesthesiologie. Gezien de pijngeneeskunde een multidisciplinair vakgebied is, zijn recent afspraken gemaakt met de NVN om ook neuroloog-pijnspecialisten deel te laten nemen aan de kwaliteitsvisitatie.

De sectie zal verkennen of hierover of met andere relevante wetenschappelijke verenigingen vergelijkbare afspraken gemaakt kunnen worden **[ACTIE 6]**. Gezien wetenschappelijke verenigingen een soortgelijke systematiek volgen moet dat geen probleem vormen.

b. Registratie pijncentra:

Voor alle pijncentra geldt dat voldaan moet worden aan een aantal vereisten (bijlage III) om erkend te worden als pijncentrum. Bij eerste aanvraag worden de normen getoetst en eenmaal per vijf jaar vindt een nieuwe toetsing plaats bij de herregistratie. Tussentijds wordt getoetst door middel van kwaliteitsvisitatie. Wanneer de kwaliteitsvisitatie (gedeeltelijk) onvoldoende is, kan de registratie als pijncentrum worden ingetrokken. Deze erkenning is zeer relevant voor patiënten, omdat hiermee voor hen transparant wordt in welke pijncentra zij zich het beste kunnen laten behandelen. Tevens biedt het zorgverzekeraars een criterium voor zorginkoop.

c. Kwaliteitsregistratie:

De NVA is gestart met een traject om inzicht te krijgen in praktijkvariatie, value based healthcare en PROMS voor de gehele pijngeneeskunde (incl. neuromodulatie). Wat betreft neuromodulatie gaat het primair om de klassieke dorsal column - en DRG stimulatie (SCS). In een volgende fase worden ook ITDD en ITB pompen aangesloten. Deelname aan deze kwaliteitsregistratie wordt vanaf 2020 verplicht voor NVA erkende pijncentra.

De NVA zal jaarlijks een landelijke geanonimiseerde benchmark rapportage publiceren **[ACTIE 7]**. Deze hoofddata zijn geanonimiseerd; ieder pijncentrum ontvangt de eigen benchmark en Eventueel kunnen externe partijen bij individuele pijncentrum navraag doen naar inzicht in deze benchmark.

De kwaliteitsregistratie bestaat uit de volgende drie onderdelen:

I. Inzicht in praktijkvariatie

Om pijncentra inzicht te geven op de variatie in de geleverde zorg rondom behandelingen Pijngeneeskunde en onnodige praktijkvariatie te kunnen reduceren, krijgen vakgroepen een overzicht van de lokale variatie gespiegeld aan de landelijke benchmark. Het gaat hierbij om enerzijds ingrepen per diagnose en anderzijds de geregistreerde diagnose per ingreep. Structurele en periodieke analyse (twee maal per jaar) zijn nodig om de voortgang van mogelijke aanpassingen in lokaal beleid te monitoren en ongewenste praktijkvariatie te kunnen terugdringen.

II. Inzicht in value based health care neuromodulatie

Voor de VBHC registratie Neuromodulatie kan op basis van de DBC productiecijfers voor patiënten die een neuromodulatie ingreep hebben ondergaan, worden vastgesteld of zij zijn behandeld volgens optimaal hospitalisatie-pad: Textbook Outcome (TO). Hier maken deel van uit: indicaties, aantallen, proef, gebruikt materiaal, all-in one, revisies, batterijvervangingen, adverse events, systemen verwijderd en patiëntkenmerken. Door het gebruik van DBC productiecijfers kunnen we op dezelfde manier ook de kosten van de behandeling, TO en non-TO, in beeld brengen. Vakgroepen Pijngeneeskunde die Neuromodulatie aanbieden krijgen inzicht in de lokale Textbook Outcome Neuromodulatie resultaten. Dit inzicht bestaat uit de volgende onderdelen:

1. Inzicht in lokale productie trend Neuromodulatie – in relatie tot volumenorm
2. Inzicht in patiëntkarakteristieken – gespiegeld aan de benchmark, inclusief Leeftijd Geslacht Comorbiditeiten
3. Textbook Outcome en complicatie-score per indicator per patiënt – gespiegeld aan de benchmark (P25, P50, P75)
4. Textbook Outcome per vakgroep – gespiegeld aan de benchmark (P25, P50, P75)

III. PROMS

Voor de pijngeneeskunde in de breedste zin van het woord zijn PROMS data onontbeerlijk. Er is een wetenschappelijk gevalideerde dataset ontwikkeld welke een basis biedt om PROMS te verzamelen. Hierin is aandacht voor onder meer met aandacht voor outcome parameters pijn, functionaliteit en kwaliteit van leven. Alle pijncentra zijn hierover geïnformeerd. Enkele centra zijn reeds gestart met de registratie. Na 1 jaar zal de dataset, mede aan de hand van de respons, worden geëvalueerd. De eerste stap is dat pijncentra PROMS data gaan verzamelen om vervolgens uitkomsten te kunnen vergelijken en ten slotte een koppeling te maken met de data uit de praktijkvariatie.

Daarnaast is een retrospectieve analyse op basis van benchmark DBC/ZIS productcijfers aangeleverd over de periode 2016-2018 om landelijk beeld te krijgen van de ontwikkelingen rondom Neuromodulatie. Deze analyse is inclusief indicatoren en dwarsdoorsnedes zoals volume per centra, diagnose en patiëntkenmerken, ligduur en heringreep < 30 dagen.

3d. Act

Benchmarking tussen specialisten en instellingen maakt bijstellen op lokaal niveau mogelijk, evenals landelijk handhaven waar niet aan de minimumnorm wordt voldaan. Op middellange termijn kunnen op basis van de uitkomsten van de verschillende evaluatie-instrumenten de kwaliteitsdocumenten waar nodig worden bijgesteld en wordt door middel van kwaliteitsregistratie gewerkt aan het verkrijgen van verdere evidence. Nieuwe evidence kan relatief snel worden ingepast in de nieuwe richtlijnen anesthesiologische pijngeneeskunde.

