

Onderwerp:	Vertebroplastiek en ballonkyphoplastiek
Samenvatting:	<p>Vertebroplastiek (VP) en ballonkyphoplastiek (BK) zijn percutane invasieve technieken voor de behandeling van compressie wervelfracturen die klachten geven.</p> <p>Twee onafhankelijke dubbelblinde placebogecontroleerde studies naar de effectiviteit van VP bij de behandeling van osteoporotische wervelcompressiefracturen komen tot de conclusie dat de VP en de sham operatie eenzelfde positief effect hebben op pijnvermindering en toename van mobiliteit. Deze resultaten bevestigen de bevindingen bij eerder onderzoek van lager niveau van bewijs, waarin VP wel effectief leek, niet, maar trekken deze ernstig in twijfel.</p> <p>Het CVZ is van oordeel dat door de beide RCT's op zijn minst ernstige twijfel is ontstaan over de effectiviteit van VP en BK en dat onderzoek van vergelijkbaar niveau nodig is om de conclusies ervan eventueel te weerleggen.</p> <p>De conclusie van het CVZ is dat VP en BK niet voldoen aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en daarmee geen te verzekeren zorg zijn volgens de Zorgverzekeringswet.</p>
Soort uitspraak:	SpZ = standpunt Zwv
Datum:	30 augustus 2010
Uitgebracht aan:	zorgverzekeraar zorgaanbieder zorgautoriteit
Zorgvorm:	Geneeskundige zorg

Onderstaand de volledige uitspraak.

Rapport

Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk vertebroplastiek en ballonkyphoplastiek

Inleiding

Symptomatische compressie wervelfracturen

Conservatieve behandeling

Ongeveer 30% van de patiënten met radiologisch aantoonbare compressie wervelfracturen heeft hiervan klachten (pijn en bewegingsbeperking). Patiënten worden in Nederland voornamelijk conservatief behandeld; bijvoorbeeld met fysiotherapie, een korset, bedrust gedurende een korte periode en analgetica. Slechts een minderheid van deze patiënten heeft persisterende pijnklachten; de acute pijn verdwijnt binnen 6 tot 10 weken vaak 'spontaan'. Compressie wervelfracturen worden grotendeels veroorzaakt door

osteoporose (vooral primaire osteoporose). Verder bijvoorbeeld ook door multipel myeloom en metastasering van maligniteiten elders. Pijnlijke compressie wervelfracturen komen steeds meer voor (vergrijzing) en kunnen leiden tot ernstige morbiditeit en toenemende druk op de voorzieningen binnen de gezondheidszorg.

Vertebroplastiek

Naast de conservatieve behandelingen worden ook invasieve interventies toegepast. Percutane vertebroplastiek (VP) is een minimaal invasieve behandeling voor wervelfracturen waarbij cement (bijvoorbeeld Poly-methyl methacrylaat (PMMA)) wordt ingebracht in het ingezakte wervellichaam. Het doel is het bewerkstelligen van pijnreductie door (mechanische) stabilisatie en/of door een lokaal thermisch of chemisch effect op zenuwuiteinden.

Ballon- kyphoplastiek

Ballonkyphoplastiek (BK) is een variatie op VP waarbij met een speciale ballonkatheter een holte wordt gevormd in het wervellichaam door de ballon hierin op te blazen. Het cement kan na het verwijderen van de ballon met minder hoge druk in de holte worden gespoten waardoor bij deze procedure minder cementlekkage zou optreden. Ook met BK wordt pijnreductie beoogd. Daarnaast zou BK in de wervelkolom het hoogteverlies en de kyfotische hoek beter corrigeren.

Vraagstelling literatuuronderzoek

Vraagstelling

Zijn VP en BK behandelingen die voldoen aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' voor de behandeling van symptomatische compressie wervelfracturen?

Relevante uitkomstmaten

Vooral de volgende primaire en secundaire uitkomstmaten worden relevant geacht:

Primaire:

- pijnvermindering;
- functieverbetering/ verbetering algehele mobiliteit

secundaire:

- quality of life (QoL) verbetering;
- wervelhoogte correctie;
- kyfose correctie;
- patiënt tevredenheid;
- complicaties.

Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

Zoektermen en databases	Het CVZ heeft in november 2009 een literatuur search verricht vanaf januari 2008 met de zoektermen “vertebroplasty” en/of “kyphoplasty” in Medline (Pubmed), EMBASE en Cochrane Library. Daarnaast is gebruik gemaakt van de “related articles” functie en citatieanalyse. De exacte searchstring is weergegeven in Bijlage 1. Voor de voorafgaande periode werd reeds onderzoek verricht bij het beoordelingsrapport van de BK (juni 2008).
Selectiecriteria	<p>In- en exclusie van de gevonden literatuur voor compressie wervelfracturen gebeurde op basis van de abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden beoordeeld zijn de gehele artikelen bekeken.</p> <p>De volgende inclusie criteria zijn gebruikt bij deze selectie van artikelen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Systematische reviews en/of meta-analyses;• Gerandomiseerde studies;• Vergelijkende prospectieve studies;• Engels- of Nederlandstalige publicaties.
Standpunten	De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op uitgebrachte standpunten over de behandeling met BK/VP: GR, AETNA, CIGNA, Medicaid, IQWiG, GBA, SBU, KCE, OHTA, Regence Group, NICE en de HTA-database (CRD).
Richtlijnen	De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op richtlijnen voor de behandeling met BK/VP: NGC, TRIP-database, CBO, IQWiG, NICE, AMWF.
Beoordeling bewijskracht	Beoordeling en weging van de bewijskracht heeft plaatsgevonden middels de CVZ principes welke staan beschreven in “ <i>Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk</i> ” (CVZ 2007, rapport no. 254) ¹ .

¹ College voor zorgverzekeringen. Rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. November 2007. Publicatienummer 254. http://www.cvz.nl/resources/rpt0711_stand-wetenschap-en-praktijk_tcm28-25006.pdf

Resultaten

Resultaten literatuursearch

De search resulteerde in achttien studies waarvan er 12 werden geïnccludeerd in onze beoordeling.

Hiervan zijn twee studies dubbelblinde RCT's met level of evidence A (beide studies vergelijken VP met placebo behandeling in de vorm van een 'sham'operatie)^{2,3}.

Drie studies zijn niet-geblindeerde RCT's met level of evidence B (één studie vergelijkt BK met conservatieve behandeling, een andere vergelijkt VP met conservatieve behandelingen en de derde studie vergelijkt BK met VP)^{4,5,6}.

Er zijn vier systematische reviews met level of evidence B/C⁷⁻¹⁰. Daarnaast zijn er drie niet-gerandomiseerde vergelijkende studies met level of evidence B (twee studies vergelijken BK met VP en de derde studie BK met conservatieve behandeling)¹¹⁻¹³.

De geselecteerde studies zijn weergegeven in tabel 1.

Zes studies werden niet geïnccludeerd. Redenen van exclusie waren: de publicatie beschrijft alleen baseline karakteristieken van geïnccludeerde RCT en geen resultaten (2x), case serie, expert opinie (geen systematische review uitgevoerd), anderstalig artikel en artikel geïnccludeerd in systematische review die wordt meegenomen (Bouza et al).

² Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med.* 2009 Aug 6;361(6):569-79

³ Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med.* 2009 Aug 6;361(6):557-68.

⁴ Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9668): 1016-24

⁵ Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM, et al. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures: three-months follow-up in a clinical randomized study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009 Jun 1;34(13):1349-54.

⁶ Liu JT, Liao WJ, Tan WC, Lee JK, et al. Balloon kyphoplasty versus vertebroplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: a prospective comparative and randomized clinical study. *Osteoporos Int* 2010 21:359-64

⁷ Lee MJ, Dumonski M, Cahill P, et al. Percutaneous treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of complications. *Spine* 2009; 34(11): 1228-32

⁸ McGirt MJ, Parker SL, Wolinsky JP, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures: an evidenced-based review of the literature. *Spine J* 2009; 9(6): 501-8

⁹ Bouza C, López-Cuadrado T, Cediél P, et al. Balloon kyphoplasty in malignant spinal fractures: a systematic review and meta-analysis. *BMC Palliat Care.* 2009 Sep 9;8:12.

¹⁰ Sietsma MS, Heerspink FO, Ploeg WT, et al. [Kyphoplasty as treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: relatively safe, but still no evidence of functional improvement; a review of the literature]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152(16):944-50

¹¹ Lovi A, Teli M, Ortolina A, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty: complementary techniques for the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. A prospective non-randomised study on 154 patients. *Eur Spine J.* 2009 Jun;18 Suppl 1:95-101.

¹² Schmelzer-Schmied N, Cartens C, Meeder PJ, et al. Comparison of kyphoplasty with use of a calcium phosphate cement and non-operative therapy in patients with traumatic non-osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J* 2009; 18(5): 624-9

¹³ Schofer MD, Efe T, Timmesfeld N, et al. Comparison of kyphoplasty and vertebroplasty in the treatment of fresh vertebral compression fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009

De gevonden standpunten zijn weergegeven in bijlage 2. Er is slechts één richtlijn gevonden waarin VP/BK genoemd werden.

Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies

Voor VP zijn er twee recente studies van het hoogste niveau van bewijskracht beschikbaar^{2,3}. De rapportage van uitval en analyses lijkt adequaat. De omvang en follow-up duur (drie en zes maanden) van deze studies zijn voldoende om belangrijke verschillen in de primaire uitkomstmaat pijn met een grote mate van waarschijnlijkheid aan te tonen. Voor BK versus conservatieve therapie is er één gerandomiseerde studie⁴ (level of evidence B) beschikbaar met een follow-up van 12 maanden. De omvang van de patiënten populatie is redelijk (n=300). Er waren echter van 22% van de patiënten geen data beschikbaar na één maand. Rapportage van uitval en analyses lijkt adequaat. De omvang van de RCT waarin VP werd vergeleken met conservatieve therapie⁵ (level of evidence B) is beperkt (n=50). De rapportage van uitval en analyses lijkt adequaat. In één RCT⁶ worden VP en BK met elkaar vergeleken bij 100 patiënten. De rapportage van uitval en analyses lijkt adequaat. De niet-gerandomiseerde vergelijkende studies^{11,12,13} hebben uiteenlopende vraagstellingen en uitkomstmaten. De systematische reviews⁷⁻¹⁰ bevatten voornamelijk niet-vergelijkende studies. De kwaliteit van de studies (vergelijkende als ook niet-vergelijkende studies) in de systematische reviews is variabel. Er bestaat veel heterogeniteit tussen de studies wat betreft geïncludeerde patiënten, uitkomstmaten en meetpunten. De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Tabel 1.

Effectiviteit en complicaties

Dubbelblinde RCT's De twee dubbelblinde RCT's zijn beide in de zomer van 2009 gepubliceerd^{2,3}. Het betreft twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde studies die VP vergelijken met placebo in de vorm van een sham interventie. Alleen patiënten met een of meerdere symptomatische wervelfracturen door osteoporose werden in de studies opgenomen. De studies komen tot vergelijkbare resultaten en conclusies. Zowel in de VP groep als in de placebo groep is er sprake van een significante reductie van pijn en verbetering van functioneren/mobiliteit na de interventie, maar er is geen significant verschil tussen de twee behandelgroepen. Er is ook geen significant verschil in secundaire uitkomstmaten zoals bijvoorbeeld de kwaliteit van leven.

