



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart - Vaat - Long

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

2017052577

Datum 27 november 2017
Betreft Standpunt Endoscopische transluminale step-up benadering van
geïnficeerde pancreasnecrose

Onze referentie

2017052577

Geachte heer Bruins,

Hierbij zenden wij u het vandaag vastgestelde standpunt Endoscopische
transluminale step-up benadering van geïnficeerde pancreasnecrose.

Bijlage

Standpunt Endoscopische
transluminale step-up
benadering van geïnficeerde
pancreasnecrose

Per 1 januari 2014 heeft de toenmalige minister van VWS de endoscopische
transluminale step-up benadering voor de behandeling van de geïnficeerde
pancreasnecrose voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor een periode
van vier jaar onder de voorwaarde dat onderzoek wordt gedaan naar de
(kosten)effectiviteit ervan. Gedurende deze periode werd de endoscopische
transluminale step-up benadering in een gerandomiseerde studie vergeleken met
de huidige standaard behandeling, namelijk de minimaal invasieve chirurgische
step-up benadering.

Op basis van de beschikbare gegevens uit wetenschappelijk onderzoek zoals
gedaan onder de voorwaarden van de voorwaardelijke toelating concluderen we
dat de endoscopische transluminale step-up benadering als effectief beschouwd
kan worden voor de behandeling van geïnficeerde pancreasnecrose. De
endoscopische transluminale step-up benadering voldoet dan ook voor deze
indicatie aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

We vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Endoscopische transluminale step-up
benadering van geïnfecteerde
pancreasnecrose

Datum 27 november 2017
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2016122340 Zaaknummer 2013096982
Contactpersoon	
Auteurs	dr. J.S. Frankema, dr. H. Schelleman, drs. J. Derksen mr. B. Blekkenhorst
Sector	Zorg, programma Pakket

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1. Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Centrale vraag—7

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9

- 2.1 De procedure in vogelvucht—9
 - 2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg—9
 - 2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
 - 2.1.3 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—10
- 2.2 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Zvw—10
- 2.3 Voorwaardelijke toelating endoscopische transmurale step-up benadering—11

3 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'—13

- 3.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet—13
 - 3.1.1 Beschrijving acute pancreatitis en geïnfecteerde pancreasnecrose—13
 - 3.1.2 Standaardinterventie of gebruikelijke interventie voor geïnfecteerde pancreasnecrose—13
 - 3.1.3 Beschrijving (nieuwe) te beoordelen interventie: endoscopische transluminale step-up benadering—14
- 3.2 Beoordelingsstappen—14
- 3.3 Zoeken en selecteren van evidence/informatie—14
 - 3.3.1 PICO(T)—15
 - 3.3.2 Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst—16
 - 3.3.3 Zoekstrategie en selectie relevante informatie—16
 - 3.3.3.1 Zoekstrategie—16
 - 3.3.3.2 Resultaten search literatuur—16
 - 3.3.3.3 Resultaten search standpunten, richtlijnen en lopende klinische trials—16
 - 3.3.3.4 Beschrijving TENSION studie—16
- 3.4 Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs—18
 - 3.4.1 Risk of bias—18
 - 3.4.2 Toepassing GRADE-methode—20
- 3.5 Richtlijnen—22
- 3.6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—23
 - 3.6.1 Bespreking van relevante aspecten—23
 - 3.6.2 Conclusie—24

4 Beoordelingsproces en standpunt—25

- 4.1 Raadpleging partijen—25
 - 4.1.1 Voortraject—25
 - 4.1.2 Reacties conceptstandpunt—25
- 4.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—25
- 4.3 Standpunt Zorginstituut Nederland—26

5 Consequenties voor de praktijk—27

- 5.1 Ingangsdatum standpunt—27
- 5.2 Zorgactiviteiten en aanspraakcode—27
- 5.3 Zorgverzekeraars: modelovereenkomst en inkoop—27

- 5.4 Financiële paragraaf—28
- 5.4.1 Budget Impact Analyse—28
- 5.4.2 Beschrijving kosteneffectiviteitsanalyse—29
- 5.5 Evaluatie en monitoring—30

Bijlage 1 - Relevante wet- en regelgeving

Bijlage 2 - Zoekstrategie search

Bijlage 3 - Resultaten literatuursearch

Bijlage 4 - Kenmerken TENSION studie

Bijlage 5 - Kenmerken IPDMA

Bijlage 6 - Forest plots

Bijlage 7 - GRADE tabellen

Bijlage 8 - Richtlijnen over interventies bij geïnfecteerde pancreasnecrose

Bijlage 9 - Lopende klinische studies

Bijlage 10 - Consultatie

Samenvatting

Per 1 januari 2014 heeft de minister van VWS de endoscopische transluminale step-up benadering voor de behandeling van de geïnfecteerde pancreasnecrose voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor een periode van vier jaar onder de voorwaarde dat onderzoek wordt gedaan naar de (kosten)effectiviteit ervan. Gedurende deze periode werd de endoscopische transluminale step-up benadering in een gerandomiseerde studie vergeleken met de huidige standaard behandeling, namelijk de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering.

De endoscopische transluminale step-up benadering en de minimaal invasief chirurgische step-up benadering zijn beide minimaal invasieve technieken waarmee dezelfde therapeutische interventie wordt verricht (drainage en indien nodig necrosectomie van geïnfecteerde pancreasnecrose), maar de toegangsweg is verschillend (endoscopisch via maag/duodenum vs. percutaan en chirurgisch video-geassisteerd).

Op basis van de beschikbare gegevens uit wetenschappelijk onderzoek zoals gedaan onder de voorwaarden van de voorwaardelijke toelating concluderen we dat de endoscopische transluminale step-up benadering als effectief beschouwd kan worden voor de behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose. De endoscopische transluminale step-up benadering voldoet dan ook voor deze indicatie aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

De overwegingen die daar aan ten grondslag liggen zijn als volgt. Bij de endoscopische transluminale step-up benadering lijkt het risico op nieuw orgaanfalen verlaagd in vergelijking met de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering. Bovendien gaat deze interventie door de andere toegangsweg waarschijnlijk gepaard met veel minder pancreasfistels en (mogelijk dientengevolge) minder opnamedagen.

Afhankelijk van de lokale expertise en eventueel van de lokalisatie van de necrose in de pancreas kan bij de individuele patiënt afgewogen worden welke benadering de voorkeur heeft. De endoscopische transluminale step-up benadering zorgt op deze wijze voor een waardevolle uitbreiding van de mogelijkheden voor een minimaal invasieve benadering.

Dit standpunt gaat in per 27 november 2017.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Sinds 1 januari 2012 heeft de minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS) de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet. De voorwaarde bestaat uit de eis dat binnen een bepaalde periode gegevens over de (kosten)effectiviteit van de interventie worden verzameld. Dit betekent voor verzekerden dat zij de genoten zorg uitsluitend vergoed krijgen vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld.

Per 1 januari 2014 heeft de minister van VWS de endoscopische transluminale step-up benadering voor de behandeling van de geïnfecteerde pancreasnecrose voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor een periode van vier jaar onder de voorwaarde dat onderzoek wordt gedaan naar de (kosten)effectiviteit ervan. De endoscopische transluminale step-up benadering bestaat uit endoscopische drainage van de geïnfecteerde pancreasnecrose (via maag en duodenum), indien nodig gevolgd door endoscopische necrosectomie.