4. Verantwoorden

Huidige stand van zaken	Het ontbreekt aan een jaarlijkse openbare rapportage over Promise.
	De centra hebben beperkt inzicht in de eigen Promise data en benchmark.
Doelen	De NVA zorgt voor een jaarlijkse openbare rapportage over de kwaliteitsregistratie.
	De centra beschikken over een eigen dashboard dat specifiek inzicht geven in de eigen data ten opzichte van de benchmark, zowel op ziekenhuisniveau als patiëntniveau.

Middels de kwaliteitsregistraties beschikt de NVA over de benchmark gegevens, praktijkvariatie binnen de pijngeneeskunde en specifiek voor neuromodulatie over de Textbook Outcome score en scores per indicator (indien vrijwillig gedeeld). Daarnaast worden voor neuromodulatie ook spreiding in de benchmark van een klinische registratie Neuromodulatie, op basis van DBC productcijfers (bestaande uit zorgactiviteiten, DBC-DOT zorgproducten en DBC-diagnosecodes) opgeleverd.

Deze benchmark rapportage zal de NVA jaarlijks delen met relevante stakeholders. Alle deelnemende centra ontvangen van de NVA en Value2health een persoonlijke rapportage. Deze kan door stakeholders als de IGJ en zorgverzekeraars bij de desbetreffende centra worden opgevraagd.

Door de inrichting van de kwaliteitsregistratie en de verantwoording hiervan, ontstaat een adequate patiëntenregistratie waarin uitkomsten en complicaties worden vastgelegd en geëvalueerd.

5. *Samenvatting acties*

Actie	Termijn
1. Werkgroep inrichten	April 2019
2. Nieuwe beschrijving van de geprotocolleerde behandeling in verschillende fasen opstellen	December 2019
3. EPA neuromodulatie	December 2019
4. Opstellen eisen behandelcentra voor toepassen neuromodulatie, waaronder overwegen verdere concentratie	December 2019
5. Nieuwe registratie eisen pijnspecialisten en pijncentra	April 2019
6. Afspraken kwaliteitsvisitatie met andere relevante wetenschappelijke verenigingen	December 2019
7. NVA/Value2Health kwaliteitsregistratie inrichten en zorgdragen voor jaarlijkse rapportage	Periodiek, eerste rapportage tweede halfjaar 2019

Bijlage I Volumennormen Invasieve Pijngeneeskunde

Inleiding

De Sectie Pijn- en Palliatieve geneeskunde van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) heeft sinds jaren een actief kwaliteitsbeleid. De sectie heeft onder meer kwalitatieve normen voor pijncentra en pijnspecialisten en recentelijk een kwaliteitsregistratie opgericht. Om de kwaliteit nog verder te verbeteren wordt er gewerkt aan volumennormen. Een complexe verrichting slechts een paar keer per jaar uitvoeren, geeft een aanzienlijk risico op complicaties.

Wetenschappelijk onderzoek laat zien dat de kans dat hoogcomplexere behandelingen qua mortaliteit en morbiditeit succesvol zijn toeneemt naarmate specialisten en behandelteams meer ervaring hebben. Daarom wil de Sectie Pijn en Palliatieve Geneeskunde van de NVA vanaf 2018 volumennormen opstellen en invoeren voor hoogcomplexere interventionele pijnbehandelingen. Binnen andere wetenschappelijke verenigingen, zoals gynaecologie, urologie en chirurgie zijn deze bewegingen al langer gaande en hebben reeds geleid tot reductie van de sterfte- en complicatieaantallen (zie bronnen).

Doel

De kwaliteit en veiligheid van de hoog complexere pijngeneeskundige zorg verder verbeteren en hierin als professionals zelf de verantwoordelijkheid nemen.

De sectie wil patiënten de beste kans op succes en het laagste risico op schade geven.

Concentratie van zorg is nadrukkelijk geen doel op zich. Dit is enkel wenselijk wanneer dit de kwaliteit en veiligheid van zorg ten goede komt.

Zo is het voor sommige hoog complexere verrichtingen belangrijk dat de zorg dichtbij de patiënt kan worden geleverd. Uit oogpunt van kwaliteit, patiëntvriendelijkheid en -vertrouwen en om logistieke redenen is het te veroorloven, enkele hoogcomplexere (veelal oncologische) pijngeneeskundige behandelingen in normering naar beneden bij te stellen en te werken naar regionale afspraken tussen de betreffende pijncentra met als doel zorg dichtbij de patiënt, gerichte centralisatie, zie tabel op pagina 4 ** / ***.

Dit in tegenstelling tot de semi-electieve hoogcomplexere pijnbehandelingen, waarbij een norm van 20 per jaar per centrum en op termijn per pijnspecialist zal worden gehanteerd, zie tabel op pagina 4 *.

Hoogcomplexere behandelingen

Van de interventionele pijnbehandelingen zijn er een aantal hoogcomplex. Het betreft hier de behandelingen van chronische pijn bij clusterhoofdpijn, aangezichtspijn, failed neck surgery syndroom (FNSS), failed back surgery syndroom (FBSS), angina pectoris, peripheral vascular disease (PVD), complex regionaal pijnsyndroom (CRPS), bovenbuikspijn, perifere neuropathie, fantoompijn, diabetische neuropathie, plexusletsel, kanker en dwarsleesie/spasticiteit, namelijk:

1. Ganglion Gasseri blokkade (Sweet)
2. Ganglion Sphenopalatinum
3. Chordotomie
4. Epiduroscopie
5. Splanchnicus- en coeliacusblokkade
6. Proef en definitieve plaatsing en revisie in kader van neuromodulatie

Aantal vaststellen

De pijn geneeskundige literatuur biedt weinig aanknopingspunten. De IGZ geeft aan dat een aantal van twintig behandelingen per jaar per behandelteam in alle gevallen minimaal noodzakelijk is. Zij baseert dit op een algemene notitie, in 1961 gepubliceerd door de Boston Consulting Groep over de vliegtuigindustrie. Bij vermeerdering van het volume wordt de kans op complicaties kleiner, maar de vermeerderde opbrengst wordt steeds minder. Het afkappunt, daar waar de curve vlakker gaat open, is voor vrijwel alle ingrepen tussen de 20 en 30, dat wil zeggen 2 tot 3 per maand. Op dit moment is het weinige onderzoek dat er is, en ons eigen gezonde verstand, het beste dat we hebben. In principe wordt daarom uitgegaan van een minimale norm van 20 verrichtingen per centrum per jaar. In de toekomst zal bij het aanpassen en aanscherpen van de normen gebruik worden gemaakt van de ingestelde kwaliteits- en complicatieregistratie.