Complicaties Kallmes et al. (2009) noemt 1 interventie gerelateerde complicatie: beschadiging van de thecale zak. 1 patiënt uit de controle groep werd 1 nacht opgenomen met snelle hartslag en rillingen van onbekende oorzaak. Buchbinder et al. (2009) rapporteerden dat 7 patiënten een nieuwe wervelfractuur hadden binnen 6 maanden (3 in de VP groep en 4 in de controle groep). Bij 1 patiënt ontstond na 2

weken een osteomyelitis in een aanliggende, nieuw ontstane, wervelfractuur.

Reacties van professionals in wetenschappelijke tijdschriften

De conclusies van deze beide RCT's veroorzaakten internationaal veel beroering bij professionals, omdat deze de gunstige resultaten voor VP in voorafgaande studies (van lager niveau van bewijs) niet bevestigen, maar ernstig in twijfel trekken. De kritiek op deze recente A2 studies richt zich bijvoorbeeld op methodologische aspecten als veronderstelde bias bij de inclusie van patiënten en twijfel over de sham operatie in één van de RCT's omdat een locale pijnstillers werd ingespoten in het periost van de wervelpedikel.

Niet geblindeerde RCT's

In de enige gepubliceerde RCT van BK (Wardlaw et al. 2009)⁴ is een snellere verbetering van kwaliteit van leven, mobiliteit en pijn in vergelijking met conservatieve behandeling gerapporteerd, met een significant verschil tussen de behandelingen na één maand. Dit verschil verdwijnt voor de meeste uitkomstmaten na 12 maanden. Er was geen significant verschil in het aantal nieuwe wervelfracturen na 12 maanden en het aantal complicaties tussen de twee groepen. Het absolute aantal nieuw ontstane wervelfracturen in de BK was wel hoger. Twee personen in de BK groep hadden een interventiegerelateerde complicatie (weke delen haematoom en urineweg infectie) en er was sprake van asymptomatische cementlekkage in 27% van de behandelde wervels. Rousing et al. (2009)⁵ vergeleken in een RCT VP met conservatieve behandeling. In de VP groep was er postoperatief een significante reductie in pijn maar na 3 maanden was er qua pijn geen verschil meer tussen VP en conservatieve behandeling. Het relatieve risico voor een niet aanliggende nieuwe fractuur was 2,9 in de VP groep ten opzichte van conservatief. Als complicaties werden lekkages van cement genoemd. Liu et al. (2010)⁶ vergeleken bij 100 patiënten met wervelcompressiefracturen VP met BK. Tussen beide interventies was geen verschil in effectiviteit wat betreft pijnreductie. de auteurs melden twee complicaties bij BK (fracturen in nabijgelegen wervels).

Studies van lager niveau van bewijskracht

De niet-gerandomiseerde vergelijkende studies^{11,12,13} en de systematisch reviews⁷⁻¹⁰ tonen vergelijkbare resultaten met de niet-geblindeerde RCT's.^{4,5}

Niet gerandomiseerde vergelijkende studies

Lovi et al.¹¹ vergeleken BK en VP bij toepassing van een behandelingsalgoritme met verschillende indicaties. BK bij een kyfose van meer dan 30° en een recente fractuur (< 3 maanden), VP bij een fractuur ouder dan 3 maanden of een kyfose kleiner dan 30 graden. VP en BK hadden een vergelijkbaar positief effect op de klachten bij de behandelde patiënten, maar door de opzet van de studie (verschillende indicaties voor VP en BK) kunnen de behandelingen eigenlijk niet onderling vergeleken worden.

Smeltzer et al.¹² vergeleken BK en conservatieve behandeling met een brace bij traumatische fracturen van het wervellichaam. BK gaf sneller pijnreductie en toename van mobiliteit. Bij BK trad in 45% cementlekkage op en de auteurs geven aan dat de eventuele gevolgen daarvan op langere termijn nog niet bekend zijn.

Schofer et al.¹³ vergeleken BK en VP in een niet gerandomiseerde studie. De onderzoekers vonden geen verschil tussen beide ingrepen in de uitkomstmaat pijn. Bij BK trad minder vaak cementlekkage op en ontstond een betere correctie van het hoogteverlies in het wervellichaam.

Systematische reviews

Lee et al.⁷ verrichtten een meta-analyse naar de complicaties bij VP en BK. Ze concludeerden dat het aantal interventiegerelateerde complicaties hoger was in de VP groep, het aantal niet interventiegerelateerde complicaties (als gevolg van medische comorbiditeit van de patiënt) was hoger in de BK groep. Cement lekkage (symptomatisch en niet-symptomatisch) komt vaker voor bij VP dan bij BK. McGirt et al.⁸ en Sietsma et al.¹⁰ concluderen in hun systematische review dat de kwaliteit van de gevonden studies onvoldoende was om een antwoord te kunnen geven op de vraag of VP en BK effectief zijn bij de behandeling van osteoporotische wervelcompressiefracturen.

Wervelfracturen op basis van maligne tumoren

Bouza et al.⁹ verrichtten een meta-analyse naar het effect van BK bij de behandeling van pijnlijke wervelfracturen als gevolg van maligne tumoren. Er waren slechts niet-gerandomiseerde studies voorhanden. Op basis van onderzoek met bewijskracht C concluderen de onderzoekers dat na BK sprake is van pijnreductie en verbeterd lichamelijk functioneren tijdens de follow up periode die varieerde van 3 maanden tot 2 jaar na de interventie. Verbetering van de vertebrale hoogte en wervel deformiteit lijkt op de langere termijn niet aan te houden. Er werden geen ernstige interventiegerelateerde complicaties gemeld. De onderzoekers geven aan dat de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies geen definitieve conclusies toelaat en nader onderzoek vereist is.

Standpunten en richtlijnen

De gevonden standpunten zijn weergegeven in Bijlage 2. Er zijn sinds juni 2008 twee updates van standpunten gepubliceerd, beide van Amerikaanse verzekeraars (CIGNA en AETNA). Hun standpunt is ongewijzigd gebleven^{14,15}. Ze vergoeden de plastiekbehandeling bij patiënten met één of meerdere wervelfracturen en onder andere persisterende, invaliderende pijn die niet reageren op conservatieve behandeling.

¹⁴ AETNA. Clinical Policy Bulletin: Back Pain - Invasive Procedures. Number: 0016. Oktober 2009. Beschikbaar via: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0016.html

¹⁵ CIGNA. Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty. Coverage Policy Number: 0040. April 2009. Beschikbaar via: http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0040_coveragepositioncriteria_kyphoplasty_vertebroplasty.pdf

Er is één richtlijn gevonden waarin BK en VP zijn vermeld¹⁶. NICE heeft in 2008 een richtlijn gepubliceerd betreffende de behandeling van metastatische ruggenmerg compressie. VP en BK kunnen overwogen worden bij patiënten met vertebrale metastasen zonder tekenen van ruggenmerg compressie of spinale instabiliteit lijdend aan pijn die niet reageert op conventionele pijnverlichting of lijdend aan een inzakking van een wervellichaam.

Toepassing van VP of BK ter preventie van ruggenmerg compressie bij patiënten met vertebrale metastasen wordt alleen aanbevolen in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

Lopende klinische studies

In Bijlage 3 is een overzicht weergegeven van lopende vergelijkende onderzoeken. Er zijn in totaal twaalf lopende studies, welke alle zijn gerandomiseerd maar niet dubbelblind. Drie studies vergelijken BK met VP, één studie BK met conservatieve behandeling, drie studies VP met conservatieve behandeling en één studie vergelijkt BK, VP en conservatieve behandeling. In twee studies worden alleen patiënten met maligne wervelfracturen geïnccludeerd.

¹⁶ NICE. Metastatic spinal cord compression: Diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic spinal cord compression. November 2008.

Tabel 1 Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Belangrijkste resultaten	Commentaar	Bewijsklasse ¹⁷
Buchbinder et al, 2009	Dubbelblinde RCT, Follow-up=6 maanden. Follow-up compleet bij 91% van de patiënten.	N=78 32% korter dan 6 weken klachten. Slechts 2 patiënten in elke groep hadden >6 maanden pijn.	VP (n=38) vs sham ¹⁸ operatie (n=40)	Pijnlijke osteoporotische compressie wervelfracturen (1 of 2 fracturen ≤ 1 jaar oud)	In beide groepen was er sprake van significante reductie van pijn, verbetering van kwaliteit van leven en mobiliteit na 1 week, 1,3 en 6 maanden. Maar er was geen significant verschil tussen de behandelgroepen. Resultaten waren onafhankelijk van de duur van de symptomen. 7 patiënten hadden een andere wervelfractuur binnen 6 maanden (3 in de VP groep en 4 in de controle groep).	Verbetering primaire uitkomstmaten was vergelijkbaar in de twee interventie groepen	A2
Kallmes et al, 2009	Dubbelblinde RCT, Follow-up=3 maanden	N=131 20% korter dan 6 weken klachten. 44% korter dan 14 weken klachten.	VP (n=68) vs sham ¹⁸ operatie (n=63) Cross-over was toegestaan na 1 maand	Pijnlijke osteoporotische compressie wervelfracturen (1-3 fracturen ≤ 1 jaar oud)	Geen significant verschil tussen groepen wat betreft de primaire uitkomstmaten pijn en mobiliteit na 3 dagen, 14 dagen, 1 maand en 3 maanden. Bij beide interventies was er sprake van directe en vergelijkbare pijnverlichting en verbetering van mobiliteit na de procedure (dag 3), welke 1 maand en 3 maanden na de procedure nog steeds hetzelfde was. Er was ook geen significant verschil in secundaire uitkomstmaten in de beide groepen.	Verbetering primaire uitkomstmaten was vergelijkbaar in de twee interventie groepen	A2

¹⁷ Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnummer 27071300):