De aanleiding om te besluiten tot voorwaardelijke toelating was in het kort als volgt. De endoscopische transluminale step-up benadering leek een veelbelovend alternatief voor de huidige standaard behandeling, namelijk de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering, die bestaat uit percutane drainage met een katheter, gevolgd – indien nodig – door minimaal invasieve chirurgische necrosectomie. Op basis van de resultaten uit verschillende observationele niet-vergelijkende studies en 1 kleine gerandomiseerde studie zou de behandeling met endoscopische necrosectomie van geïnfecteerde pancreasnecrose tot minder morbiditeit en mortaliteit leiden dan de minimaal invasieve chirurgische necrosectomie (1-7). Omdat de relatieve effectiviteit echter nog onvoldoende was aangetoond voor klinische relevante uitkomstmaten, heeft de Pancreatitis Werkgroep Nederland een gerandomiseerde studie, namelijk de TENSION studie opgezet en een aanvraag gedaan voor voorwaardelijke toelating in de bottom-up ronde. Het Zorginstituut heeft na beoordeling met ZonMw vervolgens positief geadviseerd over voorwaardelijke toelating van de endoscopische transluminale step-up benadering bij de genoemde indicatie. De minister heeft ons advies destijds overgenomen.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of de endoscopische transluminale step-up benadering bij geïnfecteerde pancreasnecrose voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk', en daarmee of deze behandeling bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet valt.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

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

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de interventie te scharen is onder de omschrijving van medisch specialistische zorg. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving zie bijlage 1.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. M.a.w: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.¹

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

2.1.2 *Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

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

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

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015).²

¹ Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

² <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/actueel/nieuws/2015/zorginstituut-actualiseert-beoordelingskader>

2.1.3

Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingsproces geconsulteerd.³

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

2.2

Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Zvw

Bij een voorwaardelijke toelating van zorg tot het basispakket van de Zvw hebben we de unieke situatie dat de zorg wel – tijdelijk – tot de basisverzekering behoort zonder dat er voldoende bewijs voor de effectiviteit beschikbaar is (dus zonder dat voldaan is aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'). De tijdelijke toelating moet ertoe leiden dat er snel een, zo mogelijk positief, gefundeerd oordeel geveld kan worden over de effectiviteit en dus over de instroom in het pakket.

Een interventie die volgens de beoordeling van het Zorginstituut niet conform de 'stand van de wetenschap en praktijk' is, kan wel als veelbelovend worden beschouwd en een potentiële relevante meerwaarde hebben wat betreft (kosten)effectiviteit ten opzichte van de bestaande, wel verzekerde zorg. Het feit dat een interventie niet vergoed wordt uit de basisverzekering kan belemmerend werken voor het doen van verder onderzoek, waardoor instroom in het basispakket vertraging oploopt. Dit kan later nadelig blijken voor verzekerden als het gaat om zorg die mogelijk waardevol is. Met name dus als het gaat om potentieel waardevolle zorg kan het van belang zijn om door middel van voorwaardelijke vergoeding van die zorg te bevorderen dat het verzamelen van gegevens over (kosten)effectiviteit voortvarend verloopt. Hierop kan dan vlot een goed onderbouwd oordeel over de effectiviteit van de interventie volgen, leidend tot continuering van de vergoeding, of beëindiging ervan.

In geselecteerde gevallen is dus voorwaardelijke vergoeding van een interventie een goed instrument. De voorwaarde bestaat uit de eis dat binnen een bepaalde periode gegevens over de (kosten)effectiviteit van de interventie worden verzameld. Dit betekent voor verzekerden dat zij de genoten zorg uitsluitend vergoed krijgen vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan het onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld. Het onderzoek dient in staat te zijn – methodologisch gezien – om gegevens te leveren die tot een standpunt over de 'stand van de wetenschap en praktijk' kunnen leiden.

³ Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

In geval van voorwaardelijke toelating van een interventie tot het basispakket, wordt in nauw overleg met patiënten, beroepsgroepen en zorgverzekeraars een methodologisch goed onderzoek ontworpen en uitgevoerd. In dit overleg wordt gezamenlijk een keuze gemaakt voor o.a. het design, de uitkomstmaten en de noodzakelijke follow-up duur van het onderzoek. Het is cruciaal dat met dit onderzoek een gefundeerd oordeel over de effectiviteit van de zorg kan worden gegeven, daarom moeten het design, de uitkomstmaten en de follow-up duur voldoen aan de eisen die het Zorginstituut stelt. Tijdens de uitvoering van het onderzoek, dat onder onafhankelijke onderzoeksleiding plaatsvindt, monitoren het Zorginstituut en ZonMw het verloop van het onderzoek in een klankbordgroep. De uiteindelijke resultaten van het uitgevoerde onderzoek worden besproken in de WAR en de advisering door de WAR over het in te nemen standpunt vindt mede op basis daarvan plaats. Deze zorgvuldige voorbereiding en monitoring bevorderen de kwaliteit van het onderzoek en de daaruit volgende resultaten. Dit maakt het mogelijk dat het Zorginstituut met de uiteindelijke resultaten van dat onderzoek een goed onderbouwd oordeel kan geven over de vraag of de interventie voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Uiteraard zullen bij deze beoordeling ook de resultaten uit eventuele overige (buitenlandse) studies worden betrokken.

Aan het eind van het voorwaardelijke toelatingstraject formuleert het Zorginstituut dus een nieuw standpunt volgens het in paragraaf 2.1 genoemde beoordelingskader met als groot voordeel dat er naast de internationale literatuur methodologisch degelijke, actuele en op de Nederlandse situatie toegespitste gegevens voorhanden zijn. Bij positieve resp. negatieve resultaten stroomt de zorg definitief in resp. uit het basispakket en kunnen de richtlijnen al naar gelang de resultaten worden aangepast.

2.3

Voorwaardelijke toelating endoscopische transmurale step-up benadering

De minister van VWS heeft per 1 januari 2014 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket: de behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose met toepassing van de endoscopische transmurale step-up benadering.

Deze voorwaardelijke toelating loopt tot 1 januari 2018. Verder behoort de zorg alleen tot het basispakket voor zover de verzekerde deelneemt aan het volgende onderzoek:

- a. hoofdonderzoek naar de effectiviteit van de zorg dat door ZonMw wordt gefinancierd, en
- b. aanvullend landelijk observationeel onderzoek naar de zorg dat in samenwerking met het hoofdonderzoek wordt opgezet en verricht indien:
 - 1°. De verzekerde, behoudens de zorginhoudelijke criteria, niet voldoet aan de criteria voor deelname aan het hoofdonderzoek,
 - 2°. De verzekerde niet heeft deelgenomen aan het hoofdonderzoek en de inclusie voor dat hoofdonderzoek is beëindigd, of
 - 3°. De verzekerde heeft deelgenomen aan het hoofdonderzoek zonder de zorg te hebben ontvangen en de deelname aan het hoofdonderzoek voor die verzekerde is voltooid.

De voorwaardelijke toelating en de daarbij gestelde voorwaarden zijn opgenomen in artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

De resultaten van het uitgevoerde (kosten)effectiviteitsonderzoek (TENSION) betreffende deze voorwaardelijk toegelaten zorg zijn geanalyseerd en in manuscriptvorm aangeleverd. Tevens hebben de onderzoekers een individual patient data meta-analysis (IPDMA), waarin verschillende interventies voor geïnfecteerde pancreasnecrose werden vergeleken, overhandigd. Het Zorginstituut beoordeelt in dit rapport mede aan de hand daarvan of deze zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

3 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'

3.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet

3.1.1 *Beschrijving acute pancreatitis en geïnfecteerde pancreasnecrose*

Per jaar ontwikkelen ongeveer 4.500 patiënten in Nederland een acute pancreatitis. De belangrijkste oorzaken zijn galstenen en alcohol, maar ook andere factoren zoals hyperlipidemie, hypercalciëmie, medicijnen of trauma kunnen een rol spelen (8;9). Bij 10-20% wordt geen oorzaak gevonden.

Acute pancreatitis verloopt meestal mild en herstelt spontaan na 5-7 dagen (10;11). Bij 20% ontstaat een ernstige (necrotiserende) pancreatitis, die gepaard gaat met locale en systemische complicaties en hoge mortaliteit tot 8-39% (8;11). Bij 30% ontwikkelt zich na ongeveer 10-14 dagen een secundaire infectie van de pancreasnecrose (of peripancreatische vetnecrose) (8;11), die geassocieerd is met een hogere kans op overlijden door sepsis met multi-orgaan falen. Bij sepsis of klinische verslechtering ontstaat er verdenking op geïnfecteerde pancreasnecrose (8;12;13). Een secundaire infectie kan worden aangetoond met kweken van een echo- of CT-geleide punctie of aanwezigheid van luchtbelletjes in de pancreasnecrose op CT-abdomen (8;12;13).

