



Onderwerp:	Elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter bij gastro-oesofageale reflux ziekte
	Standpunt
Zorgvorm:	Medisch specialistische zorg
Datum:	23 juli 2014
Samenvatting:	<p>Zorginstituut Nederland heeft beoordeeld of Elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter (LES) bij therapieresistente gastro-oesofageale reflux ziekte (GORZ) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.</p> <p>Gastro-oesofageale reflux is het terugstromen van maaginhoud in de oesofagus (slokdarm). Naast lifestyle adviezen bestaat de primaire behandeling uit medicamenteuze maagzuurremming (proton pump inhibitors = PPI). Voor anti-reflux chirurgie komen patiënten in aanmerking wanneer de optimale therapie met PPI faalt. De laparoscopische funduplicatie is tegenwoordig de geaccepteerde chirurgie bij GORZ.</p> <p>Zorginstituut Nederland concludeert dat Elektrische stimulatie van de LES bij GORZ niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk en dus geen verzekerde zorg is.</p>

Elektrische stimulatie van de lagere
oesofageale sfincter bij gastro-oesofageale
reflux ziekte

Datum 23 juli 2014
Status Definitief

Colofon

Volnummer	2014088315
Contactpersoon	mw. D. Welten
Afdeling	Sector Zorg

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

Inleiding—7

1.1 Aanleiding—7

1.2 Centrale vraag—7

1.3 Leeswijzer—7

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

2.1 Wat zijn de criteria?—9

2.2 Hoe toetsen wij?—9

3 Voldoet de zorgvorm aan de criteria?—11

3.1 Voldoet de zorg Elektrische stimulatie van de LES bij GORZ aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk?—11

3.1.1 Aandoening—11

3.1.2 Standaardbehandeling/vergelijkende behandeling—12

3.1.3 Te beoordelen interventie—12

3.1.4 Vraagstelling literatuuronderzoek—13

3.1.5 Resultaten literatuuronderzoek—13

3.1.6 Effectiviteit volgens studies—13

3.2 Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk—15

3.3 Advies Wetenschappelijke Adviesraad—15

4 Consultatie—17

5 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt—19

6 Consequenties voor de praktijk—21

6.1 Zorgactiviteiten—21

6.2 Aanspraakcode—21

6.3 Kostenconsequentieraming—21

Samenvatting

Zorginstituut Nederland heeft beoordeeld of Elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter (LES) bij therapieresistente gastro-oesofageale reflux ziekte (GORZ) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Gastro-oesofageale reflux is het terugstromen van maaginhoud in de oesofagus (slokdam). Naast lifestyle adviezen bestaat de primaire behandeling uit medicamenteuze maagzuurremming (proton pump inhibitors = PPI). Voor anti-reflux chirurgie komen patiënten in aanmerking wanneer de optimale therapie met PPI faalt. De laparoscopische funduplicatie is tegenwoordig de geaccepteerde chirurgie bij GORZ.

Zorginstituut Nederland concludeert dat Elektrische stimulatie van de LES bij GORZ niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk en dus geen verzekerde zorg is.

Inleiding

1.1 **Aanleiding**

Op verzoek van DBC Onderhoud heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld of elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter bij refractaire gastro-oesofageale reflux ziekte tot de te verzekeren prestaties in het kader van de Zorgverzekeringswet behoort.

1.2 **Centrale vraag**

De centrale vraag is of de elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter bij refractaire gastro-oesofageale reflux ziekte voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1.3 **Leeswijzer**

Hoofdstuk 2 beschrijft de algemene criteria waar een interventie aan moet voldoen om onder de basisverzekering te vallen.

In hoofdstuk 3 wordt besproken of elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter bij refractaire gastro-oesofageale reflux ziekte voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. In hoofdstuk 4 worden de uitkomsten van de consultatie besproken. In hoofdstuk 5 komt de conclusie aan bod en tenslotte wordt in hoofdstuk 6 ingegaan op de eventuele gevolgen voor de uitvoeringspraktijk.

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

2.1 Wat zijn de criteria?

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

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

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

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

2.2 Hoe toetsen wij?

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

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

3 Voldoet de zorgvorm aan de criteria?

3.1 Voldoet de zorg Elektrische stimulatie van de LES bij GORZ aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk?

3.1.1 Aandoening

Gastro-oesofageale reflux ziekte is één van de meest voorkomende chronische gastro-intestinale stoornissen, met een prevalentie die wereldwijd stijgende is. Bij deze stoornis stroomt de maaginhoud terug in de oesofagus (slok darm). Volgens de Montreal definitie is er sprake van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) als de gastro-oesofageale reflux hinderlijke symptomen en/of mucosale schade veroorzaakt.

Bij de pathofysiologie van GORZ spelen de volgende factoren een rol:

- verminderde anti-reflux barrière door een lage druk in de onderste oesofagussfincter (lower esophagus sfincter = LES) of transiente LES relaxaties of een hiatus hernia;
- verminderde klaring van maagzuur door ineffectieve slokdarmperistaltiek of afgenomen productie van speeksel;
- verhoogde gevoeligheid van oesofagusepitheel voor maagzuur door onder andere pepsine en galzuren;
- verhoogde perceptie voor gastro-oesofageale reflux.

De meest voorkomende symptomen zijn:

- Zuurbranden (pyrosis), een pijnlijk of brandend gevoel retrosternaal dat kan ontstaan in epigastrio en dat kan uitstralen tussen de schouderbladen. Zuurbranden treden gewoonlijk na de maaltijd, tijdens inspanning, en in liggende positie op.
- Regurgitatie is het terugstromen van zure maaginhoud tot in de farynx zonder dat een patiënt daarbij misselijk is of kokhalst. Voorover bukken of opboeren kan regurgitatie uitlokken.
- Moeilijkheden bij het slikken (dysfagia) worden in mindere of meerdere mate, door 30% van de GORZ-patiënten ervaren.

Andere symptomen, die minder vaak voorkomen, zijn pijn op de borst (non-cardiac chest pain), pijn bij het slikken (odynofagie), globusgevoel (sensatie dat er een brok in de keel zit), speekselvloed en misselijkheid. Daarnaast zijn diverse extra-oesofageale manifestaties beschreven waaronder chronisch hoesten, reflux laryngitis, reflux astma en tanderosies.

Complicaties van reflux zijn reflux-oesofagitis, een peptische strictuur van de slokdarm, Barret-epitheel en oesofaguscarcinoom.

3.1.2 *Standaardbehandeling/vergelijkende behandeling*

Naast lifestyle adviezen bestaat de primaire behandeling uit medicamenteuze maagzuurremming. Hierbij hebben protonpompremmers (PPI) de voorkeur boven H₂-receptor antagonisten omdat ze effectiever zijn in de behandeling van symptomen en refluxoesofagitis. In de meeste gevallen is onderhoudsbehandeling met een standaarddosis PPI nodig, omdat na staken van de therapie de klachten recidiveren.

Ondanks de behandeling met PPI's blijft een deel van de patiëntenpopulatie last hebben van reflux symptomen. Bij deze patiënten is er sprake van refractaire GORZ als medicamenteuze therapie met een dubbele dosis PPI faalt.

Voor anti-reflux chirurgie komen patiënten in aanmerking wanneer de optimale therapie met PPI faalt. Andere indicaties zijn intolerantie voor PPI, frequente regurgitatie eventueel met respiratoire symptomen, recidiverende complicaties als stricturen en onwil om levenslang medicatie te slikken.

Er zijn meerdere procedures, maar tegenwoordig is de laparoscopische fundoplicatie de meest toegepaste chirurgie, waarbij de fundus van de maag 360 (Nissen) of 270 (Toupet) graden om de oesofagus wordt geplooid en vastgehecht. Effecten van de operatie zijn herstel van de hiatus hernia, verhoging van de LES druk en daling van het aantal transiente LES relaxaties (Scheffer, 2003). 90% van de patiënten heeft verbetering van de klachten (Draaisma, 2006). Postoperatief kunnen bij 5-10% van de patiënten nieuwe klachten ontstaan zoals dysfagie en flatulentie (Galmiche, 2011).