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

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

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

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

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

¹⁸ Bij de sham operatie werden alle handelingen zoals gebruikelijk bij VP verricht met uitzondering van penetratie van het wervellichaam en het achterlaten van cement. Bij Kallmes werd zowel bij VP, als ook bij de sham operatie, het periost van de wervel pedikel verdoofd.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Belangrijkste resultaten	Commentaar	Bewijsklasse ¹⁷
Rousing et al, 2009	RCT, Follow-up= 3 maanden	N=50	VP (n=26) vs conservatieve behandeling (n=24)	Acute (<2 weken) en subacute (tussen 2 en 8 weken) pijnlijke osteoporotische wervelfracturen	<p>Klinisch relevante verbetering van pijn leek vaker voort te komen in de VP groep (64% vs. 48%, p=0,06) na 1 maand; dit verschil was verdwenen bij 3 maanden.</p> <p>Na 3 maanden was er een hoger cross-over percentage in de placebo- tov de vertebroplastiek groep (43% vs. 12%, p<0,001). De cross-over patiënten uit beide groepen hadden echter na 3 maanden nog steeds slechtere pijn en mobiliteitsscores in vergelijking met de niet cross-over patiënten. Bij VP na placebo verbeterde de pijn niet significant.</p> <p>1 patiënt (VP-groep) had een laesie van de thecale zak gedurende de interventie resulterende in hospitalisatie. 1 patiënt (controle groep) werd na de interventie opgenomen met tachycardie en rillingen van onbekende oorzaak.</p>		B
Bouza et al, 2009	Systematische review en meta-analyse van 7 studies, follow-up duur:	N=306 Analyse op basis van twee retrospectieve	BK alleen en BK vs VP	Wervelfracturen van maligne oorsprong	<ul style="list-style-type: none"> • Er is na BK sprake van pijnreductie en verbeterd lichamelijk functioneren; follow up duur varieerde van 3 mnd tot en met 2 jaar na de interventie; • Verbetering van de vertebrale hoogte en 	Conclusie van de auteurs: nader onderzoek naar de effectiviteit van de	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Belangrijkste resultaten	Commentaar	Bewijsklasse ¹⁷
	niet bekend	vergelijkende studies, 4 prospectieve series en één retrospectieve serie.			deformiteit lijkt niet op de lange termijn aan te houden; <ul style="list-style-type: none"> Er werden geen ernstige interventie gerelateerde complicaties gemeld; Op basis van een beperkt aantal data lijken de resultaten van BK vergelijkbaar met die van VP, uitgezonderd minder cement lekkage bij BK. 	interventie is vereist.	
Lee et al, 2009	Systematische review en meta-analyse van 121 studies, follow-up duur: niet bekend	N=7120 Analyse op basis van case series en vergelijkende studies: 33 studies over BK, 82 studies over VP en 6 studies waarin de twee behandelingen worden vergeleken. Slechts in 29 studies zijn de data prospectief verzameld.	BK en VP Uitkomstmaat: complicaties. De primaire uitkomstmaten pijnreductie en vergroting mobiliteit werden niet meegenomen in de analyse.	Compressie wervelfracturen op basis van osteoporose en andere pathologie	Algemene complicaties (% van de patiënten) ¹⁹ : <ul style="list-style-type: none"> alle studies: BK=1,6% VP= 0,4% (p<0.001); prospectieve studies: BK=3,2% VP= 2,8% (p>0.05). Interventie gerelateerde complicaties ²⁰ (% van de patiënten): <ul style="list-style-type: none"> alle studies: BK=0,6% VP= 3,8% (p<0.001); prospectieve studies: BK=0,4% VP= 2,4% (p<0.001). Mortaliteit (% van de patiënten): <ul style="list-style-type: none"> alle studies: BK=1,0% VP= 0,6% (p>0.05); prospectieve studies: BK=2,3% VP= 2,1% (p>0.05). Cement lekkage (niet symp/symp): <ul style="list-style-type: none"> alle studies: BK=14,0%/0,06% VP= 75%/1,48% (p<0.001); prospectieve studies: BK=13,6%/0,0% VP= 56,2%/0,8% (p<0.001/p<0,063); Nieuwe fracturen: <ul style="list-style-type: none"> alle studies: BK=17,0% VP= 18% (p>0.05); 	Conclusie van onderzoekers: VP veroorzaakt meer interventie gerelateerde complicaties dan BK.	C

¹⁹ Complicatie als gevolg van de medische comorbiditeit bij de patiënt. Zoals: niet cement gerelateerde embolie, tijdelijke respiratoire insufficiëntie, CVA, cardiovasculaire complicaties, longontsteking of koorts.

²⁰ Complicatie die duidelijk het gevolg is van de interventie en niet de comorbiditeiten van de patiënt.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Belangrijkste resultaten	Commentaar	Bewijsklasse ¹⁷
McGirt et al, 2009	Systematische review van 127 studies	N=niet bekend (meta-analyses zijn ook geïnccludeerd dus is er overlap tussen studies). Kwaliteit van de systematische review is onvoldoende beoordeelbaar. Opgenomen zijn 74 VP studies (waarvan 1 gerandomiseerd) en 35 BK studies voor osteoporotische compressie wervelfracturen en 18 VP/BK studies met compressie wervelfracturen als gevolg van tumoren.	BK of VP vergeleken met conservatieve behandeling	Compressie wervelfracturen	<ul style="list-style-type: none"> prospectieve studies: BK=16,1% VP=18,1% (p>0.05). Er is level 1 evidence²¹ beschikbaar dat VP superieur is aan conservatieve behandeling in eerste twee weken voor osteoporotische compressie wervelfracturen; Er is level 2 en 3 evidence beschikbaar dat VP resulteert in minder gebruik van analgetica, minder invaliditeit, grotere verbetering van de algemene gezondheid in vergelijking met optimale conservatieve behandeling gedurende de eerste drie maanden na de interventie; Er is level 2 en 3 evidence dat na twee jaar VP en optimale conservatieve behandeling resulteren in een vergelijkbare pijncontrole en fysiek functioneren; Er is level 2 en 3 evidence dat BK resulteert in een grotere verbetering van dagelijkse activiteiten, fysiek functioneren en pijn verlichting vergeleken met optimale conservatieve behandeling voor osteoporotische compressie wervelfracturen zes maanden na de interventie; Er is onvoldoende bewijs dat BK resulteert in meer pijnverlichting 1 en 2 jaar na de interventie; Er is zwak bewijs dat VP en BK resulteren in meer pijnverlichting in compressie wervelfracturen als gevolg van tumoren. 	De auteurs concluderen dat, hoewel het voorliggende bewijs suggereert dat pijnverlichting, mobiliteit en algemene gezondheid beter zijn bij VP en BK dan bij conservatieve behandeling in de eerste 3 maanden na de interventie, er gerandomiseerde studies van hoge kwaliteit nodig zijn om dit te bevestigen.	B/C

²¹ North American Spine Society. Level I = RCT van hoge kwaliteit.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Belangrijkste resultaten	Commentaar	Bewijsklasse ¹⁷
Sietsma et al, 2009	Systematische review (12 studies geïncludeerd)	N=737 Inclusie van studies beperkt tot studies met meer dan 15 patiënten en een follow-up van 6 maanden of langer. Resulteerde in 10 case series en 2 vergelijkende studies	BK bij osteoporotische vertebrale compressiefracturen	Osteoporotische compressie wervelfracturen	<ul style="list-style-type: none"> • Ernstige complicaties kwamen in 1,8% van de patiënten voor • In 7,1 tot 33,3% van de behandelde wervels trad cement lekkage op; soms met radiculopathie en dekplaatfractuur als gevolg. • In de studies waarin de pijn werd bekeken was er een significante pijnreductie bij BK 6 en 12 mnd na de procedure. • In 2 studies waarbij de functionele uitkomst beoordeeld werd, trad ten opzichte van de controlegroep een significante verbetering op bij 6 maanden; 	De auteurs geven aan dat de kwaliteit van de studies onvoldoende is om te concluderen dat BK leidt tot een verbeterd functioneren van de patiënt.	B/C
Wardlaw et al, 2009	RCT, Follow-up=1, 3, 6 en 12 maanden Niet geblindeerd. FREE trial	N=300	BK (149) vs conservatieve behandeling (151) Pijnklachten bestonden gemiddeld 6 weken.	Patiënten met 1-3 compressie wervelfracturen en pijn. 99% van de wervelfracturen was op basis van primaire of secundaire osteoporose.	<ul style="list-style-type: none"> • Primaire uitkomst: verschil in verbetering van SF-36 score BK vs conservatief: 5,2 (p<0,05), 4,0 (p<0,05), 3,2 (p<0,05) en 1,5 (p>0,05) na resp. 1, 3, 6 en 12 maanden; • Secundaire uitkomst: verschil in verbetering van EQ-5D score BK vs conservatief: 0,18 en 0,12 points na resp. 1 en 12 maanden (p< 0,05); • Voor de meeste uitkomstmaten namen de verschillen tussen beide groepen af bij de laatste follow up controle (12 mnd) • Het aantal nieuwe of verslechterde fracturen was hoger in de BK groep na 12 maanden maar er was geen significant verschil (33% vs. 25%); • Er was geen verschil in het aantal niet interventie gerelateerde complicaties tussen de twee groepen; <p>2 personen hadden een interventie gerelateerde complicatie (weke delen</p>	<p>Eerste gerandomiseerde studie met BK in vergelijking met conservatieve behandeling. Conclusie van de auteurs was dat hun bevindingen suggereren dat BK een effectieve en veilige procedure is bij de behandeling van acute wervelfracturen.</p> <p>Onderzoek werd gesponsord door fabrikant.</p>	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Belangrijkste resultaten	Commentaar	Bewijsklasse ¹⁷
					haematoom en urineweg infectie) en er was sprake van asymptomatische cementlekkage bij 27% van de behandelde wervels.		
Liu et al, 2009	RCT, Follow-up= 6 maanden	N=100	BK (n=50) vs VP (n=50)	Osteoporotische compressie wervelfracturen bij de thoracale-lumbale junctie	<ul style="list-style-type: none"> • Significant meer PMMA gebruikt in de BK groep (5,6ml vs 4,9ml); • Geen significant verschil in VAS (pijn); • Postoperatieve toename van vertebrale wervelhoogte en reductie van kyphotische hoek waren significant beter in de BK groep. Dit werd geblindeerd gemeten. • Twee patiënten in de BK groep hadden een fractuur in naastgelegen gebied. 	De auteurs concluderen dat vanwege de hogere kosten van BK en geen verschil in afname van pijn VP de voorkeur heeft.	B
Lovi et al, 2009	Vergelijkende prospectieve studie, Follow-up= gem 36 maanden	N=154	BK (n=36) vs VP (n=118) De keuze voor BK of VP werd bepaald door een behandelprotocol	Pijnlijke osteoporotische compressie wervelfracturen (1-3 maanden oude fracturen)	<ul style="list-style-type: none"> • BK en VP moeten bij verschillende indicaties worden toegepast. BK bij een kyfose van meer dan 30° en een recente fractuur (< 3 maanden). Anders VP. De resultaten in beide groepen zijn vergelijkbaar. • Nieuwe fracturen traden in 4 patiënten op tijdens de follow-up (allen behandeld met VP) 	Allocatie van patiënten gebeurde aan de hand van vooraf opgestelde criteria. Door verschillende indicaties voor VP en BK zijn deze behandelingen onderling niet betrouwbaar te vergelijken.	B
Schmelzer-Schmied et al, 2009	Vergelijkende prospectieve studie, Follow-up=12 maanden	N=40	BK (n=20) vs conservatief met brace (n=20)	Traumatische pijnlijke niet-osteoporotische wervelfracturen	<ul style="list-style-type: none"> • Bij BK was 1 en 3 maanden na de operatie sprake van significant meer pijn verlichting dan na conservatieve behandeling (VAS). Na 6 en 12 maanden was er geen verschil meer; • In de BK groep was er sprake van minder verlies van vertebrale hoogte; • Asymptomatische lekkages in 45% van de 	De auteurs geven aan dat BK sneller pijnreductie geeft dan een brace. BK veroorzaakte echter vaak	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Belangrijkste resultaten	Commentaar	Bewijsklasse ¹⁷
Schofer et al, 2009	Vergelijkende prospectieve studie, Follow-up=ca 13 maanden	N=60	BK (n=30) vs VP (n=30)	Recente (≤ 28 dagen) compressie wervelfracturen	<p>patiënten behandeld met BK.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er waren geen nieuwe fracturen gedurende de follow-up. • Bij BK en VP significante verbetering van pijn na operatie maar geen significant verschil in verbetering pijn (VAS) BK vs VP; • Bij BK en VP significante verbetering van kyfosehoek na operatie. De verbetering was significant beter in de BK groep tov van VP; • Er was geen significant verschil in de kwaliteit van leven in de BK groep, VP groep (postoperatief) en een gematchte controle groep; • Cement lekkage kwam significant minder voor in de BK groep (2 vs 10); <p>Bij 1 patiënt was er binnen de follow-up periode sprake van een nieuwe fractuur in aangrenzende wervels.</p>	cementlekkages en onduidelijk is wat hiervan op langere termijn de gevolgen zijn. BK en VP toegepast in verschillende klinieken; 11 patiënten lost to follow-up; follow-up consult werd gedaan door orthopaed die niet op de hoogte was van de doorgevoerde interventie	B