3.1.2 *Standaardinterventie of gebruikelijke interventie voor geïnfecteerde pancreasnecrose*

In eerste instantie worden patiënten met verdenking op geïnfecteerde pancreasnecrose behandeld met maximaal conservatieve therapie met antibiotica. Bij onvoldoende klinische verbetering is er een indicatie voor een interventie waarmee de geïnfecteerde pancreasnecrose wordt verwijderd (12). Deze interventie dient uitgesteld te worden totdat organisatie en afgrenzing van de pancreasnecrose van vitaal pancreasweefsel (ongeveer 4 weken na start acute pancreatitis) heeft plaats gevonden, zodat het risico op perioperatieve complicaties, bijvoorbeeld een bloeding, lager is (12;14). Toch kan een acute ingreep noodzakelijk zijn vanwege een andere specifieke indicatie, bijvoorbeeld een bloeding of perforatie (12).

De huidige standaardbehandeling bij falen van conservatieve therapie is een minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (15). Hierbij is de eerste stap een echo- of CT-geleide percutane retroperitoneale katheterdrainage van de geïnfecteerde necrose. Bij onvoldoende klinische verbetering wordt in de tweede stap het necrotische weefsel verwijderd, ook wel video-geassisteerde retroperitoneale debridement (VARD) of minimaal invasieve chirurgische retroperitoneale necrosectomie genoemd.

De minimaal invasieve chirurgische step-up benadering heeft de voorkeur boven open necrosectomie, waarbij in één procedure alle pancreasnecrose chirurgisch verwijderd wordt. Drainage alleen kan voldoende zijn om het geïnfecteerde necrotische weefsel te behandelen. Door eerst te beginnen met drainage kan necrosectomie worden voorkomen bij 35%-50% van de patiënten (12;16). Tevens veroorzaken minimaal invasieve ingrepen minder (onnodige) weefselschade waardoor theoretisch minder systemische inflammatie optreedt. (16). Hierdoor veroorzaakt de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering waarschijnlijk minder multi-orgaan falen en late complicaties (diabetes mellitus of exocriene pancreasinsufficiëntie)(7;16;17). De minimaal invasief chirurgische benadering is in een aantal gevallen niet mogelijk vanwege de (centrale) localisatie of uitgebreidheid van de necrose (18). Daarnaast kan het optreden van andere complicaties zoals

een perforatie ertoe leiden dat een open necrosectomie wordt verricht.

3.1.3 *Beschrijving (nieuwe) te beoordelen interventie: endoscopische transluminale step-up benadering*

Een andere veelbelovende minimaal invasieve techniek is de endoscopische transluminale step-up benadering. Hierbij is de eerste stap via gastroduodenoscopie drainage van de geïnfecteerde pancreasnecrose door de maagwand (transgastrisch) of duodenumwand (transduodenaal) heen (7). Indien nodig wordt in een tweede stap via dezelfde route een endoscopische necrosectomie verricht. Beide stappen worden onder begeleiding van endoscopische echografie gedaan. In een minderheid van de patiënten kan de pancreasnecrose endoscopisch niet benaderbaar zijn vanwege de localisatie (paracolisch of in flanken)(19), terwijl centraal gelegen necrose meestal goed via endoscopie te bereiken is.

De endoscopische transluminale step-up benadering heeft mogelijk een aantal voordelen ten opzichte van de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (7;15). Tijdens de minimaal invasieve endoscopische necrosectomie is alleen sedatie nodig en geen anesthesie met intubatie. Daarnaast wordt tijdens de ingreep geen chirurgische wond gemaakt, waardoor het aannemelijk is dat de kans op postoperatieve complicaties als wondinfecties, pancreasfistels (naar de huid) of littekenbreuken wordt verminderd (7). Verondersteld wordt dat hierdoor minder systemische inflammatie zou optreden bij deze ernstig zieke patiëntengroep (7).

3.2 **Beoordelingsstappen**

Voor de beoordeling volgen wij de stappen die het werken volgens de principes van EBM kent, te weten:

- Zoeken en selecteren van evidence/informatie (zie onderdeel 3.4);
- Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs (zie onderdeel 3.5);
- Vaststellen eindbeoordeling (zie onderdeel 3.6).

3.3 **Zoeken en selecteren van evidence/informatie**

Het gaat ons om het bepalen van de relatieve effectiviteit van een interventie: in welke mate draagt de (nieuwe) interventie bij aan het met de interventie beoogde doel in vergelijking met datgene wat in de praktijk al aan medische zorg voor de betreffende aandoening wordt geboden? Een gebruikelijk hulpmiddel om te zoeken naar informatie die relevant is voor een dergelijke beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICO(T)-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie);
- Outcome = de relevante uitkomstmaten.

Verder zoeken wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;
- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect – ‘time’ – wordt ook wel aan de zoekopdracht toegevoegd: PICO(T).
- Het bepalen van het zogenoemde ‘passend onderzoeksprofiel’.

Het Zorginstituut heeft schriftelijk de PICO(T) en het passend onderzoeksprofiel (S) voorgelegd aan de TENSION onderzoekers, de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH), de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Lever artsen (MDL), de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR) en de Nederlandse Alveeskliervereniging (AVKV).

De onderzoekers, de NVVR, de MDL en de AKVK hebben gereageerd dat ze akkoord waren. Tekstuele suggesties werden meegenomen. De MDL heeft verder wel opgemerkt, dat het een vage primaire uitkomst betreft die aangescherpt zou moeten worden, maar heeft geen concrete adviezen gegeven. We nemen aan dat het om de gecombineerde uitkomst mortaliteit en ernstige complicaties gaat. We hebben deze niet aangepast, omdat we de afzonderlijke uitkomstparameters mortaliteit en ernstige complicaties, waaruit deze gecombineerde uitkomst bestaat ook als cruciale uitkomsten in de PICO(T) hebben gedefinieerd.

3.3.1 PICO(T)

P = population	Patiënten met geïnfecteerde pancreasnecrose (niet herstellend met conservatieve therapie met antibiotica).
I = intervention	Endoscopische transluminale step-up benadering bestaande uit: <ul style="list-style-type: none"> • eerste stap: (endo echo-geleide) endoscopische transluminale drainage • tweede stap bij onvoldoende klinische verbetering: endoscopische transluminale necrosectomie
C = comparator	Minimaal invasieve chirurgische step-up benadering bestaande uit: <ul style="list-style-type: none"> • eerste stap: (echo/CT geleide) retroperitoneale percutane katheterdrainage • tweede stap bij onvoldoende klinische verbetering: video-geassisteerde retroperitoneale debridement (VARD); ook wel minimaal invasieve chirurgische necrosectomie genoemd
O = outcomes	Cruciale uitkomstmaten: <ul style="list-style-type: none"> • mortaliteit • ernstige complicaties: <ul style="list-style-type: none"> - nieuw orgaanfalen (cardiovasculair, respiratoir of inim) - bloeding waarvoor reinterventie - perforatie van orgaan waarvoor reinterventie - enterocutane fisteling waarvoor interventie - littekenbreuken • gecombineerd: mortaliteit en ernstige complicaties • succes van behandeling, noodzaak tot andere interventies: <ul style="list-style-type: none"> - noodzaak necrosectomie (stap 2) - switch naar/aanvullende interventie andere arm - open necrosectomie

	<ul style="list-style-type: none"> • kwaliteit van leven <p>Belangrijke uitkomstmaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • overige complicaties: <ul style="list-style-type: none"> - pancreasfistels - exocriene en endocriene pancreasinsufficiëntie - wondinfecties • aantal interventies (drainage of necrosectomie) • duur opname: <ul style="list-style-type: none"> - intensive care - klinische afdeling
T = time	De follow-up moet tenminste 6 maanden (na randomisatie) zijn voor alle uitkomstmaten.
S = study designs	(Systematische reviews van) gerandomiseerde studies, vergelijkende observationele studies.