Voor sommige hoog complexe verrichtingen is het, uit oogpunt van kwaliteit, belangrijk dat de zorg dichtbij de patiënt kan worden geleverd. Hier wordt rekening mee gehouden in de normering. Voor de pijn geneeskundige zorg betreft dit met name de oncologische en palliatieve zorg, maar ook enkele ingrepen waarbij het maar de vraag is of verplaatsing van zorg tot verbetering leidt, zie pagina 4 **.

Consequenties

Pijn centra zullen keuzes moeten maken in het behandel aanbod. De minimumvolumina voor semi-electieve hoog complexe pijn behandelingen zullen gebruikt gaan worden voor het maken van regionale beleidsplannen over de concentratie van deze zorg. Dat houdt in dat er pijn centra zullen zijn die bepaalde hoog complexe pijn behandelingen uit het behandelarsenaal zullen moeten schrappen om aan de concentratie ervan tegemoet te komen. In mindere mate zal dit worden verwacht voor de acute oncologische hoog complexe pijn behandelingen. Hierbij zal de bereikbaarheid van zorg en dus het streven naar "Zorg Dichtbij" een belangrijke rol moeten spelen. Er wordt hier een belangrijk beroep gedaan op de flexibiliteit van en het vermogen tot samenwerking tussen de pijn centra binnen één regio.

Bij de keuze welk centrum welke zorg levert, is niet alleen een voldoende aantal patiënten een voorwaarde, maar moet een centrum ook kunnen waarmaken dat het een compleet diagnostisch en behandel pakket voor de patiënten in huis heeft. Daar horen kwaliteitsvoorwaarden bij die de Sectie Pijn en Palliatieve Geneeskunde, net als de volumennormen, zelf moet en zal vaststellen.

Implementatie

Om tot implementatie over te gaan valt nog een gefaseerd traject te overwegen waarbij tot 2020 voor bepaalde semi-electieve ingrepen een norm van 10 wordt gesteld, gevolgd door een periode tot 2022 van 15 en vervolgens vanaf 2025 een norm van 20 per jaar per centrum.

Nieuwe centra en/of nieuw behandel aanbod

Indien een centrum wil starten met hoog complexe verrichtingen waarvoor volumennormen gelden, zal het behandelteam, incl. anesthesioloog-pijnspecialist ervaring opdoen in een pijn centrum dat aan alle kwaliteitseisen voldoet. Het nieuw startende centrum heeft een implementatietermijn van één jaar, d.w.z. dat binnen één jaar de volumennorm gehaald dient te worden.

Bronnen

Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *NEJM* 2003; 349; 22: 2117-27.

Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. Hospital Volume and Surgical Mortality in the United States, *NEJM* 2002; 346: 1128-37.

Dudley RA, Johansen KL, Brand R, Rennie DJ, Milstein A. Selective referral to high-volume hospitals: estimating potentially avoidable deaths. *JAMA*. 2000; 283 (9): 1159-66.

Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med* 2002; 137: 511-20.

HENDERSON, BRUCE D., The Experience Curve

https://www.bcgperspectives.com/content/Classics/strategy_the_experience_curve/ BCJ 1968

Henderson, Bruce D. ["The Experience Curve – Reviewed II: History, 1973"](#). Retrieved 2013-04-04.

Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. *NEJM* 1979; 301 (25): 1364-9. 4.

Wright, T.P., "Factors Affecting the Cost of Airplanes", *Journal of Aeronautical Sciences*, 3(4) (1936): 122–128

De Sectie Pijn en Palliatieve Geneeskunde van de NVA vindt het van belang dat de normen die wij als beroepsgroep hebben opgesteld correct worden geïnterpreteerd door leden en zorgverzekeraars. Hiertoe heeft de Sectie een lijst van zorgactiviteiten opgesteld. Op deze lijst staat vermeld uit welke zorgactiviteiten de genormeerde behandelingen bestaan. Bij het opstellen van dit overzicht is volledigheid betracht. Desondanks kan niet worden uitgesloten dat er zorgactiviteiten ontbreken.

Zorgactiviteitcode	Verrichting	Norm
030421 030423 030558 030565	Behandeling ganglion Gasseri	10 [*] / ^{**}
030565 030569 030592	Behandeling ganglion Sphenopalatinum	20 [*]
030570	Percutane chordotomie	5 ^{*/**/**}
030575 030584	Epiduroscopie	20 [*]
030581	Splanchnicus- en coeliacusblokkade	5 ^{*/**}
039432 039435 190373 190374	Proefplaatsing, definitieve plaatsing en revisie spinal cord stimulatie	20 [*]
039438 039441 190312	Proefplaatsing, definitieve plaatsing en revisie intrathecale pomp	10 ^{*/**}

* : per jaar per centrum bij semi-electieve behandelingen (gefaseerd naar per individu)

** : bereikbaarheid van zorg heeft een prominentere rol waardoor lagere norm

*** : totale aantal is per definitie laag en lijkt reeds gecentraliseerd

" @ NVA BEROEPSNORMEN PIJNGENEESKUNDE

De beroepsnormen pijngeneeskunde worden uitgedrukt in een minimumnorm en een tweetal streefnormen. De systematiek van de kwaliteitsvisiting sluit hierbij aan:

1. **Minimumnorm** - Het inzicht, de maatregel of de interventie is ingevoerd en men werkt volgens afspraak
2. **Good practice** - Implementatie en resultaten worden geëvalueerd en leiden tot reflectie en verbetering
3. **Best practice** - De vakgroep draagt op dit vlak actief bij aan innovatie in en/of buiten het ziekenhuis

Palliatieve zorg alleen van toepassing in organisaties waar terminale zorg wordt verleend.

1. De pijnspecialisten zijn structureel betrokken bij de palliatieve zorg en zijn hiervoor 24-uur per dag benaderbaar.
2. Naast structurele betrokkenheid en 24-uurs benaderbaarheid bij de palliatieve zorg, participeren de pijnspecialisten en pijnconsulenten intra- en extramuraal in het palliatief MDO team.
3. De onderlinge gemaakte afspraken en samenwerking in het palliatief MDO team zijn onderdeel van een structureel overleg waar de pijnspecialisten onderdeel van uitmaken.