De behandeling wordt echter geassocieerd met falen op de lange termijn en complicaties (Vakil, 2003). Vijf jaar na anti-refluxoperatie gebruikt 11%-32% van de patiënten opnieuw antirefluxmedicatie en dit loopt op tot 60% na 10 jaar (Scheffer, 2010). Volgens de inhoudelijk deskundige van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde is een partiële fundoplicatie (Toupet, 180 graden) even effectief als de Nissen fundoplicatie met een gunstiger bijwerkingen profiel. De anatomische veranderingen die met chirurgische procedures worden uitgevoerd zijn irreversibel.

3.1.3 *Te beoordelen interventie*

Een recent ontwikkelde behandeling is elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter (LES). Door middel van pulsatiele elektrische stimulatie van de LES wordt de spiertonus van de LES verhoogd terwijl de normale relaxatie ervan wordt behouden. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een implanteerbaar, elektrisch systeem (van Endostim®) dat de LES stimuleert met als doel gastro-oesofageale reflux tegen te gaan. Volgens de aanvrager leidt - in tegenstelling tot chirurgische interventies zoals de Nissen-procedure - implantatie niet tot een veranderde anatomie bij de patiënt. De stimulatie kan eenvoudig worden gestopt. De stimulatie kan daarnaast worden aangepast aan de toestand, het dieet en de levensstijl van de patiënt.

De implantatie procedure wordt uitgevoerd gedurende een klinische opname en is minimaal invasief van aard. Middels een laparoscopische procedure wordt het bipolaire uiteinde van de draad ter hoogte van de gastro-oesofageale overgang geïmplanteerd in de LES. De twee elektrodes worden in een vooraf vastgestelde configuratie gepositioneerd in de LES en vastgezet in de wand van de oesofagus. Het proximale einde van de draad wordt vervolgens door de abdominale wand en fascia heen getrokken tot in het subcutane gebied. De impulsgenerator wordt subcutaan in het abdomen geplaatst en de draad-connector wordt gekoppeld aan de impulsgenerator. Een functionele test wordt uitgevoerd alvorens de procedure te beëindigen. De gehele procedure duurt 60 tot 90 minuten (net als fundoplicatie procedure) en wordt bij de patiënt onder narcose uitgevoerd.

Volgens de fabrikant is het werkingsmechanisme van het LES-stimulatie systeem Endostim® als volgt.

Middels de externe Endostim programmer wordt de impulsgenerator geprogrammeerd met algoritmes die op de behoefte van de patiënt kunnen worden afgestemd. Op basis van deze algoritmes geeft de impulsgenerator een elektrisch signaal af aan de LES en deze gestimuleerd. Als gevolg van deze activatie stijgt de druk in de gastro-oesofageale overgang. Op deze manier wordt de gastro-oesofageale barrière versterkt en wordt reflux van de maaginhoud in de oesofagus tegengegaan.

3.1.4 *Vraagstelling literatuuronderzoek*

De centrale vraag is of elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter voor de behandeling van refractaire GORZ effectief is ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Met gebruikelijke behandeling bedoelen we voortzetten van medicatie of funduplicatie

3.1.5 *Resultaten literatuuronderzoek*

De literatuursearch leverde drie publicaties over één studie op (bijlage 1 van de achtergrondrapportage). Er zijn geen RCT's gevonden waarin elektrische stimulatie van de LES bij refractaire GORZ wordt vergeleken met (laparoscopische) funduplicatie.

De studie betreft een prospectieve, open-label single-center studie met een voor- en nameting waarin bij patiënten met GORZ de behandeling met elektrische stimulatie van de LES wordt geëvalueerd. In de drie publicaties over deze studie werden de resultaten na één week, na zes maanden en na twaalf maanden behandelen beschreven. In dit rapport worden alleen de resultaten van de publicatie met de langste follow-up besproken (Rodriquez, 2013).

Verder leverde de update van de search nog een publicatie op (Banerjee, 2014). Deze studie was een korte-termijn, single arm, single centre studie. De resultaten van deze studie worden hier niet besproken omdat slechts zes patiënten een implantatie kregen en bovendien de follow-up maar één week was.

3.1.6 *Effectiviteit volgens studies*

- In de studie van Rodriquez (2013) werden 25 patiënten met GORZ geïncludeerd, die ontevreden waren met PPI gebruik en die een chirurgische ingreep overwogen. Deze patiënten ondergingen een laparoscopische implantatie van het LES stimulatie systeem (EndoStim). Eén patiënt trok zijn informed consent in na twee weken, ondanks goede resultaten op de behandeling zonder complicaties. De overgebleven 24 patiënten waren gemiddeld 52 jaar (14 mannen, 10 vrouwen). Ze hadden gemiddeld 11,3 (SD 7,9) jaren GORZ symptomen. Gemiddeld gebruikten ze 5,8 (SD 3,3) jaren PPI. De meeste patiënten hadden oesofagitis graad A (66,7%) en graad B (25,0%). Graad C oesofagitis kwam in 8,3% van de patiënten voor. Baseline gegevens over kwaliteit van leven en symptomen werden gemeten als de patient nog PPIs gebruikt en na twee weken zonder gebruik van PPIs. Na twaalf maanden elektrisch stimuleren van de LES was de GORZ-HRQoL significant verbeterd ten opzichte van baseline (zowel met als zonder PPI gebruik). Er wordt niet beschreven of deze verbetering klinisch relevant is. De fysieke component score van de SF-12 was ten opzichte van baseline zonder PPI gebruik significant verbeterd. 13% van de patiënten was na 12 maanden LES stimulatie ontevreden met het resultaat van de behandeling ten opzichte van 92% en 71% bij baseline (zonder PPI en met PPI gebruik respectievelijk). Het percentage patiënten dat aangaf dat GORZ symptomen invloed hadden op hun slaap, was na 12 maanden LES stimulatie afgenomen tot 4,3%. Voor de LES stimulatie rapporteerden 33% (met PPI gebruik) en 88% (zonder

PPI gebruik) deze klachten. Ook de ernst en de frequentie van zuurbranden en regurgitatie namen gedurende de LES stimulatie af. Na twaalf maanden gebruikte 96% van de patiënten geen PPI medicatie meer en één patiënt gebruikte nog maar af en toe medicatie. De endoscopie bij twaalf maanden toonde geen oesofagitis bij 31% van de patiënten en 52%, 13% en 4% hadden graad A, B of C oesofagitis. Oesofagitis verbeterde in 58% van de patiënten één graad na drie maanden behandeling ten opzichte van baseline en 57% bij twaalf maanden ten opzichte van baseline.

- Wat betreft complicaties, rapporteerden in de studie van Rodriguez 15 patiënten 44 complicaties. Eén complicatie was ernstig maar deze was niet gerelateerd aan LES stimulatie. De overige complicaties waren niet ernstig. Er waren zes device-gerelateerde klachten bij vijf patiënten. Deze complicaties waren: pijn op plaats van implantaat (n=3), huidinfectie (n=1), indigestie (n=1) en angst (n=1). Er waren zeven complicaties gerelateerd aan de laparoscopische procedure, namelijk: pijn op plaats implantatie (n=3), post-operatieve misselijkheid (n=3) en huidinfectie (n=1). Geen enkele patiënt rapporteerde gastrointestinale effecten van een opgeblazen gevoel, onvermogen om op te rispen, nieuwe dysfagie, of diarree geassocieerd met LES stimulatie.

- In de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen wordt elektrische stimulatie niet als behandeloptie genoemd voor GORZ (Scheffer, 2010). Ook in de Amerikaanse richtlijn wordt deze behandeloptie niet genoemd (Katz, 2013).