Bespreking

- Historie** Wegens het ontbreken van bewijs uit gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek heeft het CVZ in juni 2008 geconcludeerd dat BK bij symptomatische compressie wervelfracturen niet voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en aangegeven tot herbeoordeling over te gaan bij het beschikbaar komen van aanvullend bewijs voor de BK. VP is nog niet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' getoetst.
- Recente wetenschappelijke gegevens** In februari 2009 zijn de 1-jaars data van een RCT gepubliceerd van BK in vergelijking met conservatieve behandeling. Daarnaast zijn in augustus 2009 twee dubbelblinde RCT's gepubliceerd waarin VP is vergeleken met placebo (sham²² operatie). Voor CVZ vormt dit aanleiding voor deze (her)beoordeling van beide technieken.
- Kenmerken van wervelfracturen door osteoporose** Compressie wervelfracturen door osteoporose geven vaker geen dan wel symptomen. Symptomen worden ervaren door ongeveer 30% van de patiënten met radiologisch detecteerbare fracturen. Wanneer er klachten zijn gaat het vaak om pijn en vermindering van mobiliteit en functioneren als gevolg van deze pijn. Deze klachten verdwijnen bij de meeste patiënten (grotendeels) na verloop van tijd (gemiddeld binnen 1-3 maanden) spontaan. Niet gecontroleerd onderzoek bij een aandoening als deze, die heel vaak vanzelf over gaat en geëvalueerd wordt op basis van subjectieve uitkomstmaten, brengt het risico met zich mee de effectiviteit van de interventie te overschatten. Wanneer de interventie dan ook nog eens bestaat uit een operatieve procedure ontstaat mogelijk een extra placebo effect van de operatieve procedure zelf. Dubbelblind gerandomiseerd onderzoek verkleint de kans op bias uiteraard aanzienlijk; vooral wanneer een sham procedure daarvan onderdeel uitmaakt.
- Vertebroplastiek** In augustus 2009 zijn twee dubbelblinde RCT's gepubliceerd waarin vertebroplastiek (VP) is vergeleken met placebo (sham operatie). Zowel in de VP groep als in de placebo groep is er sprake van significante reductie van pijn en verbetering van functioneren/mobiliteit na de interventie, maar er is geen significant verschil tussen de twee behandelgroepen. Beide studies concluderen dan ook dat de klinische verbetering vergelijkbaar was in de twee behandelgroepen. Het is nog niet geheel duidelijk waarin de verklaring voor deze vergelijkbare uitkomsten ligt. Het placebo effect van een operatieve interventie speelt vermoedelijk een grote rol, maar andere oorzaken, zoals bijvoorbeeld het toepassen van lokaal anesthesie, zijn vooralsnog niet uitgesloten. In deze twee

²² Dit zijn nep-operaties waarbij de patiënt daadwerkelijk wordt verdoofd en eventueel ook wordt geopereerd, maar waarbij de te onderzoeken interventie niet plaatsvindt.

RCT's werden (onder andere) oncologische compressie wervelfracturen uitgesloten.

De resultaten van deze twee A2 studies vormen voor CVZ aanleiding vast te stellen dat VP niet méér verbetering geeft op de primaire uitkomstmaten pijn en functionaliteit dan een sham operatie bij de behandeling van osteoporotische compressie wervelfracturen en derhalve niet voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Uitgangspunt bij dit criterium is dat in principe onderzoek met bewijskracht van hogere orde dat van lagere orde verdringt.

Het CVZ heeft zich rekenschap gegeven van de bezwaren die geuit zijn tegen de kwaliteit van deze RCT's, temeer omdat de resultaten hiervan de conclusies uit eerder onderzoek van lager niveau van bewijs weerspreken. Het CVZ is echter van mening dat op zijn minst zeer grote twijfel is ontstaan over de resultaten van eerder gepubliceerde studies van lager niveau van bewijskracht en dat die resultaten dus geen basis kunnen zijn voor een positieve beslissing.

Daar komt bij, dat gegeven de bijzondere kenmerken van compressie wervelfracturen (subjectieve klachten en frequent optredend spontaan herstel) en de aard van de interventie (operatief) het juist in de rede ligt om voor het bepalen van de effectiviteit (in beginsel) dubbelblinde placebo gecontroleerde studies te vereisen en daaraan doorslaggevend gewicht toe te kennen.

Ballon- kyphoplastiek

De resultaten van de RCT waarin BK werd vergeleken met conservatieve behandeling (bewijskracht niveau B) komen min of meer overeen met de positieve resultaten van eerdere niet gerandomiseerde vergelijkende studies. Het CVZ heeft in de beoordeling van 2008 aangegeven dat vanwege de hoeveelheid lagere evidence de resultaten van een RCT voldoende zouden kunnen zijn voor een positief oordeel wat betreft 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Omdat bewijs van een hoger niveau (A2) voor VP de positieve resultaten van de vele ongecontroleerde studies **niet** bevestigt en het ook al om redenen van gevaar van overschatting in de rede ligt onderzoek met een hoger niveau van bewijskracht te vereisen, kan echter (ook) voor BK niet meer worden volstaan met bewijs van niveau B (niet-dubbelblinde RCT) voor een positieve beoordeling. In vergelijkende studies tussen BK en VP is bovendien geen verschil gevonden in de primaire uitkomstmaten pijn en mobiliteit tussen deze twee interventies bij de behandeling van compressie wervelfracturen. Het CVZ concludeert dan ook dat BK (nog) niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij de behandeling van compressie wervelfracturen.

²³ SPJ Muijs, PDS Dijkstra en AR van Erkel. Percutane vertebroplastiek bij wervelfracturen door de ziekte van Kahler, agressief vertebraal hemangioom en bij een traumatische burstfractuur. Ned Tijdschr Geneesk. 2008;152:1686-93

***Compressie
wervelfracturen
niet op basis van
osteoporose.***

Door de expliciete exclusie van patiënten met compressie wervelfracturen op basis van maligne aandoeningen in de beide A2 studies blijft de vraag over de effectiviteit van VP bij deze indicatie bestaan. In studies van lager niveau van bewijs met BK en VP werden deze patiënten niet altijd uitgesloten, maar ze vormden dan meestal slechts een klein percentage van het totale aantal geïncludeerde patiënten en werden niet separaat geanalyseerd.

Mede op basis van een recente meta-analyse van Bouza et al. over de toepassing van BK (en VP) bij maligne wervelfracturen stelt het CVZ vast dat onderzoek van hogere (A of B) kwaliteit op dit moment ontbreekt. Slechts op basis van C studies lijkt met name BK bij deze indicatie relatief veilig en effectief wat betreft de pijnvermindering en de toename van functie te zijn. De auteurs van de meta-analyse geven aan dat de methodologische kwaliteit van de studies onvoldoende is om definitieve conclusies te kunnen trekken en achten verder onderzoek vereist.

In 2008 verscheen in het NTVG een artikel van Nederlandse auteurs uit het LUMC²³ waarin zij drie casus beschreven van succesvolle toepassing van VP bij pathologische wervelfracturen. Ondanks de veelbelovende klinische resultaten (vergelijkbaar met die uit eerdere studies) geven de auteurs aan van mening te zijn dat gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek nodig is.

Ook voor het CVZ leidt de lage kwaliteit van de studies tot de conclusie dat VP en BK (nog) niet bewezen effectief zijn bij de behandeling van pathologische wervelfracturen en daarmee (nog) niet conform de stand van wetenschap en praktijk.

Inhoudelijke consultatie

***Wetenschappelijke
verenigingen***

De wetenschappelijke verenigingen van de radiologen (NVvR), de orthopeden (NOV), de internisten (NIV), de reumatologen (NVR) en de geriateren (NVKG) zijn gevraagd om inhoudelijk commentaar te leveren op de concept versie van deze rapportage. De vijf verenigingen hebben allen gebruik gemaakt van deze mogelijkheid. De reacties zijn weergegeven in Bijlage 4, 5, 6, 7 en 8.

Ontvangen reacties

De ontvangen reacties vatten we hierna, voor elke wetenschappelijke vereniging afzonderlijk, in grote lijnen samen. Aansluitend geven we - zo nodig - onze reactie. Enkele opmerkingen hebben ons aanleiding gegeven de tekst van het rapport aan te vullen.

***Nederlandse
Internisten
Vereniging***

De NIV laat weten dat de beoordeling van BK en VP conform de huidige wetenschappelijke inzichten is. Ze geeft het advies mogelijk aan het rapport toe te voegen dat het risico op wervelcompressiefracturen in naburige wervels na VP toeneemt.