3.3.2

Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst

Voor de klinische relevantiegrenzen hebben wij de GRADE default waarden (RR 0.75 en 1.25) gehanteerd. De onderzoekers en de NVVR en de MDL waren akkoord. De patiëntenvereniging heeft aangegeven, dat zij vinden dat een verschil van 25% of kleiner relevant kan zijn als het gaat om belangrijke eindpunten met effect op kwaliteit van leven.

3.3.3

Zoekstrategie en selectie relevante informatie

3.3.3.1

Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in oktober 2016 een literatuursearch van januari 2002 tot oktober 2016 gedaan. Wij hebben ook gezocht naar standpunten en richtlijnen van andere organisaties en naar lopende klinische studies die betrekking hebben op endoscopische transluminale step-up benadering bij geïnfecteerde pancreasnecrose. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 2.

3.3.3.2

Resultaten search literatuur

Met de literatuursearch werden 18 vergelijkende studies gevonden, maar geen van de studies voldeed aan de PICO(T) (bijlage 3).

3.3.3.3

Resultaten search standpunten, richtlijnen en lopende klinische trials

De relevante standpunten, richtlijnen van andere organisaties en relevante lopende klinische trials zijn weergegeven in bijlage 8 en 9.

Voor de aanbevelingen uit de 7 internationale richtlijnen verwijzen we naar paragraaf 3.5 en bijlage 8. We vonden 4 lopende klinische studies, waarin endoscopische behandeling van (geïnfecteerde) pancreasnecrose (bijlage 9) werd onderzocht. In de studies werd echter niet de endoscopische transluminale step-up benadering met de minimaal invasief chirurgische step-up benadering vergeleken. Daarom voldeden deze studies niet aan de PICO.

3.3.3.4

Beschrijving TENSION studie

De TENSION studie was een gerandomiseerde trial bij 98 patiënten in Nederland die verricht werd in het kader van voorwaardelijke toelating in 19 academische en perifere ziekenhuizen (zie bijlage 4) (20). In deze studie werd de endoscopische

transluminale step-up benadering met de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering voor de behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose vergeleken. De follow-up was 6 maanden.

Het primaire eindpunt was het gecombineerde eindpunt van mortaliteit en ernstige morbiditeit. Ernstige morbiditeit werd gedefinieerd als nieuw orgaanfalen, bloedingen, enterocutane fistels waarvoor een interventie verricht moest worden en littekenbreuken. Secundaire eindpunten waren de reeds genoemde afzonderlijke uitkomstparameters andere postoperatieve complicaties zoals pancreasfistels, aantal interventies, opnameduur en kosten. Op basis van de resultaten van observationele studies (1-6) en een kleine gerandomiseerde studie (7) was de TENSION studie opgezet om meerwaarde van de endoscopische transluminale step-up benadering d.w.z. een reductie van het aantal events van het gecombineerde eindpunt te onderzoeken. De studie was niet gepowered om effecten op de afzonderlijke uitkomstparameters aan te tonen of om de gelijkwaardigheid van deze twee interventies aan te tonen.

In iedere arm had 1 patiënt na randomisatie geen interventie meer nodig. Bij 2 patiënten was na randomisatie de endoscopische transluminale step-up benadering technisch niet mogelijk gedurende de interventie, waarna behandeling plaats vond volgens de andere arm.

Beschrijving individual patient data meta-analysis (IPDMA)

De TENSION onderzoekers hebben ook een IPDMA met data uit 15 observationele studies verricht (zie bijlage 5) (21). De IPDMA werd primair opgezet om de mortaliteit en andere uitkomsten van open necrosectomie met die van minimaal invasieve necrosectomie (zowel endoscopisch als chirurgisch) bij pancreasnecrose te vergelijken.

Voor de IPDMA werd een literatuursearch verricht van januari 2002 t/m januari 2012. Er werd gezocht naar observationele of gerandomiseerde studies met ≥ 30 patiënten die endoscopische transluminale of chirurgische necrosectomie (zowel open als minimaal invasief) ondergingen voor geïnfecteerde of steriele pancreas- of peripancreatische necrose. Na selectie van 23 observationele studies, werden uiteindelijk de individuele patiëntdata uit 13 studies geïncludeerd (5;22-33). Van de overige 10 studies waren de individuele patiëntdata niet meer beschikbaar of konden de auteurs niet bereikt worden. Aan 4 van de 13 geïncludeerde studies werden nog ongepubliceerde data van individuele patiënten toegevoegd (5;25;26;32). Tenslotte werden 2 ongepubliceerde cohorten van 2 expertisecentra uit Engeland toegevoegd.

De patiëntenpopulaties en de interventies van de TENSION studie en de IPDMA komen dus niet helemaal overeen. In tegenstelling tot in de TENSION studie werden in de IPDMA ook patiënten met steriele pancreasnecrose geïncludeerd. Het merendeel van de patiënten had echter gedocumenteerde geïnfecteerde pancreasnecrose (endoscopische necrosectomie: 57%, minimaal invasieve chirurgische necrosectomie: 86%). In de IPDMA ging het niet primair om de beoordeling van de step-up benadering, maar van de minimaal invasieve vs. De open necrosectomie. Patiënten die behandeld waren met een minimaal invasieve necrosectomie, hadden wel vaak voorafgaande katheterdrainage gehad (endoscopische necrosectomie: 51%, minimaal invasieve chirurgische necrosectomie: 93%).

Omdat de auteurs het risico op confounding (o.a. confounding by indication) hoog inschatten, werden 3 soorten statistische analyses verricht om te corrigeren voor verschillen in prognostische baselinevariabelen tussen de behandelgroepen: 1) multivariabele logistische regressie 2) stratificatie o.b.v. het voorspelde risico op

mortaliteit bij baseline (laag (<5%), intermediair (≥5% tot <15%), hoog (≥15% tot <35%), zeer hoog (≥35%)) en 3) propensity score matching. Volledige correctie voor confounding is niet mogelijk omdat er onbekende (of niet gemeten) confounding factoren kunnen zijn die de resultaten beïnvloed kunnen hebben. Zo kon bijv. de locatie en uitgebreidheid van de pancreasnecrose op CT abdomen niet als confounding factor worden meegenomen, terwijl de keuze voor de techniek (endoscopisch of minimaal invasief chirurgisch) hierdoor wel beïnvloed wordt.

Op verzoek van het Zorginstituut werd een aanvullende analyse verricht naar 'de mortaliteit tijdens opname' bij endoscopische necrosectomie vs. Minimaal invasieve chirurgische necrosectomie (bij 813 patiënten uit 12 observationele studies). De uitkomst 'mortaliteit tijdens opname' in de IPDMA is volgens de onderzoekers vergelijkbaar met de uitkomst 'mortaliteit na 6 maanden' die in de TENSION studie werd gemeten, omdat de meeste mensen tijdens de opnameperiode overlijden. De onderzoeksgroep heeft geen analyses van andere uitkomstparameters of subgroepanalyses voor patiënten met gedocumenteerde geïnfecteerde pancreasnecrose of voorafgaande katheterdrainage gedaan vanwege te kleine patiëntaantallen en/of incomplete data.

3.4 Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs

Om de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs systematisch te beoordelen en te graderen, gebruiken wij de zogenaemde GRADE-methode.