In Duitsland hebben negen ziekenhuizen toestemming voor het ontvangen van een vergoeding voor de behandeling met het EndoStim systeem. De vergoeding vindt plaats middels het 'innovatieve technologie' Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) pad. Het EndoStim device is niet goedgekeurd voor verkoop in de Verenigde Staten.

- In het trial register is een lopende trial gevonden. Er is inmiddels ook een congresabstract verschenen van deze studie (Booth, 2014). Net zoals bij het onderzoek van Rodriguez, gaat het hier ook om een prospectieve studie met een voor- en nameting. Een verschil is wel dat het in de lopende trial gaat om een internationale multi-center studie.

- Er is slechts één single-centre cohort studie gevonden waarover drie publicaties zijn verschenen waarin elektrische stimulatie van de LES bij refractaire GORZ is onderzocht. Het betreft een kleine (n = 24) voor- en na studie waarbij de resultaten na één jaar behandelen zijn onderzocht. De studie beperkte zich tot patiënten die onvoldoende baat hadden bij PPI; ze hadden gemiddeld 11 jaar GORZ en gebruikten gemiddeld 5 jaar PPI's, waren hier niet tevreden over en overwogen chirurgie. Alleen patiënten met oesofagitis graad A, B en C werden geïncludeerd. Oesofagitis graad A kwam veruit het meest voor bij de patiënten (66,7%).

- De behandeling lijkt een gunstig effect te hebben op kwaliteit van leven, symptomen en patiënttevredenheid. Vanwege de opzet van deze – enig beschikbare- studie is het mogelijk dat de resultaten van elektrische stimulatie op subjectieve uitkomstmaten zoals GORZ-HRQoL en SF-12 overschat zijn. Bovendien is met deze studie niet aangetoond of elektrische stimulatie even effectief of effectiever is dan de gebruikelijke behandeling of sham stimulatie. De positieve resultaten zouden daarom bevestigd moeten worden in gerandomiseerde vergelijkende studies. Gezien de prevalentie van refractaire GORZ is een RCT haalbaar. Bovendien moet de generaliseerbaarheid van de resultaten onderzocht worden bij een groter aantal patiënten en in meerdere centra. Ook is een langere

follow-up duur noodzakelijk (tenminste 3 jaar) voor beoordeling van de effectiviteit op termijn.

- Elektrische stimulatie van LES bij refractaire GORZ lijkt veilig te zijn. De device-gerelateerde klachten en de klachten gerelateerd aan de laparoscopische procedure waren mild van aard. Er zijn in deze kleine studie geen ernstige complicaties gerapporteerd. De follow-up duur van deze studie is echter beperkt.

3.2 Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk

Zorginstituut Nederland dat de effectiviteit van elektrische stimulatie van de LES bij refractaire GORZ (nog) niet is aangetoond.

3.3 Advies Wetenschappelijke Adviesraad

Zorginstituut Nederland heeft zich op 30 juni 2014 laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR is tot de conclusie gekomen dat de behandeling niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Zorginstituut Nederland neemt deze conclusie over.

4 Consultatie

Zorginstituut Nederland heeft de concept-achtergrondrapportage voor inhoudelijke consultatie voorgelegd aan de volgende (secties van) wetenschappelijke verenigingen:

- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

De NIV berichtte dat zij geen inhoudelijk deskundige binnen hun vereniging kon vinden die een rapport over deze innovatieve zorg kon beoordelen.

- NVMDL

Een vertegenwoordiger van de NVMDL heeft in een telefonische reactie aangegeven dat de NVMDL van mening is dat de effectiviteit van elektrische stimulatie van de LES bij GORZ op dit moment nog niet is aangetoond. De behandeling bevindt zich nog in een experimentele fase.

- NVvH en subvereniging NVGIC

De inhoudelijk deskundige heeft namens de NVvH en de Nederlandse Vereniging voor GastroIntestinale Chirurgie (NVGIC) gereageerd.

De inhoudelijk deskundige geeft aan dat het huidige bewijs van onvoldoende niveau is om de elektrostimulator als een effectieve behandeling te beschouwen.

De resultaten van de cohortstudie noemt de deskundige echter wel dusdanig gunstig dat een gerandomiseerd onderzoek gerechtvaardigd is waarbij de elektrostimulator wordt vergeleken met een laparoscopische partiële fundoplicatie. De deskundige geeft aan dat het design van zo'n studie evt. een non-inferiority design zou kunnen hebben waarbij een minimale follow-up van 3 jaar noodzakelijk is aangezien veel nieuwe antirefluxdevices de afgelopen 10 jaar goede resultaten laten zien in het eerste jaar maar helaas ook veel recidief reflux na 1 jaar of langer. Zolang een dergelijke studie niet beschikbaar is acht de deskundige een DBC in het basispakket niet gerechtvaardigd. Hij acht een tijdelijke DBC voor vergoeding alleen wenselijk indien de behandeling in onderzoeksverband wordt uitgevoerd.

Daarnaast merkt de inhoudelijk deskundige op dat gebruik van PPI na antirefluxchirurgie geen adequate marker voor falen of slagen van antirefluxchirurgie is. PPI gebruik na antirefluxchirurgie is meestal niet gebaseerd op geobjectiverde recidief reflux middels pH-metrie of oesofagogastroscoopie. De meeste recepten PPI worden door de huisarts verstrekt zonder verder onderzoek. De voorschrijfflex van PPI door huisartsen bij het noemen van maagklachten door patiënten is bekend. (GORZ is bovendien geen maagziekte maar een slokdarmziekte). Bovendien zijn PPIs tegenwoordig ook zonder recept verkrijgbaar en worden op grote schaal door patiënten gekocht zonder aantoonbare onderliggende pathologie. PPIs worden ook veelvuldig als comedatie bij NSAIDs en steroïden voorgeschreven als maagprotectie (preventie van ulcera en gastritis).

Tenslotte merkt de inhoudelijk deskundige op dat niet de Nissen fundoplicatie maar dat partiële fundoplicaties (Toupet, 180 graden anterieur) als standaard fundoplicatie beschouwd moet worden. Er zijn volgens de deskundige meta-analyses van gerandomiseerde studies die aan hebben getoond dat partiële fundoplicaties

even effectief zijn als de Nissen fundoplicatie met een beduidend gunstiger bijwerkingenprofiel, vrijwel geen dysfagie en minder flatulentie en onvermogen tot opboeren. De deskundige geeft aan dat elke nieuwe chirurgische behandeling van GORZ moet worden vergeleken met een partiële fundoplicatie.

Reactie Zorginstituut Nederland

Zorginstituut Nederland is het met de inhoudelijk deskundige eens dat de effectiviteit van elektrische stimulatie van de LES bij GORZ onvoldoende is aangetoond en goede RCT's met een minimale follow-up van drie jaar noodzakelijk zijn.

De mogelijkheid een tijdelijke DBC en vergoeding toe te kennen is wel aanwezig, maar gebonden aan strikte voorwaarden.

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een periode van maximaal vier jaar, toe te laten tot het verzekerde pakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel kan zijn van het verzekerde pakket.

In paragraaf 1.3.4 van de achtergrondrapportage is aangegeven dat medicijngebruik als PPI vaak als uitkomstmaat wordt genoemd in studies, maar dat dit van beperkte waarde is, omdat het niet een goede maat is voor reflux.

In paragraaf 1.2.6 van de achtergrondrapportage is toegevoegd dat volgens de inhoudelijk deskundige een partiële fundoplicatie (Toupet 180 graden) even effectief is als de Nissen fundoplicatie met een gunstiger bijwerkingen profiel.

5 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt

De effectiviteit van elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter bij patiënten met refractaire gastro-oesofageale reflux ziekte is niet aangetoond.

Behandeling van refractaire gastro-oesofageale reflux ziekte met Elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter voldoet daarmee niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en behoort dan ook niet tot de te verzekeren prestaties in de basisverzekering.

6 Consequenties voor de praktijk

6.1 **Zorgactiviteiten**

Er is geen zorgactiviteit beschikbaar omdat DBC-Onderhoud de innovatie-aanvraag heeft afgewezen.