Reactie CVZ	In de wetenschappelijke literatuur is bij onderzoeken het ontstaan van (naburige) wervelfracturen in aansluiting op de behandeling merendeels geen specifieke uitkomstmaat en is de power in de studies niet toereikend voor definitieve conclusies hierover. De gegevens vermelden we in tabel 1.
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie	De Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie wenst het standpunt over VP en BK niet te bestrijden.
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie	De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie kan zich vinden in het niet standaard vergoeden van de ingrepen BK en VP. Zij geeft aan ervan uit te gaan dat deze ingrepen in de nieuwe richtlijn Osteoporose identiek worden gekwalificeerd/gewaardeerd. Wanneer dat niet het geval is houdt de Vereniging zich het recht voor op haar standpunt terug te komen.
Reactie CVZ	Richtlijnen zijn in eerste instantie bedoeld ter ondersteuning van de professional bij de behandeling van patiënten. Over deze primaire doelstelling van een richtlijn spreekt het CVZ zich niet uit. Wel is het de taak van CVZ vast te stellen of zorg ten laste kan komen van collectieve middelen. Hiervoor is voor interventies (uit richtlijnen) onder andere van belang dat deze voldoen aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Voor VP en BK heeft het CVZ in dit rapport vastgesteld dat deze daaraan niet voldoen.
Nederlandse Vereniging voor Radiologie	De Nederlandse Vereniging voor Radiologie heeft een tweeledige reactie gegeven: een meer algemene brief geschetst vanuit de achtergrondsituatie in Nederland en een meer specifieke reactie op de twee dubbelblinde studies. In haar algemene reactie concludeert de NVvR dat de discussie over VP nog volop gaande is en het te vroeg is om deze 'definitief ten grave te dragen'. Zij geeft aan dat, juist omdat er te weinig bewijs was voor de waarde van VP in vergelijking met een medicamenteuze behandeling, in Nederland al in 2003 gestart werd met nader onderzoek. In dat kader werd ook een (nog) niet gepubliceerde Nederlandse trial (Vertos II) verricht waarin patiënten (met minder dan 6 weken pijn) gerandomiseerd werden voor VP versus conservatieve behandeling. De VP leidde tot positieve resultaten.
Brief	
Bijlage	In haar bijlage met een specifieke reactie op de 2 dubbelblinde RCT's heeft de NVvR een aantal opmerkingen gemaakt. De NVvR geeft aan dat beide dubbelblinde RCT's een lange inclusieperiode behoeft voor verkrijging van beperkte aantallen patiënten en vraagt zich af of niet juist patiënten met een meer acute ernstige pijn geen toestemming hebben gegeven voor inclusie in de studie. Ook heeft ze bezwaar tegen het feit dat patiënten werden geïncludeerd die tot 1 jaar klachten hadden: daar volgens de NVvR bekend is, dat VP alleen in het eerste jaar effectief is. De NVvR vindt dat de conclusies die door de auteurs en de editor worden getrokken

Reactie CVZ op brief	<p>veel te resoluut zijn en onvoldoende ruimte laten voor een goede discussie en interpretatie. Aanvullend wordt opgemerkt dat VP ook gebruikt wordt bij metastasen en de ziekte van Kahler; de bijzondere waarde van VP hierbij is volgens de NVvR de vernietiging van tumorweefsel in de wervel en de stabilisatie door het cement.</p> <p>Het is niet de bedoeling van het CVZ de VP ‘definitief ten grave te dragen’. Hieronder lichten we op pagina 22 toe hoe de pakketbeslissing daarin past. Wat betreft de (nog) niet gepubliceerde Nederlandse Vertos II trial willen we graag het volgende opmerken. Het CVZ neemt alleen gepubliceerde en peer-reviewed artikelen mee in haar beoordeling. Verder is het zo dat ook een eventuele publicatie van de Vertos II trial onverlet laat, dat er bewijs van hoger niveau is dat de bevindingen van deze trial op zijn minst in twijfel trekt. De uitkomst van de toets ‘stand van de wetenschap en praktijk’ blijft, zo mag worden aangenomen, ook bij eventuele publicatie onveranderd. Voor onze conclusie over de effectiviteit van VP bij pathologische wervelfracturen willen we graag verwijzen naar pagina 17 en 18 van dit rapport. Onze reactie op het commentaar over de kwaliteit van de 2 dubbelblinde RCT’s hebben we vorm gegeven in de paragraaf “Inhoudelijke reactie CVZ op commentaar dubbelblinde RCT’s” op pagina 22.</p>
Nederlandse Orthopaedische Vereniging	<p>Op verzoek van het NOV bestuur hebben de leden van de wervelkolom werkgroep, verenigd in de Dutch Spine Society (DSS) gereageerd. De DSS mist in het rapport een weergave van de discussie die in wetenschappelijke tijdschriften is ontstaan na de publicatie van de dubbelblinde studies. Zij geeft in de bijlage bij haar brief een aantal van deze reacties letterlijk in kopie weer. Samenvattend komen in de bijlage de volgende commentaren op de dubbelblinde RCT’s aan de orde: cross-over van patiënten kan de conclusies beïnvloeden; inclusie van patiënten met pijn langer dan 3 maanden (meerderheid) beïnvloedt de resultaten omdat de pijn bij een wervelfractuur ook spontaan binnen 3 tot 6 maanden vermindert en juist deze patiënten, met afnemende pijn, willen wel deelnemen aan een trial als deze; selectiebias bij inclusie van patiënten wordt verder ook vermoed door de lange tijd die nodig was om patiënten in de trial op te nemen. Verder stelt de DSS dat de subgroep van patiënten voor wie de VP wel van belang zou kunnen zijn op basis van alle bestaande onderzoeken gedefinieerd moet worden.</p>
Bijlage	<p>In de paragraaf “Inhoudelijke reactie CVZ op commentaar dubbelblinde RCT’s” hieronder gaan we meer gericht in op de opmerkingen in de bijlage.</p>
Brief	<p>De DSS constateert in haar brief de volgende zaken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osteoporotische wervelinzakkingen hebben meestal een goedaardig beloop. Op lange termijn maakt het niet uit hoe patiënten worden behandeld. • VP is mogelijk effectief bij een subgroep; nader

- onderzoek is nodig.
- De twee dubbelblinde RCT's geven geen definitief antwoord over VP door methodologische zwaktes
- Zoals vaak bij goedaardige 'self-limiting' aandoeningen is er altijd gevaar voor overbehandeling. Het gaat dan om scherper stellen van indicaties.

In de brief vraagt de DSS zich verder af hoe het CVZ kan concluderen dat VP ook niet werkt bij pathologische fracturen *omdat* het niet werkt bij osteoporose. De DSS wijst in dit kader op de behandeling van pijn door VP bij mensen met een beperkte levensverwachting en refereert aan een NHS-NICE Guideline. De DSS meent dat het CVZ ondeskundig gebruik maakt van EBM voor doeleinden die verzekeraars betreffen.

Reactie CVZ op de brief

Het CVZ beoordeelt aan de hand van door de minister van VWS opgestelde regelgeving of zorg tot het te verzekeren basispakket behoort. Eén van de toetspunten is de 'Stand van de Wetenschap en Praktijk'. Het CVZ is geen belangenorganisatie van verzekeraars.

Het CVZ is het eens met de constatering in de brief van de DSS dat de klachten van osteoporotische wervelinzakkingen meestal na verloop van tijd spontaan verdwijnen en dat bij aandoeningen als deze het gevaar van overbehandeling in het geheel niet denkbeeldig is. Het CVZ meent juist daarom dat bij aandoeningen als deze (in beginsel) bewijs van het hoogste niveau noodzakelijk is om de effectiviteit van interventies vast te stellen. Uiteraard is niet uitgesloten dat in de toekomst op basis van onderzoek van hetzelfde niveau andere conclusies moeten worden getrokken; bijvoorbeeld, zoals u suggereert, voor meer specifieke indicaties.

Het CVZ stelt ten aanzien van maligne wervelcompressie fracturen niet, zoals de DSS schrijft, dat VP hierbij ook niet werkt *omdat* het niet werkt bij osteoporose.

Wel stellen we vast dat onderzoek van hoge kwaliteit op dit moment ontbreekt. De methodologische kwaliteit van de studies is onvoldoende om definitieve conclusies te kunnen trekken. Zoals op pagina 18 en 19 is toegelicht, acht het CVZ voor dit specifieke indicatiegebied nader onderzoek van hoger niveau vereist en ziet het geen aanleiding genoeg te nemen met bewijs van lager niveau.

Inhoudelijke reactie CVZ op commentaar van NVvR en NOV op de dubbelblinde RCT's

Zowel de NVvR als ook de NOV hebben bezwaren tegen de conclusies van de dubbelblinde RCT's en geven aan van mening te zijn dat geselecteerde patiëntenpopulaties geïnccludeerd zijn, die de uitkomsten van de onderzoeken in hun ogen niet generaliseerbaar maken. Ook in wetenschappelijke tijdschriften worden deze en andere bezwaren tegen de beide dubbelblinde RCT's ingebracht. De auteurs van beide studies gaan uitgebreid hierop in.²⁴

²⁴ The Spine Journal 10 (2010) 241-243

Op dit moment zijn deze twee studies hoe dan ook de enige dubbelblinde RCT's voor deze interventie. Mede gegeven het feit dat het bij compressie wervelfracturen door osteoporose gaat om een aandoening die vaak vanzelf over gaat en leidt tot subjectieve symptomatologie (en uitkomstmaten), is het CVZ van mening dat er op zijn minst zeer grote twijfel is ontstaan over de resultaten van eerder gepubliceerde studies van lager niveau van bewijskracht. Aansluitend bij de kritiek over de methodologische kwaliteit van de studies is het CVZ van mening dat uiteraard niet uitgesloten kan worden dat er bijvoorbeeld toch een groep patiënten zou zijn voor wie de VP wel effectief is. Bewijs daarvoor kan gegenereerd worden in toekomstige studies van het hoogste niveau.

Pakketbeslissing en toepassing van VP en BK

De NOV en NVvR geven aan dat naar hun idee de discussie rond de effectiviteit van VP nog niet geheel gesloten is en vinden dat deze interventie daarmee niet 'ten grave moet worden gedragen' of 'strikt geweerd moet worden'. Het CVZ doet zulks ook niet. Het constateert slechts dat bewijs van het hoogste niveau aannemelijk maakt dat VP even goed werkt als de sham operatie en er op zijn minst zeer ernstige twijfel is ontstaan over de effectiviteit van de VP. Deze voldoet daarmee niet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. De VP kan op grond van dit rapport niet vergoed worden met een beroep op de Zvw (basisverzekering). Toepassing ervan blijft mogelijk; bij voorkeur in onderzoeksverband. Het Nederlandse Zorgfinancieringsstelsel kent mogelijkheden om, als zorg niet vanwege de basisverzekering vergoed wordt, deze zorg toch te financieren. Enkele van die mogelijkheden zijn de academische component en de LPT (lokale productiegebonden toeslag). Via ZonMw zou onderzoek naar de effectiviteit van VP/BK (bij bepaalde indicaties) kunnen worden uitgevoerd. Eén of andere vorm van voorwaardelijke financiering zou het genereren van goede data over de effectiviteit van deze behandeling zeer kunnen bevorderen.²⁵ Mochten in de toekomst studies van hetzelfde niveau een ander licht op de zaak werpen dan zal dit uiteraard kunnen leiden tot een heroverweging.

Standpunt stand van wetenschap & praktijk

Samenvatting

Het CVZ heeft beoordeeld of VP en BK, behandelingen voor compressie wervelfracturen, tot de te verzekeren prestaties ingevolge de Zorgverzekeringswet (Zvw) behoren. Symptomen van compressie wervelfracturen door osteoporose worden ervaren door ongeveer 30% van de patiënten met radiologisch detecteerbare fracturen. Wanneer er klachten zijn gaat het vaak om pijn en vermindering van mobiliteit en

²⁵ Voorwaardelijke financiering ten behoeve van een verantwoord pakket. CVZ rapport dec 2009.

functioneren als gevolg van deze pijn. Deze klachten verdwijnen bij de meeste patiënten (grotendeels) na verloop van tijd (gemiddeld binnen 1-3 maanden) spontaan. Niet gecontroleerd onderzoek bij een aandoening als deze, die heel vaak vanzelf over gaat en geëvalueerd wordt op basis van subjectieve uitkomstmaten, brengt het risico met zich mee de effectiviteit van de interventie te overschatten. Wanneer de interventie dan ook nog eens bestaat uit een operatieve procedure ontstaat mogelijk een extra placebo effect van de operatieve procedure zelf. Dubbelblind gerandomiseerd onderzoek verkleint de kans op bias uiteraard aanzienlijk; vooral wanneer een sham procedure daarvan onderdeel uitmaakt.