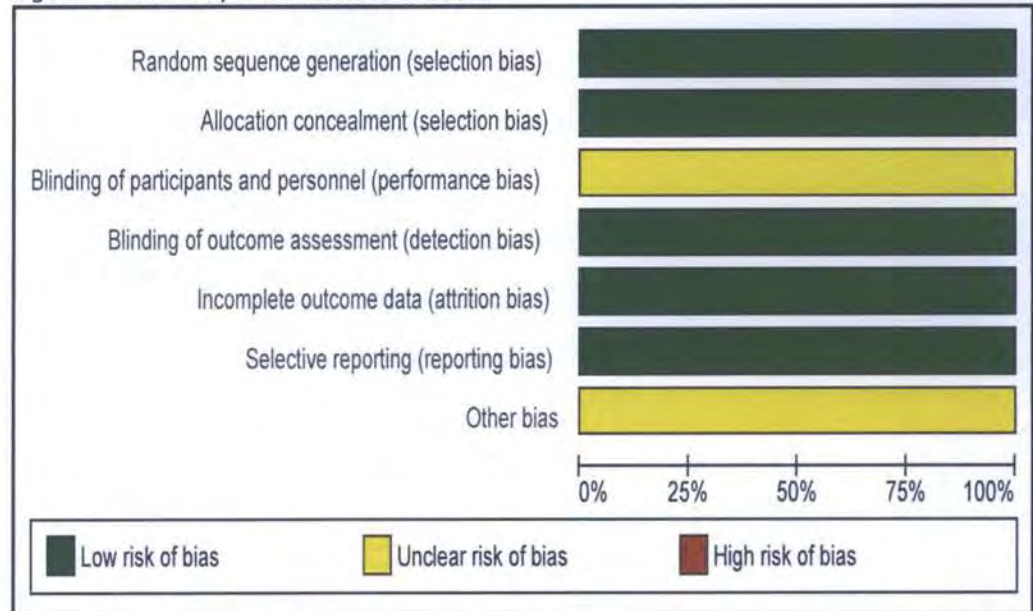
3.4.1 Risk of bias

TENSION studie

Het risico op bias in de TENSION studie is over het algemeen laag (zie figuur 1)(20). Blindering van artsen en patiënten was niet mogelijk, maar het betreft objectieve uitkomstparameters die werden gecontroleerd en geanalyseerd door geblindeerde beoordelaars.

Bij baseline was er een trend naar meer patiënten met chronische nierschade en multi-orgaan falen (modified multiple organ dysfunction syndrome) en minder patiënten met systemische inflammatie (systemic inflammatory response syndrome) in de endoscopische transluminale step-up groep (zie bijlage 4). Correctie voor deze baselineverschillen met sensitivity analyses hadden echter minimale invloed op de resultaten. Daarom hebben wij alleen de unadjusted resultaten gepresenteerd.

Figuur 1. Risico op bias TENSION studie



Unclear risk:

Performance bias: patiënten en behandelaren werden niet geblindeerd, maar het betreft objectieve uitkomstmaten.

Other bias: correctie voor baseline verschillen met sensitivity analyses hadden geen invloed op resultaten.

IPDMA

De auteurs hebben de geïncludeerde studies met de Newcastle-Ottawa Scale (34) beoordeeld (zie tabel 1) (21). Voor de vergelijking van endoscopische vs. Minimaal invasieve chirurgische necrosectomie scoorden 6 studies 6/9 punten, 2 studies 7/9 punten en 2 studies 8/9 punten. Er is derhalve niet afgewaardeerd voor het risico op vertekening.

Tabel 1. Kwaliteitsbeoordeling van geïncludeerde studies met de Newcastle-Ottawa Scale(21)⁴.

Cohort ⁵	Selection				Comparability	Outcome		
	2 Representativeness of the exposed cohort	3 Selection of the non-exposed cohort	4 Ascertainment of exposure	5 Demonstration of cohorts on the basis of the design or analysis		6 Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	7 Assessment of outcome	8 Was follow-up long enough for outcomes to occur
1								
10 Cohort 1(22)	11 *	12 *	13 *	14 *	15	16 *	17 *	18 *
19 Cohort 2(23)	20 *	21	22 *	23 *	24	25 *	26 *	27 *
28 Cohort 4(25)	29 *	30	31 *	32 *	33 **	34 *	35 *	36 *
37 Cohort 5(26)	38 *	39	40 *	41 *	42	43 *	44 *	45 *
46 Cohort 6(27)	47 *	48	49 *	50 *	51	52 *	53 *	54 *
55 Cohort 8(29)	56 *	57 *	58 *	59 *	60	61 *	62 *	63 *
64 Cohort 9(30)	65 *	66	67 *	68 *	69 **	70 *	71 *	72 *
73 Cohort 11(5)	74 *	75	76 *	77 *	78	79 *	80 *	81 *
82 Cohort 12(32)	83 *	84	85 *	86 *	87	88 *	89 *	90 *
91 Cohort 13 ⁶	92 *	93	94 *	95 *	96	97 *	98 *	99 *
100 Cohort 14 ⁷	101 *	102	103 *	104 *	105	106 *	107 *	108 *
109 Cohort 15(33)	110 *	111	112 *	113 *	114	115 *	116 *	117 *

3.4.2

Toepassing GRADE-methode

GRADE bepaalt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat op basis van het risico op bias, inconsistentie, indirectheid van bewijs, imprecisie (on nauwkeurigheid) en publicatie bias. De kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat is weergegeven in bijlage 7 tabel 2 en 3.

⁴ Indien een studie voldeed aan criteria van de Newcastle-Ottawa Scale werd een ster vermeld. Bij vergelijkbaarheid van cohorten konden 2 sterren toegekend worden.

⁵ In Tabel 1 staan alleen cohorten die voor vergelijking van endoscopische transmurale necrosectomie vs. minimaal invasieve necrosectomie werden meegenomen vermeld.

⁶ Niet gepubliceerd cohort uit Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne

⁷ Niet gepubliceerd cohort uit Glasgow Royal Infirmary, Glasgow

Cruciale uitkomstmaten

Mortaliteit

Voor deze uitkomstmaat zijn dus gegevens beschikbaar uit de TENSION studie (mortaliteit bij follow-up van 6 maanden) en uit de IPDMA (mortaliteit gedurende opname).

Mortaliteit na follow up van 6 maanden

De endoscopische transluminale step-up benadering kan mogelijk het risico op mortaliteit na 6 maanden zowel verhogen als verlagen in vergelijking tot de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (RR 1.38 (95% CI: 0.53-3.59)) vanwege een breed betrouwbaarheidsinterval dat beide klinische relevantiegrenzen (RR 0.75 en RR 1.25) overschrijdt (zie bijlage 6 figuur 2 en bijlage 7 tabel 2) (lage kwaliteit bewijs).

Mortaliteit gedurende opname

Het risico op mortaliteit gedurende opname van de endoscopische transluminale step-up benadering in vergelijking tot de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering is zeer onzeker (zie bijlage 7 tabel 3) (zeer lage kwaliteit bewijs)

Ernstige complicaties na follow-up van 6 maanden

Na de endoscopische transluminale step-up benadering is waarschijnlijk het risico op nieuw orgaanfalen⁸ verlaagd vergeleken met de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (RR 0.44 (95% CI: 0.22-0.87)) (zie bijlage 6 figuur 3 en bijlage 7 tabel 2) (middelmatige kwaliteit van bewijs). We zijn onzeker over de klinische relevantie van het effect, omdat de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens (RR 0.75) passeert (middelmatige kwaliteit van bewijs). De endoscopische transluminale step-up benadering kan mogelijk het risico op bloedingen waarvoor reïnterventies noodzakelijk zijn, perforatie of enterocutane fisteling waarvoor reïnterventie, of een littekenbreuk zowel verhogen als verlagen in vergelijking tot de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering ((respectievelijk RR 1.01 (95% CI:0.47-2.17)), RR 0.46 (95% CI: 0.15-1.43) en RR 0.31 (95% CI: 0.01-7.37)) vanwege een breed betrouwbaarheidsinterval dat beide klinische relevantiegrenzen overschrijdt (zie bijlage 6 figuur 4 t/m 6 en bijlage 7 tabel 2) (lage kwaliteit bewijs).

Gecombineerd: mortaliteit en ernstige complicaties na follow-up van 6 maanden

Het risico op het gecombineerde eindpunt mortaliteit en ernstige complicaties kan zowel verhoogd als verlaagd zijn in vergelijking tot de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (RR 1.01 (95% CI:0.47-2.17)) vanwege een breed betrouwbaarheidsinterval dat beide klinische relevantiegrenzen overschrijdt (zie bijlage 6 figuur 7 en bijlage 7 tabel 2) (lage kwaliteit bewijs).