6.2 **Aanspraakcode**

Nu er geen zorgactiviteit is, is een aanspraakcode ook niet aan de orde.

6.3 **Kostenconsequentieraming**

Toepassing

Uit de internationale publicaties en abstracts gepresenteerd op congressen blijkt dat Elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter bij therapieresistente gastro-oesofageale refluxziekte in Chili en Nederland wordt toegepast. Ook in Duitsland wordt Elektrische stimulatie in negen ziekenhuizen toegepast. De kosten hiervoor worden vergoed vanuit een programma 'innovatieve technologie' voor nieuwe onderzoek- en behandelmethoden.

In Nederland werd in 2003 465 keer een Nissen-fundoplicatie uitgevoerd. De claim van de aanvragers van dit dossier is, dat behandeling met EndoStim® qua effectiviteit vergelijkbaar is met de bestaande chirurgische anti-refluxbehandelingen en dat de indicatie ook dezelfde zou zijn.

Kosten

De aanvragers van dit dossier hebben aangegeven dat de kosten van plaatsing van het EndoStim systeem overeen komen met de huidige laparoscopische antireflux chirurgie. Daar bovenop komen echter nog de kosten van ongeveer 7000 euro van het EndoStim systeem inclusief batterij. De batterij zal volgens de fabrikant na tien jaar vervangen moeten worden, middels een poliklinische ingreep. Uitgaande van deze gegevens berekent Zorginstituut Nederland een kostenbesparing van het niet vergoeden van EndoStim van ruim 3 miljoen euro per jaar (465 x € 7000).

Zorginstituut Nederland

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter
bij gastro-oesofageale reflux ziekte

Datum 23 juli 2014
Status Definitief

Colofon

Volnummer	2014065941
Contactpersoon	mw. dr. ir. D.C. Welten +31 (0)20 797 87 89
Afdeling	Pakket
Auteurs	Mw. dr. I.B. de Groot, adviseur gespecialiseerde zorg Mw. J.T.M. Derksen, gynaecoloog, medisch adviseur gespecialiseerde zorg Mw. dr. D.C. Welten, adviseur gespecialiseerde zorg

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Achtergrond gastro-oesofageale reflux ziekte—7
1.2.1	Begrippen—7
1.2.2	(Patho)fysiologie—7
1.2.3	Prevalentie—7
1.2.4	Symptomen—8
1.2.5	Kwaliteit van leven—8
1.2.6	Standaard behandeling/ Vergelijkende behandeling—8
1.2.7	(Nieuwe) interventie—9
1.3	Vraagstelling literatuuronderzoek—10
1.3.1	Vraagstelling—10
1.3.2	Patiëntenpopulatie—10
1.3.3	Interventie en vergelijkende behandeling—10
1.3.4	Relevante uitkomstmaten—10
1.3.5	Relevante follow-up duur—10
1.3.6	Vereiste methodologische studiekekenmerken—10
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies—11
2.1	Zoektermen—11
2.2	Databases & websites—11
2.3	Selectiecriteria—11
3	Resultaten—13
3.1	Resultaten literatuursearch—13
3.2	Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies—13
3.3	Effectiviteit—13
3.4	Standpunten en richtlijnen—14
3.5	Lopende trials—14
4	Bespreking—15
5	Inhoudelijke consultatie—17
5.1	Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen—17
5.2	Nederlandse Vereniging voor Heelkunde en Nederlandse Vereniging voor GastroIntestinale Chirurgie—17
5.2.1	Reactie Zorginstituut Nederland—18
6	Standpunt stand van wetenschap & praktijk—19
7	Literatuurlijst—21
	Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch—23
	Bijlage 2: Overzicht geselecteerde studies—25

Samenvatting

Dit rapport beschrijft de stand van de wetenschap en praktijk ten aanzien van elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter (LES) bij therapieresistente gastro-oesofageale reflux ziekte (GORZ).

Gastro-oesofageale reflux is het terugstromen van maaginhoud in de oesofagus (slokdarm). Naast lifestyle adviezen bestaat de primaire behandeling uit medicamenteuze maagzuurremming (proton pump inhibitors = PPI). Voor anti-reflux chirurgie komen patiënten in aanmerking wanneer de optimale therapie met PPI faalt. De laparoscopische fundoplicatie is tegenwoordig de geaccepteerde chirurgie bij GORZ. De hier te evalueren behandeling is elektrische stimulatie van de LES.

Om de effectiviteit van elektrische stimulatie van de LES bij therapieresistente patiënten vast te kunnen stellen zou deze moeten worden vergeleken met de gebruikelijke behandeling bij deze indicatie of met sham stimulatie. Het gewenste niveau van bewijs is een RCT; dit is gezien de hoge prevalentie van patiënten met refractaire GORZ ook haalbaar.

Er zijn geen RCT's gevonden waarin elektrische stimulatie van de LES bij refractaire GORZ wordt vergeleken met de gebruikelijke behandeling of sham stimulatie. De literatuursearch leverde drie publicaties over één open single-center voor- en na studie op.

Met deze studie is niet aangetoond of elektrische stimulatie tenminste even effectief is als de gebruikelijke behandeling of sham stimulatie. De behandeling lijkt wel een gunstig effect te hebben op kwaliteit van leven, symptomen en patiënttevredenheid, maar dit zou bevestigd moeten worden in gerandomiseerde vergelijkende studies van voldoende grootte en met toereikende follow-up duur (tenminste 3 jaar).

De geraadpleegde inhoudelijk deskundigen sloten zich aan bij de conclusie van het rapport dat de effectiviteit van elektrische stimulatie van de LES bij GORZ nog niet is aangetoond.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

DBC-Onderhoud heeft Zorginstituut Nederland gevraagd om een systematische review te verrichten van de bestaande literatuur over elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter bij refractaire gastro-oesofageale reflux ziekte. Uiteindelijk doel is een adequate prestatiebeschrijving in de vorm van een DBC, waarvan duidelijk is of deze tot de te verzekeren prestaties in het kader van de Zvw behoort.

Dit rapport beschrijft in hoeverre elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter bij refractaire gastro-oesofageale ziekte effectief is ten opzichte van de gebruikelijke behandeling.

Het dossier is als volgt opgebouwd. De indicatie en de gebruikelijke behandeling worden beschreven in dit hoofdstuk. De systematische review naar de effectiviteit wordt beschreven in de hoofdstukken 2 (methodiek), 3 (resultaten) en 4 (bespreking). In hoofdstuk 5 wordt toetsing van het concept rapport door inhoudelijk deskundigen beschreven.

1.2 Achtergrond gastro-oesofageale reflux ziekte

Gastro-oesofageale reflux ziekte is één van de meest voorkomende chronische gastro-intestinale stoornissen, met een prevalentie die wereldwijd stijgende is (Sandler, 2002; El-Serag, 2007)

1.2.1 *Begrippen*

Gastro-oesofageale reflux is het terugstromen van maaginhoud in de oesofagus (slok darm). Enige reflux is fysiologisch en verloopt meestal asymptomatisch. Volgens de Montreal definitie is er sprake van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) indien gastro-oesofageale reflux hinderlijke symptomen en/of mucosale schade veroorzaakt (Vakil, 2006).

1.2.2 *(Patho)fysiologie*

De pathofysiologie van GORZ is multifactorieel bepaald. De volgende factoren spelen een rol (Scheffer, 2010):

- verminderde anti-reflux barrière door een lage druk in de onderste oesofagus sfincter (lower esophagus sfincter = LES) of transiente LES relaxaties of een hiatus hernia;
- verminderde klaring van maagzuur door ineffectieve slokdarmperistaltiek of afgenomen productie van speeksel;
- verhoogde gevoeligheid van oesofagusepitheel voor maagzuur door onder andere pepsine en galzuren;
- verhoogde perceptie voor gastro-oesofageale reflux.