Time out procedure bij pijninterventie

1. Bij elke pijninterventie vindt een time out procedure plaats volgens een hiervoor opgesteld lokaal protocol.
2. De pijnspecialisten spelen een actieve rol bij de uitvoering en registratie van de time out procedures.
3. De time out-registratie is onderdeel van een kwaliteitscyclus.

Richtlijnen aandachtsgebied pijngeneeskunde

1. Er zijn lokale protocollen en werkinstructies, deze zijn gebaseerd op de door de NVA geautoriseerde richtlijnen die betrekking hebben op het aandachtsgebied pijngeneeskunde en het boek "Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding".
2. Er zijn lokale protocollen en werkinstructies, deze zijn gebaseerd op de door de NVA geautoriseerde richtlijnen die betrekking hebben op het aandachtsgebied pijngeneeskunde en het boek "Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding". Deze zijn volledig geïmplementeerd in het dagelijks proces.
3. De geïmplementeerde lokale protocollen en werkinstructies gebaseerd op de door de NVA geautoriseerde richtlijnen die betrekking hebben op het aandachtsgebied pijngeneeskunde evenals het boek "Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding" worden structureel geëvalueerd door de pijnspecialisten en op basis daarvan geactualiseerd.

Instrumentarium aandachtsgebied pijngeneeskunde

1. De beschikbare apparatuur voor invasieve technieken bestaat minimaal uit; radiolucente tafel en C-boog, RF generator, en bewakingsapparatuur.
2. Naast de beschikbaarheid van radiolucente tafel en C-boog, RF generator en bewakingsapparatuur voor invasieve technieken is ook echoapparatuur beschikbaar. Tevens bestaat voor alle apparatuur een contract voor onderhoud.
3. Naast de beschikbaarheid van radiolucente tafel en C-boog, RF generator en bewakingsapparatuur voor invasieve technieken is ook uit echoapparatuur beschikbaar. Tevens bestaat voor alle apparatuur een contract voor onderhoud. En de apparatuur is volledig beschikbaar tijdens alle pijnbehandelprogramma's.

Complicatieregistratie aandachtsgebied pijngeneeskunde

1. Complicaties worden geregistreerd, en minimaal 4 keer per jaar systematisch besproken.

2. Complicatieregistratie en –besprekingen (minimaal 4 keer per jaar) worden gebruikt om verbeteracties vast te stellen en wijzigingen in de praktijkvoering door te voeren.
3. Complicatieregistratie en –besprekingen (minimaal 4 keer per jaar) worden gebruikt om verbeteracties vast te stellen en wijzigingen in de praktijkvoering door te voeren. De besprekingen vinden plaats in multidisciplinair verband.

Documentatie richting verwijzers

1. Er is een gestructureerde berichtgeving naar de huisarts en zo nodig naar andere medebehandelaars.
2. De frequentie en manier van berichtgeving naar de huisarts en zo nodig andere medebehandelaars is vastgelegd en dit wordt nageleefd.
3. De afspraken m.b.t. berichtgeving worden geëvalueerd met verwijzers en zo nodig verbeterd.

Aandachtsgebieden binnen pijngeneeskunde

1. Er zijn afspraken welke procedures door welke pijnspecialisten worden uitgevoerd.
2. Er zijn afspraken welke procedures door welke pijnspecialisten worden uitgevoerd. Tevens wordt voorzien in opleiding van een nieuwe specialist voor betreffende procedures.
3. De afspraken m.b.t. aandachtsgebieden worden geëvalueerd en zo nodig worden verbeteracties doorgevoerd.

Samenwerking met extramurale partners

1. De pijnspecialisten participeren in een regionaalzorgnetwerk waarin de mogelijkheid bestaat tot overname van patiënten.
2. Werkafspraken tussen pijnspecialisten en het regionaalzorgnetwerk zijn vastgelegd en iedereen houdt zich hieraan.
3. Onderlinge afspraken en samenwerking tussen pijnspecialisten en het regionaalzorgnetwerk is onderdeel van structureel overleg waar de pijnspecialisten onderdeel van uitmaken.

Samenwerking binnen het pijnteam

1. Er vinden regelmatig besprekingen plaats met de gehele groep pijnspecialisten.
2. Besprekingen vinden regelmatig plaats met agenda (minimaal 8 keer per jaar). Besluiten die de hele groep pijnspecialisten aangaat, zijn een regulier onderdeel van deze besprekingen.
3. Naast regelmatige besprekingen met de gehele groep pijnspecialisten, vindt ook periodiek overleg plaats met alle geledingen binnen de instelling voor pijngeneeskunde.

Multidisciplinariteit

1. Er is minimaal maandelijks regulier overleg met meer dan één belendend specialisme tegelijkertijd.
2. Er is minimaal maandelijks regulier overleg met minimaal 3 belendende specialismen tegelijkertijd.
3. Er is minimaal maandelijks regulier overleg met minimaal 3 belendende specialismen tegelijkertijd waarna gezamenlijk met patiënt een behandelplan wordt vastgelegd.

Patiëntinformatie aandachtsgebied pijngeneeskunde

1. Patiëntmateriaal voor pijnbehandelingen is voldoende aanwezig, up-to-date (niet ouder dan 5 jaar) en opgesteld door de pijnspecialisten.
2. Patiëntmateriaal voor pijnbehandelingen wordt jaarlijks herzien.
3. Patiëntmateriaal voor pijnbehandelingen wordt jaarlijks herzien en begrijpelijkheid wordt bij patiënten gecheckt.

Wachttijden

1. Wacht- en doorlooptijden van de pijnpoli/pijnbehandeling worden geregistreerd. De resultaten zijn besproken en er zijn verbeteracties gepland.

2. Wacht- en doorlooptijden van de pijnpoli/pijnbehandeling worden geregistreerd en geanalyseerd. De resultaten zijn besproken en er zijn verbeteracties gepland. Hierbij is speciale aandacht voor oncologische- en spoedpatiëntenzorg.
3. De resultaten van registratie en analyse van wacht- en doorlooptijden van de pijnpoli/pijnbehandeling met aandacht voor oncologische- en spoedpatiëntenzorg worden structureel besproken om op basis daarvan verbeterplannen op te stellen.