Succes van de behandeling: noodzaak tot andere interventies na follow-up van 6 maanden

Bij de endoscopische transluminale step-up benadering kan de geïnfecteerde necrose waarschijnlijk bij een vergelijkbaar percentage patiënten als bij de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering alleen met drainage (stap 1) behandeld worden (43% vs. 51%). Het risico op necrosectomie (stap 2) is waarschijnlijk niet verhoogd (RR 1.16 (95% CI: 0.80-1.69)) (zie bijlage 6 figuur 8 en bijlage 7 tabel 2). We zijn onzeker over de klinische relevantie van het effect, omdat de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens (RR 1.25) passeert (middelmatige kwaliteit van bewijs).

Het risico op aanvullende drainage volgens de andere arm is waarschijnlijk verhoogd

⁸ Het gaat hier om single of multi-orgaanfalen

in vergelijking tot de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (RR 6.45 (95% CI: 1.55-26.89)) (zie bijlage 6 figuur 9 en bijlage 7 tabel 2). Het lijkt dan meestal te gaan om necrose die zich paracolisch uitbreidt (71%) (middelmatige kwaliteit van bewijs).

Te kleine aantallen waarnemingen om het effect überhaupt te beoordelen vonden wij voor de uitkomsten; necrosectomie volgens de andere benadering (n=2 vs. N=0) en open necrosectomie (n=0 en n=0) (bijlage 7 tabel 2).

Kwaliteit van leven

Er zijn geen data beschikbaar over het effect op kwaliteit van leven.

Belangrijke uitkomstmaten

Overige complicaties na follow-up van 6 maanden

De endoscopische transluminale step-up benadering verlaagt waarschijnlijk sterk het risico op een pancreasfistel (naar de huid) in vergelijking tot de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (waarbij in de eerste stap een percutane drain wordt geplaatst) (RR 0.12 (95% CI: 0.03-0.48)) (zie bijlage 6 figuur 10 en bijlage 7 tabel 2) (middelmatige kwaliteit van bewijs).

Het risico op exocriene, endocriene pancreasinsufficiëntie en wondinfecties kan zowel verhoogd als verlaagd zijn na de endoscopische transluminale step-up benadering (RR 1.13 (95% CI:0.73-1.75), RR 1.08 (95% CI: 0.49-2.39) en RR 0.61 (95% CI:0.11-3.52)) (zie bijlage 6 figuur 11 t/m 13 en bijlage 7 tabel 2), vanwege een breed betrouwbaarheidsinterval dat beide klinische relevantiegrenzen overschrijdt (lage kwaliteit bewijs).

Aantal interventies na follow-up van 6 maanden

Er worden bij de endoscopische transluminale step-up benadering waarschijnlijk minder drainages per patiënt (mediaan: 1 (range 1-17) vs. 3 (range 0-11); p=0.004) en meer necrosectomie procedures per patiënt verricht (mediaan 2 (range: 0-10) vs. 1 (range: 0-3; p≤0.001) vergeleken met de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (zie bijlage 7 tabel 2) (middelmatige kwaliteit bewijs).

Duur eerste opname

Het mediaan aantal opnamedagen op de intensive care bij de endoscopische step-up-benadering is waarschijnlijk vergelijkbaar met de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (0 (range: 0-170) vs. 2 (range: 0-100)) (zie bijlage 7 tabel 2), terwijl het mediaan aantal opnamedagen in het ziekenhuis waarschijnlijk korter is (35 (range: 2-183) vs. 65 (range: 9-179) (zie bijlage 7 tabel 2) (middelmatige kwaliteit bewijs).

3.5

Richtlijnen

Er is een Nederlandse richtlijn over acute pancreatitis uit 2005, maar deze wordt als gedateerd beschouwd en is niet meegenomen.

Internationale richtlijnen (bijlage 8)

Twee Amerikaanse richtlijnen (American College of Radiology (ACR) en American Gastroenterological Association (AGA)) doen geen concrete aanbevelingen over interventies bij geïnfecteerde pancreasnecrose. Een andere Amerikaanse richtlijn (van American College of Gastroenterology) geeft de voorkeur aan minimaal invasieve necrosectomie boven open necrosectomie bij geïnfecteerde pancreasnecrose.

Drie andere richtlijnen (International Association of Pancreatology/American Pancreatic Association (IAP/APA), Italian Association for the Study of the Pancreas

(AISP) en Revision Committee of Japanese Guidelines 2015) adviseren om een minimaal invasieve 2-step-up benadering (endoscopisch of chirurgisch) toe te passen bij geïnfecteerde pancreasnecrose. In de NICE richtlijn (National Institute for Health and Care Excellence) staat vermeld dat het bewijs over de effectiviteit van endoscopische transluminale necrosectomie voldoende is voor de toepassing ervan. De aanbevelingen in de internationale richtlijnen zijn gebaseerd op (zeer) lage kwaliteit bewijs.

3.6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

Uiteindelijk bepalen wij als laatste stap welke conclusie wij over de effectiviteit kunnen trekken op basis van de beoordeelde literatuur.

3.6.1 *Bespreking van relevante aspecten*

Positionering interventie in behandeltraject

De endoscopische transluminale step-up benadering is geïndiceerd indien conservatieve behandeling van de geïnfecteerde pancreasnecrose met antibiotica tot onvoldoende klinische verbetering leidt net als de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering.

Vergelijkbaarheid van de minimaal invasieve step-up benaderingen

De endoscopische transluminale step-up benadering en de minimaal invasief chirurgische step-up benadering zijn in therapeutisch opzicht vergelijkbaar, omdat beide interventies als doel drainage van de geïnfecteerde pancreasnecrose en zo nodig necrosectomie hebben. Ze zijn ook beide minimaal invasief, maar verschillen in techniek en toegangsweg: namelijk endoscopisch via maag/duodenum vs. Percutaan en chirurgisch video-geassisteerd. Deze interventies zijn voor de kliniek complementair voor wat betreft de benaderbaarheid van de pancreasnecrose. Bij een centrale ligging kan de necrose soms beter bereikbaar zijn via de endoscopische benadering en bij een lokalisatie in de flanken via de minimaal invasieve chirurgische methode.

Gunstige en ongunstige effecten

Er is onzekerheid over het effect op het risico op mortaliteit van de endoscopische transluminale step-up benadering in vergelijking met de minimaal invasief chirurgische step-up benadering.

Het risico op nieuw orgaanfalen lijkt verlaagd ten opzichte van de minimaal invasief chirurgische step-up benadering (RR 0.44 (95% CI: 0.22-0.87)), hoewel het onzeker is of het een klinisch relevante verlaging betreft. Verder wordt de endoscopische benadering waarschijnlijk veel minder vaak gecompliceerd door de vorming van pancreasfistels (RR 0.12 (95% CI: 0.03-0.48)), doordat in opzet niet percutaan wordt gedraineerd. Het is aannemelijk dat dit gepaard gaat met een kortere mediane opnameduur (35 (range: 2-183) vs. 65 (range: 9-179) dagen).

Bij de endoscopische step-up benadering kan waarschijnlijk bij een vergelijkbaar percentage patiënten volstaan worden met alleen drainage van de geïnfecteerde pancreasnecrose (endoscopische drainage 43% en percutane drainage 51%) en is een aanvullende necrosectomie niet nodig. Bij de endoscopische transluminale step-up benadering lijkt vaker een herhaalde drainage (RR 6.45 (95% CI; 1.55-26.89) volgens de andere benadering nodig. Dit lijkt meestal veroorzaakt te worden door paracoliche uitbreiding van de necrose.

Ten aanzien van het risico op de overige ernstige en minder ernstige complicaties geldt dat er onzekerheid is over al deze effectschattingen. Gegeven de vergelijkbaarheid van beide ingrepen qua therapeutische interventie (drainage en

necrosectomie) is gelijkwaardigheid voldoende en is niet de verwachting dat meerwaarde aangetoond kan worden.