1.2.3 *Prevalentie*

GORZ komt wereldwijd veel voor, voornamelijk in de Westerse wereld. Een overzicht van 31 artikelen over 77671 patiënten laat zien dat 25% van de bevolking maandelijks zuurbranden ervaart, 12% wekelijks, en 5% dagelijks. Maar liefst 25% van de zwangere vrouwen heeft klachten van zuurbranden. Hoewel er geen relatie bestaat tussen de prevalentie van GORZ en geslacht, worden refluxsymptomen vaker door vrouwen gerapporteerd en worden reflux-gerelateerde endoscopische

afwijkingen zoals oesofagitis, Barrett-epitheel en slokdarmcarcinoom vaker gevonden bij mannen. Ook asymptomatische oesofagitis komt frequent voor. In een Zweeds cohortonderzoek bleek 37% van de patiënten met oesofagitis geen reflux-symptomen te hebben (Scheffer, 2010).

1.2.4 *Symptomen*

De meest voorkomende symptomen zijn:

- Zuurbranden (pyrosis): dit wordt beschreven als een pijnlijk of brandend gevoel retrosternaal dat kan ontstaan in epigastrio en dat kan uitstralen tussen de schouderbladen. Zuurbranden treedt gewoonlijk na de maaltijd, tijdens inspanning, en in liggende positie op.
- Regurgitatie is het terugstromen van zure maaginhoud tot in de farynx zonder dat een patiënt daarbij misselijk is of kokhalst. Voorover bukken of opboeren kan regurgitatie uitlokken.
- Moeilijkheden bij het slikken (dysfagia) worden in mindere of meerdere mate, door 30% van de GORZ-patiënten ervaren (Scheffer, 2010).

Andere symptomen, die minder vaak voorkomen, zijn pijn op de borst (non-cardiac chest pain), pijn bij het slikken (odynofagie), globusgevoel (sensatie dat er een brok in de keel zit), speekselvloed en misselijkheid. Daarnaast zijn diverse extra-oesofageale manifestaties beschreven waaronder chronisch hoesten, reflux laryngitis, reflux astma en tanderosies (Scheffer, 2010).

Complicaties van reflux zijn reflux-oesofagitis, een peptische strictuur van de slokdarm, Barret-epitheel en oesofaguscarcinoom.

1.2.5 *Kwaliteit van leven*

Patiënten met GORZ ondervinden significant vaker onderbrekingen van de nachtrust, van het werk en van sociale activiteiten. In een onderzoek bij patiënten met langer bestaande refluxklachten (> 3 maanden), werden een lagere kwaliteit van leven, een verminderd algemeen welbevinden, een lagere vitaliteit en een frequenter voorkomen van depressie gevonden. Patiënten met refluxsymptomen hebben een lager algemeen welbevinden dan patiënten met diabetes mellitus of hypertensie. De kwaliteit van leven verbetert aanzienlijk na succesvolle anti-refluxtherapie.

1.2.6 *Standaard behandeling/ Vergelijkende behandeling*

Naast lifestyle adviezen bestaat de primaire behandeling uit medicamenteuze maagzuurremming.

De protonpompremmers (proton pump inhibitors = PPI) hebben volgens de richtlijn de voorkeur boven H₂-receptor antagonisten omdat ze effectiever zijn in de behandeling van symptomen en refluxoesofagitis (Caro, 2001; Scheffer, 2010). In de meeste gevallen is onderhoudsbehandeling met een standaarddosis PPI nodig, omdat na staken van de therapie de klachten recidiveren (Donnelan, 2005). Ondanks de behandeling met PPI's blijft een deel van de patiëntenpopulatie last hebben van reflux symptomen. Naar schatting reageert 10 tot 40 procent van de patiënten met GORZ niet of onvolledig op een standaard dosering PPI (Inadomi, 2003; Carlsson, 1998; Dimenas, 1993). Bij deze patiënten is er volgens de richtlijn sprake van refractaire GORZ indien medicamenteuze therapie met dubbele dosis PPI faalt (Scheffer, 2010).

Voor anti-reflux chirurgie komen patiënten in aanmerking wanneer de optimale therapie met PPI faalt. Andere indicaties zijn intolerantie voor PPI, frequente regurgitatie eventueel met respiratoire symptomen, recidiverende complicaties als stricturen en onwil om levenslang medicatie te slikken (Scheffer, 2010);

Schwaitzberg, 2013).

Er zijn meerdere procedures, maar tegenwoordig is de laparoscopische funduplicatie volgens Nissen of Toupet de meest toegepaste chirurgie, waarbij de fundus van de maag 360 (Nissen) of 270 (Toupet) graden om de oesofagus wordt geplooid en vastgehecht. Effecten van de operatie zijn herstel van de hiatus hernia, verhoging van de LES druk en daling van het aantal transiente LES relaxaties (Scheffer, 2003). 90% van de patiënten heeft verbetering van de klachten (Draaisma, 2006). Postoperatief kunnen bij 5-10% nieuwe klachten ontstaan zoals dysfagie en flatulentie (Galmiche, 2011).

Echter, de behandeling is geassocieerd met falen op de lange termijn en complicaties (Vakil, 2003). Vijf jaar na anti-refluxoperatie gebruikt 11%-32% opnieuw antirefluxmedicatie en dit loopt op tot 60% na 10 jaar (Scheffer, 2010). Volgens de inhoudelijk deskundige van de NVvH is een partiële funduplicatie (Toupet, 180 graden) even effectief als de Nissen funduplicatie met een gunstiger bijwerkingen profiel.

De anatomische veranderingen die met chirurgische procedures worden uitgevoerd zijn irreversibel.

1.2.7 *(Nieuwe) interventie*

Een recent ontwikkelde behandeling is elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter (LES). De bedoeling is door middel van pulsatiele elektrische stimulatie van de LES de spiertonus van de LES te verhogen terwijl de normale relaxatie ervan wordt behouden. Er wordt hierbij gebruik gemaakt van een implanteerbaar, elektrisch systeem (van Endostim®) dat de LES stimuleert met als doel gastro-oesofageale reflux tegen te gaan. Volgens de aanvrager leidt, in tegenstelling tot chirurgische interventies zoals de Nissen-procedure, implantatie niet tot een veranderde anatomie bij de patiënt. De stimulatie kan eenvoudig worden gestopt. De stimulatie kan daarnaast worden aangepast aan de toestand, het dieet en de levensstijl van de patiënt.

De implantatie procedure wordt uitgevoerd gedurende een klinische opname en is minimaal invasief van aard. Middels een laparoscopische procedure wordt het bipolaire uiteinde van de draad ter hoogte van de gastro-oesofageale overgang geïmplanteerd in de LES. De twee elektrodes worden in een vooraf vastgestelde configuratie gepositioneerd in de LES en vastgezet in de wand van de oesofagus. Het proximale einde van de draad wordt vervolgens door de abdominale wand en fascia heen getrokken tot in het subcutane gebied. De impulsgenerator wordt subcutaan in het abdomen geplaatst en de draad-connector wordt gekoppeld aan de impulsgenerator. Een functionele test wordt uitgevoerd alvorens de procedure te beëindigen. De gehele procedure duurt 60 tot 90 minuten (net als funduplicatie procedure) en wordt bij de patiënt onder narcose uitgevoerd.

Het werkingsmechanisme van het LES-stimulatie systeem Endostim® is volgens de fabrikant als volgt.

- Middels de externe Endostim programmer wordt de impulsgenerator geprogrammeerd met algoritmes die op de behoefte van de patiënt kunnen worden afgestemd.
- Op basis van deze algoritmes geeft de impulsgenerator een elektrisch signaal af aan de LES.
- Door dit signaal wordt de LES gestimuleerd.
- Als gevolg van deze activatie stijgt de druk in de gastro-oesofageale overgang.
- Op deze manier wordt de gastro-oesofageale barrière versterkt en wordt reflux van de maaginhoud in de oesofagus tegengegaan.