Twee onafhankelijke dubbelblinde placebogecontroleerde studies naar de effectiviteit van VP bij de behandeling van osteoporotische wervelcompressiefracturen komen tot de conclusie dat de VP en de sham operatie een niet statistisch significant verschillend positief effect hebben op pijnvermindering en toename van mobiliteit. Deze resultaten bevestigen de bevindingen bij eerder onderzoek van lager niveau van bewijs, waarin VP wel effectief leek, niet, maar trekken deze ernstig in twijfel. In wetenschappelijke tijdschriften en in de reacties van 2 van de 5 door het CVZ geconsulteerde wetenschappelijke verenigingen is dan ook uitgebreid gereageerd op deze twee studies. Men twijfelt aan de methodologische kwaliteit en de generaliseerbaarheid van de conclusies. Het CVZ is van oordeel dat door de beide dubbelblinde RCT's op zijn minst ernstige twijfel is ontstaan over de effectiviteit van VP en BK en dat onderzoek van vergelijkbaar niveau nodig is om de conclusies ervan eventueel te weerleggen.

Actualiteit

Het CVZ heeft in augustus 2010 een aanvullende literatuurschets verricht met de ook eerder gebruikte zoektermen voor de periode vanaf november 2009. We vonden geen aanvullende publicaties van onderzoek met de hoogste bewijslast (niveau A; dubbelblinde gerandomiseerde trials). Zeer recent is in de Lancet (online op 10 augustus 2010) wel een artikel verschenen over de Vertos II trial; een niet geblindeerde RCT (bewijskracht niveau B) waarin vertebroplastiek werd vergeleken met conservatieve behandeling bij patiënten met een compressie wervelfractuur.²⁶ Het CVZ kreeg al eerder inzage in deze studie, die op dat moment nog niet gepubliceerd of geaccepteerd was, van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie. Ondanks de positieve uitkomsten van deze studie voor de vertebroplastiek ziet het CVZ geen aanleiding zijn conclusie op basis van de stand van de wetenschap en praktijk

²⁶ Klazen CA, Lohle PN, de Vries J, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial.

te veranderen. Bewijs van hoger niveau trekt ook de bevindingen van deze trial op zijn minst ernstig in twijfel.

Standpunt

De conclusie van het CVZ is dat VP en BK niet voldoen aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en daarmee geen te verzekeren zorg zijn volgens de Zorgverzekeringswet.

Bijlage 1: Literatuursearch effectiviteit

- **Searchdatum:** 13-11-2009
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed), EMBASE en Cochrane Library
- **Zoektermen:**
 - ("vertebroplasty"[MeSH Terms] OR Vertebroplasty[Text Word] OR kyphoplasty[Text Word])
- **Limieten:** vanaf januari 2008

Overzicht relevante abstracts

Referentie	Geinclud	Reden van exclusie
Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. N Engl J Med. 2009 Aug 6;361(6):569-79.	X	
Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. N Engl J Med. 2009 Aug 6;361(6):557-68.	X	
Kallmes DF, Comstock BA, Gray LA, et al. Baseline pain and disability in the Investigational Vertebroplasty Efficacy and Safety Trial. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30(6): 1203-5.		Deze publicatie beschrijft alleen Baseline karakteristieken van de RCT en geen resultaten
Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. Lancet 2009; 373(9668): 1016-24.	X	
Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. Efficacy and safety of vertebroplasty for treatment of painful osteoporotic vertebral fractures: a randomised controlled trial [ACTRN012605000079640]. BMC Musculoskelet Disord 2008; 9, 15		Deze publicatie beschrijft alleen Baseline karakteristieken van de RCT en geen resultaten
Aslam E, Muhammad T, Sharif S. Percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression fractures: our initial experience. J Pak Med Assoc 2008; 58(9): 498-501.		Case serie
Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM, et al. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures: three-months follow-up in a clinical randomized study. Spine (Phila Pa 1976). 2009 Jun 1;34(13):1349-54.	X	
Future directions in percutaneous vertebroplasty Direzioni future della vertebroplastica percutanea. Radiol Med 2009; 114(6): 976-83.		Expert opinie (geen systematische review uitgevoerd)
Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Cediel P, et al. Balloon kyphoplasty in malignant spinal fractures: a systematic review and meta-analysis. BMC Palliat Care 2009; 8, 12.	X	
Felder-Puig R, Piso B, Guba B, et al. Kyphoplastie und Vertebroplastie bei osteoporotischen Wirbelkorperkompressionsfrakturen: Systematischer Review. Orthopade 2009; 38(7): 606-15.		Anderstalig artikel
Lee MJ, Dumonski M, Cahill P, et al. Percutaneous treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of complications. Spine 2009; 34(11): 1228-32.	x	
McGirt MJ, Parker SL, Wolinsky JP, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures: an evidenced-based review of the literature. Spine J 2009; 9(6): 501-8.	X	
Sietsma MS, Heerspink FO, Ploeg WT, et al. Kyphoplasty as treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: relatively safe, but still no evidence of functional improvement; a review of the literature. Ned Tijdschr Geneeskd 2008;152(16):944-50	X	

Referentie	Geïnc- deerd	Reden van exclusie
Buchbinder R, Osborne RH, Kallmes D. Vertebroplasty appears no better than placebo for painful osteoporotic spinal fractures, and has potential to cause harm. Med J Aust 2009; 191(9): 476-7.	Reactie op kritiek RCT's	
Pflugmacher R, Taylor R, Agarwal A, et al. Balloon kyphoplasty in the treatment of metastatic disease of the spine: a 2-year prospective evaluation. Eur Spine J 2008; 17(8): 1042-8.		Geïnccludeerd in systematische review van Bouza et al.
Lovi A, Teli M, Ortolina A, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty: complementary techniques for the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. A prospective non-randomised study on 154 patients. Eur Spine J 2009.	X	
Schmelzer-Schmied N, Cartens C, Meeder PJ, et al. Comparison of kyphoplasty with use of a calcium phosphate cement and non-operative therapy in patients with traumatic non-osteoporotic vertebral fractures. Eur Spine J 2009; 18(5): 624-9.	X	
Schofer MD, Efe T, Timmesfeld N, et al. Comparison of kyphoplasty and vertebroplasty in the treatment of fresh vertebral compression fractures. Arch Orthop Trauma Surg 2009.	X	

Bijlage 2: Overzicht van standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
Cigna	Amerikaanse verzekeraar	<p>CIGNA HealthCare vergoed de behandeling met VP en BK indien medisch noodzakelijk na dat standaard behandeling heeft gefaald om de symptomen te verhelpen en aan 1 van de volgende criteria wordt voldaan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osteoporotische, osteolytische, osteonecrotische, of steroid-geïnduceerde vertebrale compressie fractuur met persistente, invaliderende pijn die niet ontvankelijk is voor conservatieve behandeling gedurende minstens 6 weken • Hevige rugpijn als gevolg van de vernietiging van een vertebraal segment door osteolytische vertebrale metastase of multiple myeloom • Pijnlijk en/of aggressief hemangioom of eosinofiel granuloom van de wervelkolom 	April 2009
AETNA	Amerikaanse verzekeraar	<p>Percutane VP of BK wordt medisch noodzakelijk geacht bij patiënten met persistente, invaliderende pijn in de cervicale, lumbale of thoracale wervels als gevolg van:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Een primair maligne tumor van het bot of beenmerg, of • Secundaire osteolytische metastase, exclusief sacrum en coccyx, of • Multiple myeloma, of • Pijnlijk en/of aggressief hemangioom, of • Pijnlijke, verzwakkende osteoporotische compressie fractuur, of • Steroïde-geïnduceerde fracturen, of • Pijnlijk eosinofiel granuloom met wervelkolom instabiliteit, of • Traumatische fractuur, of • Versteving van de fractuur van het vertebrale fragment voor chirurgie <p>Én:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernstige, invaliderende pijn of verlies van mobiliteit die niet kan worden verlicht door optimale medische behandeling, en • Andere oorzaken van pijn zijn uitgesloten door middel van een CT of MRI, en • Het desbetreffende segment is niet zwaar beschadigd en is minstens een derde van zijn originele hoogte 	Oktober 2009

Bijlage 3: Overzicht lopende vergelijkende studies

Naam studie	Beschrijving	Begin datum	Verwachte eind datum	Follow-up duur	Commentaar
CTCB	Anderson Circulating Tumor Cell Burden Study	December 2008	December 2013	7 dagen	Gerandomiseerd
OSTEO+6	Comparison of Balloon Kyphoplasty and Vertebroplasty in Subacute Osteoporotic Vertebral Fractures	December 2007	September 2012	12 maanden	Gerandomiseerd
TRAUMAA1-2-3	Comparative Study of Balloon Kyphoplasty and Conservative Treatment	December 2007	September 2012	12 maanden	Gerandomiseerd
OSTEO-6	Comparison of Balloon Kyphoplasty, Vertebroplasty and Conservative Management in Acute Osteoporotic Vertebral Fractures	December 2007	September 2012	12 maanden	Gerandomiseerd
EFFECTS	Evaluation of Fracture Fixation With Energy and Cement in Tumors of the Spine	Juli 2007	Juli 2010	36 maanden	Gerandomiseerd
KAVIAR study	Kyphoplasty and Vertebroplasty in the augmentation and restauration of vertebral body compression fracture	Augustus 2006	Augustus 2011	24 maanden	Gerandomiseerd
nvt	Analysis of the Impact in the Quality of Life of Patients With Pain Secondary to Osteoporotic Vertebral Fractures Receiving Conservative Treatment Versus Percutaneous Vertebroplasty	Maart 2006	Juni 2010	12 maanden	Gerandomiseerd
VERTOS-II	Pecutaneous Vertebroplasty Versus Conservative Therapy	Oktober 2005	Mei 2010	24 maanden	Gerandomiseerd
CEEP study	Cost Effectiveness and Efficacy of Kyphoplasty and Vertebroplasty Trial	September 2005	Niet bekend	24 maanden	Gerandomiseerd
nvt	Percutaneous Vertebroplasty Versus Conservative Treatment of Pain: A Prospective, Randomized Controlled Study of Osteoporotic Fractures in the Spine	Maart 2004	Januari 2008	12 maanden	Gerandomiseerd
EVAR	Evaluation of Vertebroplasty Associated With Radiotherapy for Spine Metastases (EVAR)	November 2005	Augustus 2008	3 maanden	Gerandomiseerd
nvt	Potential Vertebroplasty Use in the Treatment of Vertebral Metastasis From Breast and Prostate Cancer	Sept 2005		1 jaar	Gerandomiseerd

Bron: <http://clinicaltrials.gov>

Bijlage 4: Reactie Nederlandse Internisten Vereniging

Geachte mevrouw

Zie onderstaande reactie namens de NIV i.h.k.v. (her)beoordeling van ballonkyfoplastiek en vertebroplastiek. De beoordeling van ballonkyfoplastiek en vertebroplastiek is conform de huidige wetenschappelijke inzichten. Dubbelblinde gerandomiseerde studies laten geen winst zien voor vertebroplastiek. Wat betreft kyfoplastiek, is er een gecontroleerde studie die minimale winst laat zien. Aan het rapport zou nog kunnen worden toegevoegd dat het risico op wervelcompressiefracturen in naburige wervels na vertebroplastiek toeneemt (Mudano AS et al. Vertebroplasty and kyphoplasty are associated with an increased risk of secondary vertebral compression fractures: a population-based cohort study. Osteoporos Int 2009; 20: 819-26). Zal ik gezien de termijn meteen een copie naar CVZ sturen?