Richtlijnen

In de huidige internationale richtlijnen worden minimaal invasieve interventies (step-up benadering of necrosectomie) geadviseerd voor de behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose. Er wordt geen voorkeur aangegeven voor de endoscopische transluminale of minimaal invasieve chirurgische step-up benadering.

De balans van alle overwegingen

Wij concluderen op basis van de beschikbare gegevens uit wetenschappelijk onderzoek dat de endoscopische transluminale step-up benadering voor de behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose als effectief beschouwd kan worden.

De overwegingen die daar aan ten grondslag liggen zijn als volgt. Bij de endoscopische transluminale step-up benadering lijkt het risico op de cruciale uitkomstmaat nieuw orgaanfalen verlaagd in vergelijking met de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering. Bovendien gaat deze interventie door de andere toegangsweg waarschijnlijk gepaard met veel minder pancreasfistels en (mogelijk dientengevolge) minder opnamedagen (belangrijke uitkomstmaten).

Met beide minimaal invasieve ingrepen wordt dezelfde therapeutische interventie (drainage en necrosectomie) verricht, maar de toegangsweg is verschillend waardoor de lokalisatie van de necrose wellicht richting kan geven aan de keuze voor de toegangsweg. Bij de individuele patiënt kan mede afhankelijk van de lokale expertise afgewogen worden welke benadering de voorkeur heeft. De endoscopische transluminale step-up benadering levert op deze wijze een waardevolle uitbreiding van de mogelijkheden voor een minimaal invasieve benadering.

Implementatie in de klinische praktijk

In Nederland is er een landelijk expertpanel van de Pancreatitis Werkgroep Nederland bestaand uit 17 expert medisch specialisten uit verschillende expertisecentra in Nederland. Iedere behandelend medisch specialist kan het panel consulteren over de behandeling van patiënten met pancreatitis, waarna advies op maat wordt gegeven volgens de nieuwste standaarden. Het expertpanel heeft de indruk dat over de meeste patiënten wordt overlegd. Daarnaast wordt iedere patiënt met pancreatitis in de deelnemende centra door de Pancreatitis Werkgroep Nederland geregistreerd. Mede hierdoor wordt in de klinische praktijk de keuze voor het type interventie bij geïnfecteerde pancreasnecrose weloverwogen gemaakt en is effectieve en gepaste toepassing van de endoscopische step-up benadering dan ook gewaarborgd.

3.6.2

Conclusie

Deze behandeling voldoet bij de genoemde indicatie(s) daarom wel aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat de endoscopische transluminale step-up benadering bij geïnfecteerde pancreasnecrose behoort tot de te verzekeren prestaties (basisverzekering) van de Zvw.

4 Beoordelingsproces en standpunt

4.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met de endoscopische transluminale step-up benadering hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.

- de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)
- de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Lever artsen (MDL)
- de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR)
- de Nederlandse Alveesklievereniging (AVKV)

4.1.1 Voortraject

- NVVH
- MDL
- NVVR
- AVKV

4.1.2 Reacties conceptstandpunt

We hebben een reactie op ons conceptstandpunt ontvangen van de volgende partijen:

- NVVR
- MDL

Reactie NVVR

De NVVR onderschrijft het standpunt over de effectiviteit van endoscopische transluminale step-up benadering als behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose.

Reactie MDL

De MDL onderschrijft het standpunt over de effectiviteit van endoscopische transluminale step-up benadering als behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose.

Wel zijn een aantal opmerkingen gemaakt over de BIA en de kosteneffectiviteitsanalyse (KEA). Wat betreft de BIA gaat het om het gebruik van mediane opnamedagen en gemiddelde aantal procedures die volgens de MDL niet bij elkaar opgeteld kunnen worden. Daarnaast geeft de MDL aan dat de resultaten van de BIA niet in overeenstemming zijn met de KEA. Verder vindt de MDL dat de conclusie rondom de KEA te stellig gezien de grote spreiding in de resultaten.

Reactie Zorginstituut op MDL

Het Zorginstituut heeft de BIA aangepast en alleen gemiddelden gebruikt. In de KEA zijn meer kostenposten meegenomen dan in de BIA wat ook het verschil in resultaten verklaard. De conclusie over de KEA is geherformuleerd en er is meer inzicht gegeven in de spreiding.

De volledige reacties van partijen treft u aan in bijlage 10.

4.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt op 19 juni 2017 ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt.

4.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 3 – dat de endoscopische transluminale step-up benadering bij geïnfecteerde pancreasnecrose voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

5 Consequenties voor de praktijk

5.1 Ingangsdatum standpunt

Dit standpunt gaat in per 27 november 2017.

5.2 Zorgactiviteiten en aanspraakcode

Omdat endoscopische transluminale step-up benadering bij geïnfecteerde pancreasnecrose medisch specialistische zorg betreft, verlopen de declaratie en de vergoeding van de zorg via de DBC-systematiek. De volgende zorgactiviteitcodes zijn beschikbaar voor het declareren en registeren van deze zorg:

035418 : Endoscopische transluminale necrosectomie (ETN) pancreas (zie 035419 voor ETD pancreas).

035419 : Endoscopische transluminale drainage (ETD) pancreas (zie 035418 voor ETN pancreas).

De bovenstaande zorgactiviteitcodes hebben een oranje aanspraakcode (2601). Een oranje aanspraakcode betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering onder voorwaarden mogelijk is.⁹ Voor indicatievoorwaarden verwijzen we naar dit standpunt.

5.3 Zorgverzekeraars: modelovereenkomst en inkoop

De verantwoordelijkheid voor een rechtmatige uitvoering van de Zorgverzekeringswet brengt voor de zorgverzekeraars met zich mee dat zij zich ervoor inspannen dat de vergoeding die zij ten laste van het basispakket doen ook in overeenstemming is met de in de regelgeving opgenomen pakketeisen. Onrechtmatige vergoeding uit het basispakket moet worden voorkomen. Zorgverzekeraars kunnen bij de inkoop gericht afspraken maken.

We adviseren zorgverzekeraars dan ook de in dit standpunt als handvat te gebruiken bij de inkoop van deze zorg.

Ook de modelovereenkomst is een instrument voor de zorgverzekeraar om op dit punt te sturen.

De behandeling kan worden gerekend tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg. Deze prestatie is in de modelovereenkomsten veelal open omschreven (zorg zoals de beroepsgroep pleegt te bieden en die tevens voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk). Een aanpassing van de modelovereenkomsten is in dat geval niet noodzakelijk. We adviseren zorgverzekeraars hun verzekerden duidelijk kenbaar te maken onder welke voorwaarden zij in aanmerking komen voor verstrekking dan wel vergoeding van deze behandeling.

Op die manier dragen zij bij aan de effectieve toepassing van de zorg. Aanvullende eisen zoals voorafgaande toestemming en het overleggen van een behandelplan, zijn ook geschikt om te bepalen of een verzekerde redelijkerwijs op de zorg is aangewezen.

⁹ Een rode aanspraakcode (1601) betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering niet mogelijk is.

5.4 Financiële paragraaf

5.4.1 Budget Impact Analyse

Volgens eerdere gegevens krijgen jaarlijks ongeveer 4.500 patiënten in Nederland een acute pancreatitis. Daarvan ontstaat bij 20% necrose van de pancreas en/of het weefsel daaromheen. De ernstigste complicatie daarvan is een infectie wat in ongeveer 40% van de gevallen resulteert in overlijden of ernstige morbiditeit. Een infectie gaat gepaard met vaak langdurige opname op de intensive care en daar zijn ook hoge kosten mee gemoeid. In totaal zal het volgens de beroepsgroep gaan om ongeveer 210 patiënten per jaar die in aanmerking komen voor de interventies uit de TENSION studie.

Vanwege de step-up benadering zijn niet alle mogelijke interventies bij alle patiënten gedaan, omdat het niet medisch noodzakelijk was om de vervolgenterventies in te zetten. In de berekening van de budget impact zal daarom uit worden gegaan van het gemiddelde aantal studie-interventies zoals vermeld in de TENSION studie.