Dedicated team bij pijninterventie

1. Er is een vast team aanwezig bij de pijnverrichtingen en alle teamleden zijn geschoold in assistentie bij pijnverrichtingen.
2. Er is een vast team aanwezig bij de pijnverrichtingen. Teamleden worden periodiek bijgeschoold en hebben pijn als aandachtsgebied.
3. Er is een vast team aanwezig bij de pijnverrichtingen. Teamleden worden periodiek bijgeschoold, hebben pijn als aandachtsgebied en zijn enkel werkzaam op de afdeling pijngeneeskunde.

Kwaliteitsregistratiesysteem¹

1. De vakgroep beschikt over een kwaliteitsregistratiesysteem en bespreekt de uitkomsten systematisch binnen de vakgroep.
2. De vakgroep heeft een kwaliteitsregistratiesysteem en gebruikt deze om verbeteracties vast te stellen en praktijkvoering te verbeteren.
3. De vakgroep heeft een kwaliteitsregistratiesysteem en gebruikt deze om verbeteracties vast te stellen en praktijkvoering te verbeteren. Besprekingen van uitkomsten worden in multidisciplinair verband besproken.

¹ Norm wordt pas geïmplementeerd op het moment dat de NVA kwaliteitsregistratie pijngeneeskunde gereed is en landelijk kan worden uitgerold.

Bijlage III - NOTITIE REGISTRATIE VOOR ANESTHESIOLOOG-PIJNSPECIALISTEN EN INSTELLINGEN VOOR PIJNGENEESKUNDE

ALGEMENE BEPALINGEN

Anesthesioloog	Medisch specialist die is ingeschreven in het door het CCMS ingesteld specialistenregister anesthesiologie
Instelling	Een organisatorisch verband (bijvoorbeeld een afdeling, eventueel bestaand uit meerdere locaties) dat strekt tot de verlening van zorg
Kwaliteitsvisitatie	Visitatie uitgevoerd door de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie van een individuele specialist of de afdeling waar deze werkzaam is ter bevordering van de kwaliteit van de zorg;
Opleider	Een door de MSRC voor de opleiding erkende medisch specialist onder wiens verantwoordelijkheid de gehele opleiding of een gedeelte van de opleiding tot medisch specialist plaatsvindt;
Patiëntgebonden pijngeneeskundige zorg	Onder patiëntgebonden pijngeneeskundige zorg wordt verstaan: klinische werkzaamheid, poliklinische werkzaamheid, consultatieve activiteiten, patiëntgebonden opleidingsactiviteiten en patiëntbesprekingen.
Portfolio	Een door de aanvrager bijgehouden verzameling van documenten waarin op systematische wijze de voortgang van kennis, vaardigheden en vaktechnische competenties van de aanvrager wordt gedocumenteerd;
Register	het register voor anesthesiologen met een bijzondere bekwaamheid en het register voor instellingen voor pijngeneeskunde van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (art. 5 Huishoudelijk Reglement NVA)
Registratiecommissie	De commissie die op grond van het Huishoudelijk Reglement van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie is belast met het beheer van het register voor anesthesiologen met een bijzondere bekwaamheid, het beheer van het register voor erkende centra met een specifiek aandachtsveld en het beoordelen van verzoeken tot (her)inschrijving in de registers van de specifieke aandachtsgebieden
Supervisor	Een door de NVA geregistreerd anesthesioloog-pijnspecialist die de zij-instromer begeleidt en toezicht uitoefent op zijn werkzaamheden.
Voor de pijngeneeskunde geaccrediteerde bij- en nascholing	Deskundigheid bevorderende activiteiten, die door of namens de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie voor de pijngeneeskunde zijn gewaardeerd, hetgeen tot uitdrukking wordt gebracht in het aantal toe te kennen accreditatie-uren;

NOMENCLATUUR

Geregistreerde individuen voeren de volgende naamgeving:

- 'Anesthesioloog-pijnspecialist'

Geregistreerde instellingen voeren de volgende naamgeving:

- 'Pijncentrum'

ANTEGRADE REGISTRATIE INDIVIDUELE SPECIALISTEN

A1 aanvraag registratie

1. De aanvrager is door de MSRC geregistreerd als anesthesioloog.
2. De anesthesioloog dient na voltooiing van de opleiding tot anesthesioloog-pijnspecialist digitaal een aanvraag in bij de registratiecommissie tot registratie in het register voor anesthesioloog-pijnspecialisten. Door indiening van de aanvraag verklaart hij dat hij de opleiding met goed gevolg heeft afgerond.
3. De aanvrager verschaft digitaal de gegevens en bescheiden die de registratiecommissie voor de beoordeling van de aanvraag nodig acht. De registratiecommissie dient in ieder geval de verklaring van de opleider over de voltooiing van de opleiding te ontvangen en een bewijs van inschrijving in het door het CCMS ingesteld specialistenregister anesthesiologie.
4. De opleiding, bedoeld in het tweede lid, omvat
 - a) Een afgeronde pijnstage van drie maanden bij fulltime invulling. Alle tijd die niet ingevuld wordt, bijvoorbeeld door participatie in diensten van de anesthesiologie of parttime doorlopen van de opleiding dienen ter verkrijging van de registratie gecompenseerd te worden in tijd door middel van een naar rato verlenging van de stageduur, en
 - b) Afgeronde verdiepingsstage van zes maanden bij fulltime invulling. Alle tijd die niet ingevuld wordt, bijvoorbeeld door participatie in diensten van de anesthesiologie of parttime doorlopen van de opleiding dienen ter verkrijging van de registratie gecompenseerd te worden in tijd door middel van een naar rato verlenging van de stageduur.
5. Indien de aanvraag bedoeld in het eerste lid, binnen drie maanden na voltooiing van de opleiding tot anesthesioloog bij de registratiecommissie wordt ingediend en de registratiecommissie oordeelt dat de aanvraag aan de vereisten voor registratie voldoet, vindt registratie plaats voor de duur van vijf jaar. De ingangsdatum van de registratie wordt gesteld op de dag van inschrijving in het door het CCMS ingesteld specialistenregister anesthesiologie
6. Indien de aanvraag bedoeld in het eerste lid, meer dan drie maanden tot vijf jaar na voltooiing van de opleiding tot anesthesioloog bij de registratiecommissie wordt ingediend, en de registratiecommissie oordeelt dat de aanvraag voor het overige aan de vereisten voor registratie voldoet, dan vindt registratie voor beperkte duur plaats (maximaal één jaar). De ingangsdatum van de registratie wordt gesteld op de datum waarop het verzoek compleet is.
7. De registratie, bedoeld in het vijfde en zesde lid, eindigt vijf jaar na voltooiing van de opleiding tot anesthesioloog.