1.3 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.3.1 Vraagstelling

De centrale vraag is of elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter voor de behandeling van refractaire GORZ effectief is ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Met gebruikelijke behandeling bedoelen we voortzetten van medicatie of funduplicatie

1.3.2 Patiëntenpopulatie

Het gaat om patiënten met refractaire GORZ.

1.3.3 Interventie en vergelijkende behandeling

De interventie is Elektrische stimulatie van LES. Mogelijke vergelijkende behandelingen zijn de gebruikelijke behandeling of sham stimulatie.

1.3.4 Relevante uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomstmaten zijn:

- Kwaliteit van leven. Deze is gemeten met de gevalideerde GORZ-HRQoL vragenlijst (Velanovich, 1998; Chan, 2010) en met SF-12.
- Ernst van de symptomen
- Gebruik van medicatie als PPI (persoonlijke communicatie: gebruik van PPI wordt vaak genoemd in studies, maar is geen directe maat voor reflux)
- Complicaties van beide vergelijkende behandelingen.

1.3.5 Relevante follow-up duur

Minimale follow-up duur is drie jaar.

1.3.6 Vereiste methodologische studiekenmerken

Het gewenste niveau van bewijs is een RCT; dit is gezien de hoge prevalentie van patiënten met refractaire GORZ ook haalbaar.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoektermen

Zorginstituut Nederland heeft in september 2013 (met een update in mei 2014) een literatuur search verricht met de zoektermen "Electric Stimulation Therapy", "Implantable Neurostimulators", "gastroesophageal reflux". De exacte zoekstrategie en de resultaten zijn weergegeven in bijlage 1. De literatuursearch is uitgevoerd in Medline en de Cochrane Library. Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie en citatieanalyse.

2.2 Databases & websites

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten over de behandeling van GORZ met Elektrische stimulatie: KCE, CMS, AETNA, CIGNA, IQWiG, G-BA, LBI, NICE en de HTA-database (CRD).

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen over dit onderwerp: National Guideline Clearinghouse (NGC), CBO, Artsennet, IQWiG, AWMF, NICE en GIN

2.3 Selectiecriteria

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

De volgende inclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Systematische reviews of meta-analyses over elektrische stimulatie van de LES bij patiënten met refractaire GORZ.
- Gerandomiseerde studies waarin elektrische stimulatie van de LES wordt vergeleken met (laparoscopische) fundoplicatie of sham stimulatie bij patiënten met refractaire GORZ.
- Overige vergelijkende studies waarin elektrische stimulatie van de LES wordt vergeleken met (laparoscopische) fundoplicatie bij patiënten met refractaire GORZ.
- Indien er geen vergelijkende studies worden gevonden zullen prospectieve cohort studies worden meegenomen waarin elektrische stimulatie van de LES bij patiënten met refractaire GORZ wordt geëvalueerd.
- Indien er geen studies met een follow-up van drie jaar worden gevonden zullen studies met een follow-up duur van tenminste één jaar worden meegenomen.

Criteria voor exclusie van studies zijn:

- Andere taal dan Nederlands of Engels.
- Niet systematische reviews, indien op basis van abstracts geen relevante aanvullende gegevens worden verwacht.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch leverde drie publicaties over één studie op (bijlage 1). Er zijn geen RCT's gevonden waarin elektrische stimulatie van de LES bij refractaire GORZ wordt vergeleken met (laparoscopische) funduplicatie.

De studie betreft een prospectieve, open-label single-center studie met een voor- en nameting waarin bij patiënten met GORZ de behandeling met elektrische stimulatie van de LES wordt geëvalueerd. In de drie publicaties over deze studie werden de resultaten na één week, na zes maanden en na twaalf maanden behandelen beschreven. In dit rapport worden alleen de resultaten van de publicatie met de langste follow-up besproken (Rodriquez, 2013).

Verder leverde de update van de search nog een publicatie op (Banerjee, 2014). Deze studie was een korte-termijn, single arm, single centre studie. De resultaten van deze studie worden hier niet besproken omdat slechts zes patiënten een implantatie kregen en bovendien de follow-up maar één week was.

3.2 Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies

In de studie van Rodriquez (2013) was alleen een groep patiënten die de interventie kreeg maar er was geen controle groep. Er is dus geen sprake van een vergelijkende studie. Bewijsklasse is dan ook C. Vanwege de opzet van deze studie is het mogelijk dat de resultaten van elektrische stimulatie op subjectieve uitkomstmaten overschat zijn.

Verder is de studiepopulatie erg klein (n=24); wel is een powercalculatie uitgevoerd.

De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studie is weergegeven in bijlage 2.

3.3 Effectiviteit

In de studie van Rodriquez (2013) werden 25 patiënten met GORZ geïncludeerd, die ontevreden waren met PPI gebruik en die een chirurgische ingreep overwogen. Deze patiënten ondergingen een laparoscopische implantatie van het LES stimulatie systeem (EndoStim). Eén patiënt trok zijn informed consent in na twee weken, ondanks goede resultaten op de behandeling zonder complicaties. De overgebleven 24 patiënten waren gemiddeld 52 jaar (14 mannen, 10 vrouwen). Ze hadden gemiddeld 11,3 (SD 7,9) jaren GORZ symptomen. Gemiddeld gebruikten ze 5,8 (SD 3,3) jaren PPI. De meeste patiënten hadden oesofagitis graad A (66,7%) en graad B (25,0%). Graad C oesofagitis kwam in 8,3% van de patiënten voor. Baseline gegevens over kwaliteit van leven en symptomen werden gemeten als de patient nog PPIs gebruikt en na twee weken zonder gebruik van PPIs. Na twaalf maanden elektrisch stimuleren van de LES was de GORZ-HRQoL significant verbeterd ten opzichte van baseline (zowel met als zonder PPI gebruik). Er wordt niet beschreven of deze verbetering klinisch relevant is. De fysieke component score van de SF-12 was ten opzichte van baseline zonder PPI gebruik significant verbeterd. 13% van de patiënten was na 12 maanden LES stimulatie ontevreden met het resultaat van de behandeling ten opzichte van 92% en 71% bij baseline (zonder PPI en met PPI gebruik respectievelijk). Het percentage patiënten dat aangaf dat GORZ symptomen invloed hadden op hun slaap, was na 12 maanden LES stimulatie afgenomen tot 4,3%. Voor de LES stimulatie rapporteerden 33% (met PPI gebruik) en 88% (zonder PPI gebruik) deze klachten. Ook de ernst en de frequentie van zuurbranden

en regurgitatie namen gedurende de LES stimulatie af. Na twaalf maanden gebruikte 96% van de patiënten geen PPI medicatie meer en één patiënt gebruikte nog maar af en toe medicatie. De endoscopie bij twaalf maanden toonde geen oesofagitis bij 31% van de patiënten en 52%, 13% en 4% hadden graad A, B of C oesofagitis. Oesofagitis verbeterde in 58% van de patiënten één graad na drie maanden behandeling ten opzichte van baseline en 57% bij twaalf maanden ten opzichte van baseline.

Wat betreft complicaties, rapporteerden in de studie van Rodriguez 15 patiënten 44 complicaties. Eén complicatie was ernstig maar deze was niet gerelateerd aan LES stimulatie. De overige complicaties waren niet ernstig. Er waren zes device-gerelateerde klachten bij vijf patiënten. Deze complicaties waren: pijn op plaats van implantaat (n=3), huidinfectie (n=1), indigestie (n=1) en angst (n=1). Er waren zeven complicaties gerelateerd aan de laparoscopische procedure, namelijk: pijn op plaats implantatie (n=3), post-operatieve misselijkheid (n=3) en huidinfectie (n=1). Geen enkele patiënt rapporteerde gastrointestinale effecten van een opgeblazen gevoel, onvermogen om op te rispen, nieuwe dysfagie, of diarree geassocieerd met LES stimulatie.

3.4 Standpunten en richtlijnen

In de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen wordt elektrische stimulatie niet als behandeloptie genoemd voor GORZ (Scheffer, 2010). Ook in de Amerikaanse richtlijn wordt deze behandeloptie niet genoemd (Katz, 2013).