Met vriendelijke groeten
Prof. dr. P. Lips
Endocrine section
Department of Internal Medicine
VU medical center

drs. B.X. (Bas) Oude Elberink, directeur
Nederlandse Internisten Vereniging
Mercatorlaan 1200
Postbus 20066
3502 LB Utrecht
Tel.: 030 - 2823380 of 06-51588229
www.internisten.nl

Bijlage 5: Reactie Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie



College voor Zorgverzekeringen
Mw. S. Kleijnen
Postbus 320
1110 AH Diemen

Utrecht, 3 maart 2010

Kenmerk: U-100235/AA/cv

Betreft: Inhoudelijke raadpleging: (her)beoordeling van ballonkyphoplastiek en vertebroplastiek

Geachte mevrouw Kleijnen,

De NVKG heeft uw verzoek tot consultatie van het concept standpunt 'beoordeling stand van de wetenschap en praktijk ballonkyphoplastiek en vertebroplastiek' ontvangen.

Hierbij wil ik u laten weten dat de NVKG het standpunt van het niet in vergoeding komen van de kyphoplastiek en vertebroplastiek niet wenst te bestrijden.

Ik vertrouw erop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

Mw. drs. J.A.M. Wilmer
Voorzitter Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie

NVKG
Dutch Geriatrics Society
Mercatorlaan 1200
Postbus 2704
3500 GS Utrecht
T (030) 28 23 930
F (030) 28 23 931
E info@nvkg.nl
W www.nvkg.nl

Bijlage 6: Reactie Nederlandse Vereniging voor Rheumatologie

Geachte mevrouw.....,

Namens dr. T.L.Th.A. Jansen, reumatoloog en commissaris kwaliteit, deel ik u het volgende mede.

Gezien gevoerde redenering enerzijds en anderzijds ontbreken van voldoende bewijs dat genoemde ingrepen superieur zijn, kunnen we ons vinden in het niet standaard vergoeden van dergelijke ingrepen. De Commissie Kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie gaat ervan uit dat deze ingreep in de richtlijn osteoporose identiek wordt gekwalificeerd/gewaardeerd. Echter, wanneer er discrepantie zou ontstaan tussen de richtlijn osteoporose (in de maak) en huidig CVZ-standpunt houden we ons het recht voor hierop terug te komen.

Met vriendelijke groet,

Dr. F. Jelles, directeur

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Domus Medica
Postbus 20071, 3502 LB Utrecht
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Telefoon (030) 28 23 818
Fax (030) 28 23 858
E-mail secrnvr@tiscali.nl

Bijlage 7: Reactie Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Geachte mevr, bij deze geven wij u de reactie van de NVvR .

Eerst even wat over de achtergrond.

Rond 2002 is men in Tilburg gestart met vertebroplasty. Fransen uit Gent heeft hen daarbij geholpen.

In 2003 zijn we in UMC Utrecht begonnen mbv Tilburg en Gent. Zo is het langzaam over Nederland verspreid.

Omdat er weinig bewijs was mbt de waarde van vertebroplasty tov medicamenteuze behandeling zijn we in juli 2003 begonnen met de Vertos 1 studie. Die heeft gelopen tot juni 2005. Hierin werd vertebroplasty vergeleken met medicamenteuze therapie. Na ongeveer 40 patiënten zijn wij gestopt omdat de medicamenteuze groep massaal overstaken naar de vertebroplasty groep. Probleem hier was dat het vaak chronische patiënten waren die al lang klachten hadden en niet meer wilden wachten. We hebben vervolgens de Vertos 2 studie opgezet oa met sponsoring van Zondoelmatigheid. Hierbij includeerden we mensen die via de huisarts naar de röntgen werden gestuurd ivm acute rugklachten en bij wie op de foto een fractuur werd gezien. Deze patiënten werden gerandomiseerd weer voor vertebroplasty of medicatie. Met een jaar follow up was deze studie afgerond in juni 2009. Deze studie toonde een positief resultaat na de behandeling mbv vertebroplasty. Op het moment dat wij onze resultaten opstuurden naar de NEJM verschenen daar net de 2 sham studies en waren ze niet meer bereid onze studie te plaatsen.

In het bijgevoegde document "reactie vertebroplasty doc" geeft (interventie radioloog in) een reactie op deze 2 stukken. Onduidelijke patiënten selectie is een belangrijk item. Vervolgens hebben wij ons artikel naar de Lancet gestuurd . Dit weekend hoorden we dat ze bereid zijn het te plaatsen na nog wat aanpassingen. Het artikel zoals gesubmit naar de Lancet is bijgevoegd. De stand is nu als volgt: 2 sham studies negatief. De FREE studie voor kyfoplasty die veel op de Vertos studie lijkt positief en de Vertos studie ook positief. De laatste 2 zijn natuurlijk niet dubbelblind maar pragmatisch wat denk ik voor de klinische praktijk zeker zo belangrijk is. Binnen enkele weken zullen wij ook komen met een stuk voor het NTvG om ook in Nederland de discussie verder aan te zwengelen. Al met al ben ik van mening dat het nog te vroeg is om de vertebroplasty te graven te dragen.

De discussie is nog volop gaande en een definitief standpunt lijkt mij voorbarig.

Vriendelijke groet

Prof.dr W.P.Th.M. Mali
U.M.C. Utrecht
Afdeling Radiologie, E.01.132
Heidelberglaan 100
3584 CX UTRECHT
Tel. 088-7556689
Fax 030-2581098

REACTIE OP SHAM STUDIES

Beste

Bijgevoegd vind je de reacties op de artikelen van Buchbinder et al. en Kallmes et al. Aan het eind deze reacties weer het reageren van de auteurs en de editor van NEJM.

In het kort komt het hier op neer:

Patiënten hebben een significante pijnreductie in zowel de placebo als de vertebroplastiek groepen. Placebo-effect zal ongetwijfeld een rol spelen. We weten niet in hoeverre cement (niet het duurste deel van de procedure) of de analgesie in de placebo groep hier een aandeel in hebben.

Van de respectievelijk bijna 500 en 1800 potentiële patiënten zijn er uiteindelijk maar respectievelijk 78 en 131 gerandomiseerd in nota bene een zeer lange tijd (4 jaar) tijd. Naar de voor de patiënten subjectieve selectie criteria (doe ik nou wel of niet met zo'n studie mee, nu ik zoveel pijn heb) kan je alleen maar gissen. Ik vrees dat patiënten die van een meer acute ernstige pijn afwillen niet zo snel zullen instemmen met het meedoen met deze studies als het krijgen van een vertebroplastiek het alternatief is.

Door de kleine groepen in beide studie is de statistische power erg laag. Verschillen tussen de groepen zijn er namelijk wel degelijk. Na 1 en 3 maanden na de procedure is het RR respectievelijk 1,5 en 1,2 ten faveure van vertebroplastiek.

Beide studies hebben patiënten geïncludeerd die klachten hadden die tot 1 jaar bestonden. Er is bekend dat de pijnscores van patiënten die medicatie krijgen of een vertebroplastiek ondergaan na 1 jaar weer gelijk zijn (naar elkaar toe trekken). Dat betekent dat vertebroplastiek alleen in het eerste jaar effectief is. Het spreekt vanzelf dat als er patiënten met langer bestaande klachten worden gerandomiseerd (patiënten werden pas benaderd nadat bekend was dat pijnmedicatie gedurende ten minste 6 weken niet voldoende hielp en bij de hele randomisatie procedure zal er ongetwijfeld ook wat tijd verloren gaan) de verschillen kleiner zullen zijn tussen behandeling en placebo. Dit de reden dat wij de grens voor behandelen op maximaal een half jaar stellen nadat de klachten zijn ontstaan.

Verder is één van de inclusie criteria van Kallmes et al. een MRI of een nucleaire botscan van de wervels. Een botscan kan maar heel lastig differentiëren tussen degeneratie en fractuur. Je weet derhalve niet of er voor deel facet degeneratie en bothaken werden behandeld ipv een fractuur. Voor degeneratieve afwijkingen helpt een vertebroplastiek natuurlijk niet.

Verder behandelen wij in ons centrum ook metastasen en morbus Kahler, waarvan bekend is dat tumorweefsel binnen een straal van 1 cm van het cement dood gaat, waarschijnlijk ten gevolge van het chemtoxische effect (waarschijnlijk ook een zeer belangrijke oorzaak van de pijnreductie bij fracturen) van het cement. Bijna al het tumorweefsel gaat zodoende dood in de wervel. Tegelijkertijd geeft cement de stabilisatie die daarna nodig is.

Al met al zijn de artikelen een mooie aanleiding om de vertebroplastiek tegen het licht te houden. Evidence-based medicine is iets dat ik in hoge mate ondersteun. De conclusies echter die worden getrokken door zowel de auteurs als de editor zijn helaas veel te resoluut en onvoldoende ruimte over voor een goede discussie en interpretatie. Het lijkt wel alsof ze hun mening per se door willen drukken. Dat is jammer. Naar de persoonlijke redenen van deze mensen kunnen we alleen maar gissen.

Natuurlijk ben ik bereid om het één en ander toe te lichten.

Vriendelijke groet,

.....
Radioloog

Bijlage 8: Reactie Nederlandse Orthopaedische Vereniging

Dutch Spine Society
P.O. Box 9011
6500 GM NIJMEGEN
E-mail: info@dspine.nl
Tel.: +31 (0)24 - 365 92 96
Fax: +31 (0)24 - 365 93 17
Aan het bestuur van de NOV
18 maart 2010

Op verzoek van de NOV hebben wij als DSS bestuur het concept rapport 'Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk ballonkyphoplastiek en vertebroplastiek' gelezen.

Dit rapport is voorbereid naar aanleiding van twee recent gepubliceerde RCT's over de effectiviteit van vertebroplasty voor de behandeling van osteoporotische compressie fracturen van de wervelkolom. Wij hebben het rapport met toenemende verbazing gelezen. In zijn huidige vorm onderstreept het rapport de circulerende waarschuwingen over de gevaren van misbruik van EBM principes door verzekeraars.