REGISTRATIE ZIJ-INSTROMERS

B1 Aanvraag registratie voor zij-instromers

1. Indien de datum van eerste registratie van aanvrager in het door het CCMS ingestelde register anesthesiologie op de datum van aanvraag voor registratie tot anesthesioloog-pijnspecialist langer dan vijf jaren geleden is, bestaat de mogelijkheid tot zij-instroom.
2. De anesthesioloog dient na voltooiing van de opleiding tot anesthesioloog-pijnspecialist digitaal een aanvraag in bij de registratiecommissie tot registratie in het betreffende register van medisch specialisten. Door indiening van de aanvraag verklaart hij dat hij de opleiding met goed gevolg heeft afgerond.
3. De anesthesioloog verschaft digitaal de gegevens en bescheiden die de registratiecommissie voor de beoordeling van de aanvraag nodig acht. De registratiecommissie dient in ieder geval de verklaring van de supervisor als bedoeld in het vierde lid te ontvangen en een bewijs van inschrijving in het door het CCMS ingesteld specialistenregister anesthesiologie.
4. Uit een verklaring van de supervisor blijkt dat aanvrager:
 - a) Ten minste drie maanden fulltime - of qua tijdsbesteding equivalent hieraan – opleiding heeft gehad en voldoet aan de eindtermen en competenties zoals deze gelden voor de pijnstage voor alle anesthesiologen, vastgelegd in het Besluit anesthesiologie van het Centraal College Medische Specialisten, én
 - b) Ten minste
5. De supervisor is een door de NVA geregistreerd anesthesioloog-pijnspecialist, heeft minimaal 5 jaar ervaring in de pijngeneeskunde en besteedt gemiddeld 16 uur per week aan patiëntgebonden pijngeneeskundige zorg.
6. Indien de opleiding in meerdere instellingen is genoten dienen alle supervisors een verklaring als bedoeld in het vierde lid te leveren.
7. Naast bovengenoemde verklaring maakt een portfolio inzichtelijk dat aanvrager aan beschreven competenties en eindtermen voldoet. In dit portfolio zijn ten minste opgenomen: het aantal nieuwe patiënten gezien op de polikliniek (met de individuele diagnoses) en het aantal gedurende de ervaring verrichte pijngeneeskundige behandelingen (gespecificeerd wel of geen supervisie). De supervisor verklaart in de in lid 4 bedoelde verklaring dat het portfolio van de aanvrager volledig en juist is.
8. Gedurende de periode die gebruikt is voor het opdoen van de relevante ervaring heeft de betreffende anesthesioloog minimaal het equivalent van tien uur nascholing per jaar gevolgd op pijngeneeskundig gebied.
9. Indien de aanvraag niet binnen drie maanden na voltooiing van de opleiding tot anesthesioloog-pijnspecialist bij de registratiecommissie wordt ingediend, dient aanvrager de pijngeneeskunde in de tussentijd in voldoende mate en regelmatig uitgeoefend te hebben. Dat wil zeggen hij gemiddeld ten minste acht uur per week heeft besteed aan patiëntgebonden pijngeneeskundige zorg in een instelling opgenomen in het register voor instellingen voor pijngeneeskunde van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, met een maximale onderbreking van zes maanden.
10. Indien de registratiecommissie oordeelt dat de aanvraag aan de vereisten voor registratie voldoet, vindt registratie plaats voor de duur van vijf jaar. De ingangsdatum van de registratie wordt gesteld op de dag dat de aanvraag door de registratiecommissie is ontvangen.

REGISTRATIE BUITENLANDS GEDIPLOMEERDEN

B2 Aanvraag registratie voor buitenlandse gediplomeerden

1. Aanvrager is geregistreerd in het door het CCMS ingestelde register anesthesiologie.
2. De anesthesioloog dient na voltooiing van de opleiding tot anesthesioloog-pijnspecialist digitaal een aanvraag in bij de registratiecommissie tot registratie in het register voor anesthesioloog-pijnspecialisten. Door indiening van de aanvraag verklaart hij dat hij de opleiding met goed gevolg heeft afgerond.
3. De anesthesioloog verschaft digitaal de gegevens en bescheiden die de registratiecommissie voor de beoordeling van de aanvraag nodig acht. De registratiecommissie dient in ieder geval een bewijs van inschrijving in het door het CCMS ingesteld specialistenregister anesthesiologie te ontvangen en een kopie van de bekwaamheidsattesten of van de opleidingstitels waarop aanvrager zich beroept.
4. Aanvrager dient inzichtelijk te maken dat hij voldoet aan:
 - a) Ten minste drie maanden fulltime - of qua tijdsbesteding equivalent hieraan – opleiding heeft gehad en voldoet aan de eindtermen en competenties zoals deze gelden voor de pijnstage voor alle anesthesiologen, vastgelegd in het Besluit anesthesiologie van het Centraal College Medische Specialisten, én
 - b) Ten minste zes maanden fulltime - of qua tijdsbesteding equivalent hieraan – opleiding heeft

gehad en voldoet aan de eindtermen en competenties zoals deze gelden voor de verdiepingsstage pijngeneeskunde, vastgelegd in het opleidingsplan anesthesiologie, te vinden in bijlage III