In Duitsland hebben negen ziekenhuizen toestemming voor het ontvangen van een vergoeding voor de behandeling met het EndoStim systeem. De vergoeding vindt plaats middels het 'innovatieve technologie' Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) pad.

Het EndoStim device is niet goedgekeurd voor verkoop in de Verenigde Staten.

3.5 Lopende trials

In het trial register is een lopende trial gevonden. Er is inmiddels ook een congresabstract verschenen van deze studie (Booth, 2014). Net zoals bij het onderzoek van Rodriguez, gaat het hier ook om een prospectieve studie met een voor- en nameting. Een verschil is wel dat het in de lopende trial gaat om een internationale multi-center studie.

4 Bespreking

Er is slechts één single-centre cohort studie gevonden waarover drie publicaties zijn verschenen waarin elektrische stimulatie van de LES bij refractaire GORZ is onderzocht. Het betreft een kleine (n = 24) voor- en na studie waarbij de resultaten na één jaar behandelen zijn onderzocht. De studie beperkte zich tot patiënten die onvoldoende baat hadden bij PPI; ze hadden gemiddeld 11 jaar GORZ en gebruikten gemiddeld 5 jaar PPI's, waren hier niet tevreden over en overwogen chirurgie. Alleen patiënten met oesofagitis graad A, B en C werden geïncludeerd. Oesofagitis graad A kwam veruit het meest voor bij de patiënten (66,7%).

Effectiviteit

De behandeling lijkt een gunstig effect te hebben op kwaliteit van leven, symptomen en patiënttevredenheid. Vanwege de opzet van deze – enig beschikbare- studie is het mogelijk dat de resultaten van elektrische stimulatie op subjectieve uitkomstmaten zoals GORZ-HRQoL en SF-12 overschat zijn. Bovendien is met deze studie niet aangetoond of elektrische stimulatie even effectief of effectiever is dan de gebruikelijke behandeling of sham stimulatie. De positieve resultaten zouden daarom bevestigd moeten worden in gerandomiseerde vergelijkende studies. Gezien de prevalentie van refractaire GORZ is een RCT haalbaar. Bovendien moet de generaliseerbaarheid van de resultaten onderzocht worden bij een groter aantal patiënten en in meerdere centra. Ook is een langere follow-up duur noodzakelijk (tenminste 3 jaar) voor beoordeling van de effectiviteit op termijn.

Veiligheid

Elektrische stimulatie van LES bij refractaire GORZ lijkt veilig te zijn. De device-gerelateerde klachten en de klachten gerelateerd aan de laparoscopische procedure waren mild van aard. Er zijn in deze kleine studie geen ernstige complicaties gerapporteerd. De follow-up duur van deze studie is echter beperkt.

Conclusie

We concluderen dat de effectiviteit van elektrische stimulatie van de LES bij refractaire GORZ (nog) niet is aangetoond.

5 Inhoudelijke consultatie

Voor het selecteren van geschikte experts heeft Zorginstituut Nederland de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL), de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) en de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) benaderd. De NIV heeft laten weten dat zij geen inhoudelijk deskundige binnen hun vereniging kon vinden die een rapport over deze innovatieve zorg kon beoordelen. De NVvH heeft een reactie gegeven op het rapport.

5.1 Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Met de vertegenwoordiger van de NVMDL is telefonisch contact geweest. De NVMDL is van mening dat de effectiviteit van elektrische stimulatie van de LES bij GORZ op dit moment nog niet is aangetoond. De behandeling bevindt zich nog in een experimentele fase.

5.2 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde en Nederlandse Vereniging voor GastroIntestinale Chirurgie

De inhoudelijk deskundige heeft namens de NVvH en de Nederlandse Vereniging voor GastroIntestinale Chirurgie (NVGIC) gereageerd.

De inhoudelijk deskundige geeft aan dat het huidige bewijs van onvoldoende niveau is om de elektrostimulator als een effectieve behandeling te beschouwen. De resultaten van de cohortstudie noemt de deskundige echter wel dusdanig gunstig dat een gerandomiseerd onderzoek gerechtvaardigd is waarbij de elektrostimulator wordt vergeleken met een laparoscopische partiële fundoplicatie. De deskundige geeft aan dat het design van zo'n studie evt. een non-inferiority design zou kunnen hebben waarbij een minimale follow-up van 3 jaar noodzakelijk is aangezien veel nieuwe antirefluxdevices de afgelopen 10 jaar goede resultaten laten zien in het eerste jaar maar helaas ook veel recidief reflux na 1 jaar of langer. Zolang een dergelijke studie niet beschikbaar is acht de deskundige een DBC in het basispakket niet gerechtvaardigd. Hij acht een tijdelijke DBC voor vergoeding alleen wenselijk indien de behandeling in onderzoeksverband wordt uitgevoerd.

Daarnaast merkt de inhoudelijk deskundige op dat gebruik van PPI na antirefluxchirurgie geen adequate marker voor falen of slagen van antirefluxchirurgie is. PPI gebruik na antirefluxchirurgie is meestal niet gebaseerd op geobjectiverde recidief reflux middels pH-metrie of oesofagogastroscoopie. De meeste recepten PPI worden door de huisarts verstrekt zonder verder onderzoek. De voorschrijfflex van PPI door huisartsen bij het noemen van maagklachten door patiënten is bekend. (GORZ is bovendien geen maagziekte maar een slokdarmziekte). Bovendien zijn PPIs tegenwoordig ook zonder recept verkrijgbaar en worden op grote schaal door patiënten gekocht zonder aantoonbare onderliggende pathologie. PPIs worden ook veelvuldig als comeditatie bij NSAIDs en steroïden voorgeschreven als maagprotectie (preventie van ulcera en gastritis).

Tenslotte merkt de inhoudelijk deskundige op dat niet de Nissen fundoplicatie maar dat partiële fundoplicaties (Toupet, 180 graden anterieur) als standaard fundoplicatie beschouwd moet worden. Er zijn volgens de deskundige meta-analyses van gerandomiseerde studies die aan hebben getoond dat partiële fundoplicaties even effectief zijn als de Nissen fundoplicatie met een beduidend gunstiger bijwerkingenprofiel, vrijwel geen dysfagie en minder flatulentie en onvermogen tot

opboeren. De deskundige geeft aan dat elke nieuwe chirurgische behandeling van GORZ moet worden vergeleken met een partiële funduplicatie.

5.2.1 *Reactie Zorginstituut Nederland*

Zorginstituut Nederland is het met de inhoudelijk deskundige eens dat de effectiviteit van elektrische stimulatie van de LES bij GORZ onvoldoende is aangetoond en goede RCT's met een minimale follow-up van drie jaar noodzakelijk zijn.

De mogelijkheid een tijdelijke DBC en vergoeding toe te kennen is wel aanwezig, maar gebonden aan strikte voorwaarden.

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een periode van maximaal vier jaar, toe te laten tot het verzekerde pakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel kan zijn van het verzekerde pakket. Voor meer informatie over voorwaardelijke toelating tot het basispakket verwijs ik u naar onze website <http://www.zorginstituutnederland.nl/pakket/werkwijze+pakketbeheer/voorwaardelijke+toelating>

In paragraaf 1.3.4 hebben we aangegeven dat medicijngebruik als PPI vaak als uitkomstmaat wordt genoemd in studies, maar dat dit van beperkte waarde is, omdat het niet een goede maat is voor reflux.

In paragraaf 1.2.6 is toegevoegd dat volgens de inhoudelijk deskundige een partiële funduplicatie (Toupet 180 graden) even effectief is als de Nissen funduplicatie met een gunstiger bijwerkingen profiel.

6 Standpunt stand van wetenschap & praktijk

De effectiviteit van elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter bij patiënten met refractaire gastro-oesofageale reflux ziekte is niet aangetoond. Behandeling van refractaire gastro-oesofageale reflux ziekte met Elektrische stimulatie van de lagere oesofageale sfincter voldoet daarmee niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en behoort dan ook niet tot de te verzekeren prestaties in de basisverzekering.