De genoemde twee studies hebben zeker veel ophef veroorzaakt binnen de wervelkolom chirurgie wereld en hebben diverse reacties teweeg gebracht. Juist deze discussies en 'comments' in wetenschappelijke tijdschriften plaatsen de bewuste belangrijke publicaties in het juiste perspectief. Recent hebben collega's uit LUMC hierover een artikel gepubliceerd in het tijdschrift Medisch Contact (Nieuwenhuijse). Helaas constateren wij dat de auteurs van het voorliggende concept rapport deze discussies volledig negeren.

In het rapport worden 'strong recommendations' geformuleerd, terwijl men juist daar waar er sprake is van 'conflicting evidence' hier uitermate terughoudend in dient te zijn. Graag verwijzen wij naar de bijlage voor een heldere uiteenzetting hoe om te gaan met 'evidence' in relatie tot het formuleren van 'recommendations' (o.a. referentie Fisher en Wood).

Graag verwijzen wij ook naar de bijlage voor een aantal citaten in 'editorials' van vooraanstaande tijdschriften, welke zijn geschreven door autoriteiten op dit specialistische gebied. Zo kunnen wij noemen de reactie van collega Weinstein in hetzelfde issue van de NEJM, alsmede de officiële reactie van de North American Spine Society e.a. (Bono).

Als wij de huidige evidence over de zin en onzin van vertebroplasty op een rijtje zetten komen wij tot de volgende constatering:

- Osteoporotische wervel inzakking hebben meestal een goedaardig natuurlijk beloop. De behandelaars moeten de patiënten goed informeren dat het op de lange termijn waarschijnlijk niet veel uitmaakt hoe ze worden behandeld.
- VP is mogelijk effectief als pijnbestrijding bij een subgroep van deze patiënten. Studies moeten zich richten op betere definiëring van deze subgroepen.
- De twee recente RCT's zijn weliswaar lovenswaardig voor hun inspanningen maar vanwege methodologische zwaktes geven zij geen definitief antwoord wanneer VP te kiezen is over een afwachtend beleid.
- Zoals vaak bij goedaardige 'self-limiting' aandoeningen met een simpele interventie mogelijkheid (vb tonsillectomie, arthroscopie of lumbale HNP) is er altijd het gevaar van overbehandeling mede veroorzaakt door financiële motieven. Het gaat juist dan om het scherper stellen van indicaties maar niet volledig uitbannen van deze ingrepen.

De meningen van de samenstellers van dit (concept) rapport over het gebruik van VP / KP technieken in pathologische (metastatische) fracturen zijn uitermate merkwaardig. Hoe kan men concluderen dat als VP niet werkt voor osteoporose het ook niet zal werken voor pathologische fracturen? De belangrijkste reden voor de beperkte effectiviteit van VP in osteoporose gevallen is het feit dat het natuurlijk beloop dan meestal erg gunstig en de klachten dus ook spontaan verbeteren. Hoe kan men dit extrapoleren naar maligne aandoeningen? Vooral als voor deze patiënten met een beperkte levensverwachting waar pijn een belangrijke item is in de QoL blijkt dat VP een goede pijnbestrijding kan zijn? Ik zou willen adviseren dat de auteurs nog eens het rapport 'Passend bewijs. Ethische vragen bij het gebruik van evidence in het zorgbeleid' van Centrum voor ethiek en gezondheid uit 2007 bestuderen. De meest recente NHS-NICE Guideline uit de UK over metastatische wervelbreuken vermeldt VP / KP nadrukkelijk als een van de belangrijke instrumenten voor pijn management van deze patiënten. Concluderend zijn wij zeer teleurgesteld over de kwaliteit van dit (concept) rapport. Het is naar onze mening een goed voorbeeld van hoe het niet moet. EBM is een waardevol begrip en een krachtig instrument voor verbetering van geneeskundig zorg en we moeten waken dat dit niet in diskrediet raakt door ondeskundig gebruik of misbruik voor niet-medische doeleinden.

Het bestuur van de Dutch Spine Society erkent dat de vertebro- en kyphoplastiek ingrepen zijn met een waarschijnlijk beperkt indicatie gebied. Overbehandeling met deze ingrepen dient vermeden te worden. Met het voorliggende concept rapport

wordt de verrichting echter uitgebannen. Binnen de DBC systematiek bestaat een kleurcodering waarmee zorgverzekeraars een zekere controle kunnen houden over de inzetbaarheid van bepaalde behandelingen; in dit licht zou een 'oranje' codering voor deze verrichtingen wellicht redelijk zijn, echter de voorgestelde 'rode' codering is niet acceptabel.

Wij vragen het CVZ het voorliggende concept rapport te herzien en bij de herformulering ook de literatuur uit de bijlage te betrekken. Indien gewenst zijn wij als DSS bereid om ze hierbij te helpen.
Hoogachtend,

Professor Dr. F.C. Öner, P.J. Schutte,
Voorzitter DSS Secretaris DSS

Bijlage bij commentaar concept rapport 'Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk ballonkyphoplastiek en vertebroplastiek'

1. Referenties over hoe om te gaan met het extrapoleren van evidence in relatie tot het formuleren van aanbevelingen voor behandelingen.

- *'The strength of their recommendation depends not only on the methodology, but the trade-off between benefits and risks plus costs, as judged by expert opinion and the literature. If the risk/benefit ratio is clear, a strong recommendation is made (Grade 1), if the magnitude of the ratio is less certain, a weaker Grade 2 recommendation is made. Grade 2 recommendations would support variation in patient and/or clinician values that will result in different treatment choices, even for average patients, an approach often seen in surgical care. The importance of the benefit/risk and cost ratio in the recommendation is manifested by it being placed first in the grading of recommendations scheme, i.e., 1A.*

Grades A through C represent the typical levels of evidence hierarchy. The magnitude of bias within the study increases as the methodologic quality goes down (A to C). The uniqueness of this model is that despite only Grade C evidence, strong or intermediate strength recommendations can still be made based on the risk/ benefit ratio and whether the question being asked is appropriate for the study design. This systematic and practical approach to grading management recommendations is continuing to evolve and is an essential step in the broad acceptance and implementation of EBM (Fisher and Wood).

- Dezelfde auteurs waarschuwen ook over de gevaren van misbruik van EBM principes door administrators:

'Healthcare professionals and administrators must grasp that EBM is not a RCT. They must realize that the question being asked and the research circumstances dictate the study design. Furthermore, they must not diminish the role of clinical expertise and informed patient preference in EBM.' (Fisher and Wood).

- *'In goede zorg spelen drie dingen een belangrijke rol: het doel van de behandeling (wat patiënten belangrijk vinden / nodig hebben / graag willen), het beschikbare bewijsmateriaal over de effectiviteit ervan in populaties patiënten (de kans dat een patiënt baat zal hebben bij een behandeling), en de klinische ervaring over de toepasbaarheid van dat bewijs op de specifieke patiënt tegenover de hulpverlener.'* (Passend bewijs)

2. Verschenen commentaren op de bewuste studies door autoriteiten op dit specialistische gebied in vooraanstaande tijdschriften:

- Editorial van collega Weinstein in hetzelfde issue van de NEJM:

'Because of crossover to the other group, the intention-totreat analysis at 3 months probably underestimated the true treatment effect, whereas an astreated analysis probably would have overestimated the effect. Since more patients than predicted were able to guess which treatment they had received, there might have been a benefit in understanding the treatment effect in those who guessed their treatment accurately. Did those who received vertebroplasty and guessed correctly do better or worse than those who did not guess correctly? When best evidence suggests a tossup between treatment options and no benefit, informed patient choice is essential.' (Weinstein)

- Commentaar van de North American Spine Society op de genoemde twee studies:

"However, there is no such thing as an infallible PRCT. This study provides compelling evidence that pain from osteoporotic VCFs substantially diminishes over time. Furthermore, it would be reasonable to conclude that sometime between 3 and 6 months, fracture pain reduces to a level equivalent to

the pain reduction that might be observed with vertebroplasty. Thus, the results of the Kallmes et al. and Buchbinder et al. studies are not surprising at all. The plurality of fractures was greater than 3 months old, suggesting that fracture pain should have been substantially reduced. It is possible that this group was self-selecting as they may have been the most willing to be randomized to a so-called sham procedure. It is reasonable to think that patients in severe pain would more often opt to decline the study and proceed with vertebroplasty. It would have been useful to see the outcomes of this group of patients, similar to that published by Weinstein et al. in the recently published Spine Patient Outcomes Research Trial studies for lumbar degenerative disorders.

..... This pattern seemed to have been the case with the two studies in question. In the Kallmes et al. study, 1,812 patients were initially screened, yet only 131 were enrolled in the study. The most common reason for not being enrolled in the study was patient refusal. Similarly, Buchbinder et al. required 4.5 years to accrue 78 patients at four high-volume centers, reporting that 141 who satisfied all inclusion criteria declined randomization. The pain severity and functional compromise of the groups of patients who refused to participate were not reported. Thus, there exists an unquantifiable selection bias in the final patient groups.

..... Beyond the lay press releases that claim "vertebroplasty found to be useless for osteoporotic fracture and disc pain", it is time for cooler heads to prevail. The medical literature thirsts for evidence. The data from these two studies must be considered carefully and thoughtfully. As discussed earlier, the findings of these investigations are not surprising and, indeed, not that dissimilar to previous data. The conclusions drawn by the authors, however, may not be as decisive as they appear. More practical conclusions should be made based on a thorough and systematic review of all the literature to better define the subgroup of patients for which vertebroplasty might be most appropriate. (Bono et al)."

- Over de Buchbinder studie heeft ook de editor van de European Spine Journal een editorial geschreven met de titel 'Vertebroplasty: about sense and nonsense of uncontrolled "controlled randomized prospective trials' (Aebi).
- Recent hebben de collega's uit LUMC ook vergelijkbare kritiek geuit in hun opiniestuk in het tijdschrift Medisch Contact (Nieuwenhuijse).

Referenties:

- Aebi M: Vertebroplasty: about sense and nonsense of uncontrolled "controlled randomized prospective trials". European Spine Journal (2009) vol. 18 (9) pp. 1247-1248.
- Bono et al.: North American Spine Society Newly released vertebroplasty randomized controlled trials: a tale of two trials. Spine J (2009) p. 4272
- Fisher C, Wood KB: Introduction to and techniques of evidence-based medicine. Spine (2007) vol. 32 (19 Suppl) pp. S66-72
- Guyatt G, Schuneman HG, Cook D, et al.: Grades of recommendation for antithrombotic agents. Chest 2001;119(suppl):3-7.
- Kallmes et al.: A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. New England Journal of Medicine (2009) vol. 361 (6) pp. 569
- NICE clinical guideline 75: Metastatic spinal cord compression. www.nice.org.uk/CG75
- Nieuwenhuijse MJ. et al: Vertebroplastiek nog niet afgeschreven. Medisch Contact (2010) vol. 65 nr. 10 pp. 459-461
- Passend bewijs. Ethische vragen bij het gebruik van evidence in het zorgbeleid. Uitgave van het Centrum voor ethiek en gezondheid ISBN 978-90-78823-05-6
- Weinstein JN: Editorial: Balancing Science and Informed Choice in Decisions about Vertebroplasty. New England Journal of Medicine (2009) vol 361 (6)