5. Een portfolio maakt inzichtelijk dat aanvrager aan beschreven competenties en eindtermen voldoet. In dit portfolio zijn ten minste opgenomen: het aantal nieuwe patiënten gezien op de polikliniek (met de individuele diagnoses) en het aantal gedurende de ervaring verrichte pijngeneeskundige behandelingen (gespecificeerd wel of geen supervisie).
6. Gedurende de periode die gebruikt is voor het opdoen van de relevante ervaring heeft de betreffende anesthesioloog minimaal het equivalent van tien uur nascholing per jaar gevolgd op pijngeneeskundig gebied.
7. Indien de aanvraag niet binnen drie maanden na voltooiing van de opleiding tot anesthesioloog-pijnspecialist bij de registratiecommissie wordt ingediend, dient aanvrager de pijngeneeskunde in de tussentijd in voldoende mate en regelmatig uitgeoefend te hebben. Dat wil zeggen hij gemiddeld ten minste acht uur per week heeft besteed aan patiëntgebonden pijngeneeskundige zorg, met een maximale onderbreking van zes maanden.
8. Indien de registratiecommissie oordeelt dat de aanvraag aan de vereisten voor registratie voldoet, vindt registratie plaats voor de duur van vijf jaar. De ingangsdatum van de registratie wordt gesteld op de dag dat de aanvraag door de registratiecommissie is ontvangen.

HERREGISTRATIE INDIVIDUELE SPECIALISTEN

C1 Eisen herregistratie

1. De registratiecommissie herregistreert een anesthesioloog-pijnspecialist als hij in de periode van vijf jaar voorafgaand aan de expiratie van de vigerende registratie heeft voldaan aan de volgende eisen:
 - a) Aanvrager is geregistreerd in het door het CCMS ingestelde register anesthesiologie.
 - b) hij heeft over deze periode van vijf jaar ten minste vijftig uur voor de pijngeneeskunde geaccrediteerde bij- en nascholing gevolgd
 - c) hij heeft deelgenomen aan de kwaliteitsvisitatie van de NVA
 - d) hij heeft de pijngeneeskunde in voldoende mate en regelmatig uitgeoefend, dat wil zeggen dat hij gemiddeld over vijf jaar ten minste acht uur per week heeft besteed aan patiëntgebonden pijngeneeskundige zorg. Deze patiëntgebonden pijngeneeskundige zorg is verleend in een instelling opgenomen in het register voor erkende instellingen voor pijngeneeskunde van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie.
2. De anesthesioloog-pijnspecialist verzamelt bewijsstukken van de verrichte werkzaamheden, de deelname aan geaccrediteerde bij- en nascholing en de deelname aan de kwaliteitsvisitatie als bedoeld in het eerste lid, en legt deze bewijsstukken digitaal aan de registratiecommissie over.
3. Onvoorziene omstandigheden of verplichtingen, al dan niet vrijwillig aangegaan, waardoor de arts niet voldoet aan de eisen, bedoeld in het eerste lid, worden bij de beoordeling van het recht op hernieuwing van de inschrijving niet in aanmerking genomen.
4. In afwijking van bovenstaande heeft aanvrager de pijngeneeskunde in voldoende mate uitgeoefend indien hij gemiddeld over vijf jaar voor ten minste zestien uur per week gelijkgestelde werkzaamheden heeft verricht.
5. Indien de registratiecommissie oordeelt dat de aanvraag aan de vereisten voor herregistratie voldoet, vindt registratie plaats voor de duur van vijf jaar. De ingangsdatum van de registratie wordt gesteld op de dag van expiratie van de vigerende registratie.
6. Indien de anesthesioloog niet volledig voldoet aan de in het eerste lid onder b. en c. gestelde eisen, kan de registratiecommissie de inschrijving eenmalig voor een beperkte periode (maximaal één jaar) hernieuwen ten einde hem alsnog in de gelegenheid te stellen aan de eisen te voldoen.

C2 Gelijkgestelde werkzaamheden

1. Een anesthesioloog-pijnspecialist die niet regelmatig of niet in voldoende mate of niet meer werkzaam is in de pijngeneeskunde, maar betrokken is bij het onderwijs of het wetenschappelijk onderzoek binnen de pijngeneeskunde, of werkzaam is op het gebied van beleidsontwikkeling en beleidsuitvoering van de pijngeneeskunde, kan voor herregistratie op grond van gelijkgestelde werkzaamheden in aanmerking komen.
2. Indien het behouden van de titel 'anesthesioloog-pijnspecialist' van belang is voor de beroepsuitoefening, worden de volgende functies als gelijkgesteld aangemerkt:
 - a) hoogleraar in een medisch specialisme;
 - b) beleids- of stafmedewerker bij een beroepsvereniging of wetenschappelijke medische specialistenvereniging;
 - c) docent in de geneeskunde bij een geneeskundige faculteit onderscheidenlijk een universitair medisch centrum;
 - d) wetenschappelijk onderzoeker op een relevant gebied van de geneeskunde;
 - e) managementfunctionaris op het terrein van de medisch specialistische geneeskunde;
 - f) inspecteur voor de gezondheidszorg.
3. De gelijkgestelde werkzaamheden worden in een dienstverband van ten minste zestien uur per week verricht om voor herregistratie in aanmerking te kunnen komen. De aard, de omvang en de duur van de werkzaamheden dienen te blijken uit een werkgeversverklaring.
4. Bij hernieuwing van de inschrijving op grond van gelijkgestelde werkzaamheden zijn de eisen ten aanzien van het deelnemen aan geaccrediteerde bij- en nascholing als bedoeld in C1, eerste lid, onder b., onverminderd van toepassing.
5. Een geregistreerd anesthesioloog-pijnspecialist komt op grond van gelijkgestelde werkzaamheden voor herregistratie in aanmerking voor zolang hij deze werkzaamheden verricht. De inschrijving in het register vervalt op het moment dat de gelijkgestelde werkzaamheden worden beëindigd of de functie wordt neergelegd.
6. Indien de anesthesioloog-pijnspecialist na het beëindigen van zijn gelijkgestelde werkzaamheden opnieuw zonder beperkingen wenst te worden geregistreerd en niet voldoet aan de eisen voor herregistratie als bedoeld in C1, eerste lid, onder b. t/m d., volgt hij een individueel scholingsprogramma gericht op het weer zelfstandig kunnen uitoefenen van het betreffende specialisme en op het weer voldoen aan de eindtermen en competenties zoals deze gelden voor de verdiepingsstage pijngeneeskunde, vastgelegd in het opleidingsplan anesthesiologie, te vinden in bijlage III. De duur van het individueel scholingsprogramma bedraagt ten minste 6 maanden bij

fulltime invulling. Indien de arts in deeltijd werkzaam is, wordt de duur van het praktische deel van het individueel scholingsprogramma naar rato verlengd. Uit een verklaring van de supervisor blijkt dat aanvrager voldoet aan de eindtermen en competenties zoals deze gelden voor de verdiepingsstage pijngeneeskunde, vastgelegd in het opleidingsplan anesthesiologie, te vinden in bijlage III