7 Literatuurlijst

Banerjee R, Pratap N, Kalpala R, et al. Effect of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter using endoscopically implanted temporary stimulation leads in patients with reflux disease. *Surg Endosc* 2014; 28: 1003-1009.

Booth M, Siersema P, Bredenoord A, et al. Electrical stimulation therapy (est) of the lower esophageal sphincter (LES): an effective therapy for refractory GERD: interim results of an international multicentre trial. *ANZ J Surg* 2014; 84 (S1): 106.

Carlsson R, Dent J, Watts R, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10: 119.

Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastrooesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001;23:998-1017.

Chan Y, Ching JYL, Cheung CMY, et al. Development and validation of a disease-specific quality of life questionnaire for gastro-oesophageal reflux disease: the GERD-QOL questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:452-60.

Dimenas E. Methodological aspects of evaluation of Quality of Life in upper gastrointestinal diseases. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993;199: 18-21.

Donnelan C, Sharma N, Preston C, et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003245.

Draaisma WA, Buskens E, Bais JE, et al. Randomized clinical trial and follow-up study of cost-effectiveness of laparoscopic versus conventional Nissen fundoplication. *Br. J Surg* 2006;93:690-7.

El-Serag HB. Time trends of gastrooesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 17-26.

Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs. esomeprazole treatment for chronic GERD. The LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:1969-77.

Inadomi JM, McIntrye L, Bernard L, et al. Step-down from multiple to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol*. 2003;98: 1940

Kahrilas PJ. Clinical manifestations and diagnosis of gastrooesophageal reflux in adults. www.uptodata.com 2013.

Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-28.

Rodriguez L, Rodriguez P, Gomez B, et al. Long-term results of electrical stimulation

of the lower esophageal sphincter for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Endoscopy* 2013; 45 (8): 595-604.

Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002;122:1500-11.

Scheffer RC, Tatum RP, Shi G, et al. Reduced tLESR elicitation in response to gastric distension in fundoplication patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G815-20.

Scheffer RCH, Bredenoord AJ, Smout AJPM. Richtlijn gastro-oesofageale refluxziekte. 2010.

Schwartzberg SD. Surgical management of gastroesophageal reflux in adults. www.uptodate.com 2013.

Vakil N, Shaw M, Kirby R. Clinical effectiveness of laparoscopic fundoplication in a US community. *Am J Med* 2003;114:1-5.

Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.

Velanovich V. Comparison of generic (SF-36) vs. disease specific quality-of-life (GERD-HRQL) scales for gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointestinal Surg* 1998; 2: 141-45.

Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

("Electric Stimulation Therapy"[Mesh] OR "Implantable Neurostimulators"[Mesh] OR endostim[tiab] OR (electric*[tiab] AND stimulat*[tiab]) OR EST[tiab]) AND ("gastroesophageal reflux"[MeSH Terms] OR ("gastroesophageal"[All Fields] AND "reflux"[All Fields]) OR "gastroesophageal reflux"[All Fields] OR ("gastroesophageal"[All Fields] AND "reflux"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "gastroesophageal reflux disease"[All Fields] OR GERD[tiab])) NOT (animals NOT human) Zoekdatum: 30-09-2013	Geïnccludeerd	Geëxcludeerd
1. Rodriguez L, Rodriguez P, Gomez B, et al. Long-term results of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter for the treatment of gastroesophageal reflux disease. <i>Endoscopy</i> 2013; 45(8): 595-604.	x	
2. Rodriguez L, Rodriguez P, Gomez B, et al. Electrical stimulation therapy of the lower esophageal sphincter is successful in treating GERD: final results of open-label prospective trial. <i>Surg Endosc</i> 2013; 27(4): 1083-92.	x	
2. Crowell MD. Implanted electrical devices and gastroesophageal reflux disease: an effective approach to treatment. <i>Expert Rev Gastroenterol Hepatol</i> 2013; 7(3): 189-91. Pub. type: Editorial		Niet systematische review
4. Rodriguez L, Rodriguez P, Neto MG, et al. Short-term electrical stimulation of the lower esophageal sphincter increases sphincter pressure in patients with gastroesophageal reflux disease. <i>Neurogastroenterol Motil</i> 2012; 24(5): 446-50, e213.	x	
5. Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJPM. Gastro-oesophageal reflux disease. <i>Lancet</i> 2013; 381(9881): 1933-42.		Niet systematische review
Update search: 27-05-2014		
1. Rinsma NF, Bouvy ND, et al. Electrical stimulation therapy for gastroesophageal reflux disease. <i>J Neurogastroenterol Motil</i> 2014; aheadofprint May 22.		Niet systematische review
2. Banerjee R, Pratap N, Kalpala R, et al. Effect of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter using endoscopically implanted temporary stimulation leads in patients with reflux disease. <i>Surg Endosc</i> 2014; 28: 1003-9.	x	

Bijlage 2: Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie (Level of evidence)	Type Onderzoek, follow-up duur, aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Kwaliteit van leven	Ernst van de symptomen	Complicaties	Opmerkingen	Risk of bias
Rodriguez, 2013 (C)	Prospectieve, open label, single-center, voor- en na studie Follow-up duur: 12 maanden (n = 23) N = 24	Elektrische stimulatie van de LES	Volwassen patiënten met chronische GORZ (>6 mnd) en ontevreden met PPI gebruik en die chirurgie overwegen	GORZ HRQoL, heartburn score: Na 12 maanden significante verbetering tov baseline (zowel zonder als met PPI gebruik). SF-12, mentale score: Na 12 maanden geen significante verandering tov baseline. SF-12, fysieke score: Na 12 maanden significante verbetering tov baseline (alleen zonder PPI gebruik). Bij baseline was 92% en 71% van de patiënten niet tevreden (zonder of met PPI gebruik resp.). Na 12	Bij baseline gaf 33% van de patiënten bij gebruik van PPI aan dat reflux invloed had op de slaap, en zonder PPI gebruik was dit 88%. Bij baseline gaf 13% van de patiënten bij gebruik van PPI klachten van dysfagie en odynofagie (pijn bij slikken) aan, en zonder PPI gebruik was dit 58%. Bij 12 maanden was dit percentage significant afgenomen tot 4%. Ernst van zuurbranden en regurgitatie (n = 21): frequentie en ernst namen significant af in de tijd gedurende LES stimulatie. Bij baseline gebruikten alle patiënten PPIs en bij 12 maanden	15 patiënten rapporteerden 44 complicaties. Eén ernstige complicatie, maar deze was niet gerelateerd aan LES stimulatie. De overige 43 complicaties waren niet ernstig. Zes gerelateerd aan device: - pijn bij implantaat (3) - huidinfectie (1) - indigestie (1) - angst (1) Zeven gerelateerd aan laparoscopische procedure: - pijn bij implantaat (3) - post-	Op baseline twee metingen van GORZ-HRQoL en SF-12: met PPI gebruik en twee weken later zonder PPI gebruik	Vanwege de opzet van deze studie is het mogelijk dat de resultaten van elektrische stimulatie op subjectieve uitkomstmaten zoals GORZ-HRQoL en SF-12 overschat zijn. Klein aantal patiënten. Relatief korte follow-up periode.

Eerste auteur, Jaar van publicatie (Level of evidence)	Type Onderzoek, follow-up duur, aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Kwaliteit van leven	Ernst van de symptomen	Complicaties	Opmerkingen	Risk of bias
				maanden LES stimulatie was het percentage patiënten dat niet tevreden was significant afgenomen tot 13%.	gebruikte 96% geen PPIs meer en 1 patiënt gebruikte af en toe PPIs.	operatieve misselijkheid(3) -huidinfectie (1) Geen patiënt rapporteerde een opgeblazen gevoel, onvermogen om op te rispen, nieuwe dysfagie, of diarree geassocieerd met LES stimulatie		