7. Gedurende het individueel scholingsprogramma wordt de inschrijving in het register gehandhaafd indien het individueel scholingsprogramma aansluitend aan het beëindigen van de gelijkgestelde werkzaamheden wordt gevolgd. Deze inschrijving bedraagt maximaal een jaar.

(HER)REGISTRATIE INSTELLINGEN VOOR PIJNGENEESKUNDE

Behandeling van chronische pijn wordt geleverd in pijncentra. De eisen voor (her)registratie zijn geformuleerd op zeven kwaliteitsdomeinen: aansturing, continuïteit van zorg, formatie, kwaliteitsbeleid, multidisciplinariteit en regionalisatie.

D1. (Her)registratie eisen

1. De registratiecommissie registreert een instelling als pijncentrum als op het moment van het verzoek wordt voldaan aan de eisen als bedoeld in het vierde tot en met het 24e lid.
2. De registratiecommissie herregistreert een pijncentrum als in de periode van vijf jaar voorafgaand aan de expiratie van de vigerende registratie is voldaan aan de eisen als bedoeld in het vierde tot en met het 24e lid.
3. De aanvraag tot registratie wordt door de instelling digitaal bij de registratiecommissie ingediend op een door de registratiecommissie verstrekt aanvraagformulier onder overlegging van documenten waaruit blijkt dat aan de eisen voor pijncentra als bedoeld in het vierde tot en met het laatste lid wordt voldaan.

Aansturing	
4	Het formeel medisch hoofd is een door de MSRC geregistreerd medisch specialist en bij voorkeur geregistreerd als anesthesioloog-pijnspecialist. Indien het formeel medisch hoofd niet is geregistreerd als anesthesioloog-pijnspecialist, is zijn formele vervanger wel geregistreerd als anesthesioloog-pijnspecialist.
5	De primaire verantwoordelijkheid voor de behandeling ligt bij een door de RGS geregistreerd medisch specialist en bij voorkeur geregistreerd als anesthesioloog-pijnspecialist.
6	De zorg wordt gecoördineerd door een door de RGS geregistreerd medisch specialist en bij voorkeur geregistreerd als anesthesioloog-pijnspecialist.
7	De coördinerend specialist zorgt voor aantoonbare formele afspraken op lokaal niveau met andere voor de pijngeneeskunde relevante specialisten.
Continuïteit van zorg	
8	Minimaal één werkdag per week is overdag een geregistreerd anesthesioloog-pijnspecialist aanwezig en exclusief beschikbaar voor het pijncentrum. Acute en oncologische pijnbehandeling kunnen worden waargenomen door een algemeen anesthesioloog.
9	24u per dag, zeven dagen per week is een geregistreerd anesthesioloog-pijnspecialist bereikbaar, in die zin dat: - regionale consultatie van een geregistreerd anesthesioloog-pijnspecialist binnen twee uur mogelijk is, 24u per dag - er aantoonbare waarborgen zijn voor de directe behandeling van acute problemen
Formatie	
10	Minimaal 0,2 fte anesthesioloog-pijnspecialist werkzaam
11	Minimaal 0,2 fte ondersteunend personeel (balie, secretariaat)
12	Minimaal 0,2 fte verpleegkundige of vergelijkbare zorgprofessional met relevante competenties in de pijngeneeskunde beschikbaar voor directe zorgverlening
13	Minimaal 150 patiënten met nieuwe verwijzingen voor diagnose en behandeling per jaar
Kwaliteitsbeleid	
14	Het pijncentrum neemt deel aan de kwaliteitsvisitatie van de NVA
15	Er is voor het pijncentrum een jaarverslag beschikbaar dat aandacht besteedt aan het kwaliteitssysteem
16	Een minimale set kwaliteitsindicatoren voor intern gebruik is beschikbaar. Het pijncentrum registreert minimaal de wettelijk verplicht aan te leveren indicatoren, voor zover van toepassing op de pijngeneeskunde.
17	Aantoonbare adequate documentatie met betrekking tot consultatie, behandeling en follow-up en verslaglegging richting verwijzers

18	Complicatiebespreking en follow up ten aanzien van de behandelingsresultaten bij cohorten patiënten, minimaal vier keer per jaar
19	Minimaal één keer per maand een geagendeerde, multidisciplinaire patiëntenbespreking met verslaglegging.
20	De door de NVA geautoriseerde richtlijnen die betrekking hebben op het aandachtsgebied pijngeneeskunde zijn uitgewerkt in afdelingsprotocollen en/of afspraken
21	Gebruikte middelen en materialen voldoen aan de standaarden van de NVA en Europese richtlijnen
Multidisciplinariteit	
22	Multidisciplinaire consultatie met voor de pijngeneeskunde relevante specialismen is mogelijk
23	Het pijncentrum hanteert aantoonbaar een multidisciplinaire structuur, geregisseerd door een door de RGS geregistreerd medisch specialist en bij voorkeur geregistreerd als anesthesioloog-pijnspecialist.
Samenwerking	
24	Het pijncentrum participeert in een regionaal zorgnetwerk met ten minste één ander pijncentrum waarin de mogelijkheid bestaat tot overname van patiënten

25. Indien de registratiecommissie oordeelt dat de aanvraag aan de vereisten voor (her)registratie voldoet, vindt registratie plaats voor de duur van vijf jaar. De ingangsdatum van een eerste registratie wordt gesteld op de datum waarop het verzoek compleet is. De ingangsdatum van de herregistratie wordt gesteld op de dag van expiratie van de vigerende registratie.