Studie interventies ^a	Kosten per interventie	Endoscopische step-up (gemiddelde)	Chirurgische step-up (gemiddelde)
ETD (endoscopic ultrasound guided drainage)	€973	1,41	0,04
ETN (endoscopic necrosectomy)	€1075	1,76	0
PCD (percutaneous catheter drainage)	€408,65	1,1	3,51
VARD (video-assisted retroperitoneal debridement)	€2152,68	0,04	0,64

^a In de step-up benadering (endoscopisch en chirurgisch) krijgen patiënten eerst een drainage en alleen indien medisch noodzakelijk worden er vervolgenterventies gegeven

De gemiddelde totale interventiekosten per patiënt waren in de endoscopische step-up benadering groep €3785 en in de chirurgische step-up benadering groep €2851. Deze kosten zijn alleen de kosten van de interventies zonder de kosten van ziekenhuisopname en diagnostiek. Voor de ziekenhuisopnames worden de gemiddelde aantal ligdagen gebruikt en daarnaast worden ook de mediane aantal dagen en de spreiding gepresenteerd. De gemiddelde totale kosten van de ziekenhuisopname per patiënt in de endoscopische step-up benadering groep waren €51.575,10 en de chirurgische step-up benadering €63.450,70.

Ziekenhuisopname in dagen	Kosten per opnamedag	Endoscopische step-up gemiddelde; [mediaan en (range)]	Chirurgische step-up (mediaan en range)
IC opname	€1645,00	13,4; [0, (0-170)]	13,2; [2, (0-100)]
Algemene (verpleeg)afdeling ^a	€753,37	39,2; [35,(2-183)]	55,4 [65, (9-179)]

^a Dit zijn de kosten van een opname in een academisch ziekenhuis waar het overgrote deel van de patiënten wordt behandeld. De kosten van opname op een algemene afdeling in een algemeen ziekenhuis zijn per dag €525,08.

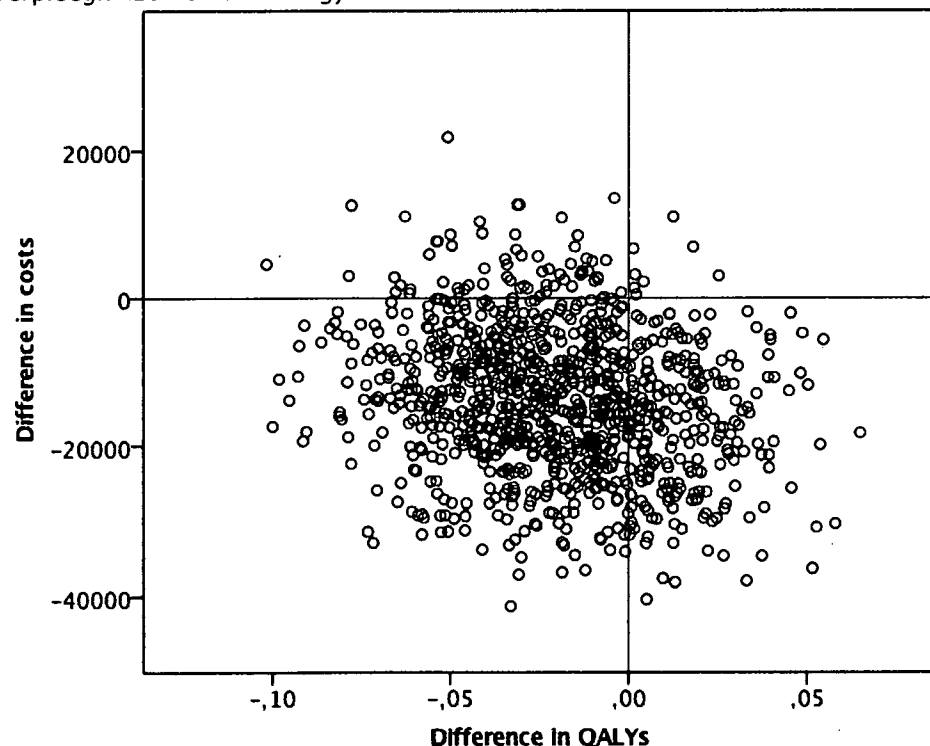
In het geval dat jaarlijks alle 210 patiënten met behulp van de endoscopische step-up benadering worden behandeld zijn de totale kosten (interventiekosten en kosten ziekenhuisopname) €11,6 miljoen (€11.625.621,84) en in het geval dat alle patiënten met behulp van de chirurgische step-up benadering worden behandeld zijn de totale kosten €13,9 miljoen (€13.923.356,58) per jaar.

Rekening houdend met de verschillende aannames over het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor deze interventies, het aantal interventies per patiënt en aantal ligdagen in het ziekenhuis dan zorgt de toelating van de endoscopische step-up benadering ten opzichte van de chirurgische step-up benadering voor besparingen in het zorgbudget.

5.4.2 *Beschrijving kosteneffectiviteitsanalyse*

In de TENSION studie zijn naast de klinische uitkomstmaten ook data over zorggebruik en generieke kwaliteit van leven over een periode van 6 maanden verzameld. Voor de kosten gaat het daarbij over de kosten van beide interventies (endoscopische benadering of chirurgische benadering), gedurende de ziekenhuisopname en de 6 maanden follow-up periode. Voor het meten van de generieke kwaliteit van leven is de EQ-5D gebruikt.

Uit de resultaten uit de TENSION studie blijkt dat de interventiekosten van de endoscopische step-up benadering zelf duurder is dan de chirurgische step-up benadering (€934 met 95% BI -€82 tot €2.097). Dit verschil in kosten is het gevolg van meer necrosectomieën en meer additionele percutane drainages bij de endoscopische benadering. Echter wanneer er gekeken wordt naar de totale kosten gedurende de 6 maanden follow-up blijkt de endoscopische step-up benadering (€60.228) goedkoper te zijn dan de chirurgische step-up benadering (€73.883). Dit leidt tot een verschil van -€13.655 (95% BI -€35.782 tot €10.836). Het verschil wordt veroorzaakt door het verschil in ziekenhuisverblijf, lagere laboratoriumkosten en minder medische kosten buiten het ziekenhuis (revalidatie, opname in verpleeghuizen en thuiszorg).



Uit de kosteneffectiviteitsanalyse blijkt dat in het geval de klinische effecten als uitkomstmaat wordt gebruikt de endoscopische step-up benadering dominant is (minder kosten en meer effect). Echter als de utiliteiten als uitkomstmaat wordt gebruikt zijn er nog steeds minder kosten, maar ook minder effect. Dit is ook te zien in bovenstaande figuur. Echter zowel de kosten als de effecten en utiliteiten verschillen niet statistisch significant tussen de twee behandelingen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de endoscopische step-up benadering in het overgrote deel van de simulaties goedkoper is dan de chirurgische step-up benadering, maar kijkend naar de kwaliteit van leven ook een negatief verschil in QALYs.

5.5

Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal de toepassing van de endoscopische step-up benadering niet zelf evalueren en monitoren. De pancreatitis werkgroep evalueert de interventies door betrokkenheid van het landelijke expertpanel bij de keuze voor het type interventie bij geïnfecteerde pancreasnecrose en registreert tevens de data van deze patiënten voor monitoring.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

Referenties

- (1) Charnley RM, Lochan R, Gray H, O'Sullivan CB, Scott J, Oppong KE. Endoscopic necrosectomy as primary therapy in the management of infected pancreatic necrosis. *Endoscopy* 2006 September;38(9):925-8.
- (2) Escourrou J, Shehab H, Buscail L, Bournet B, Andrau P, Moreau J et al. Peroral transgastric/transduodenal necrosectomy: success in the treatment of infected pancreatic necrosis. *Ann Surg* 2008 December;248(6):1074-80.
- (3) Schrover IM, Weusten BL, Besselink MG, Bollen TL, van RB, Timmer R. EUS-guided endoscopic transgastric necrosectomy in patients with infected necrosis in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008;8(3):271-6.
- (4) Seewald S, Groth S, Omar S, Imazu H, Seitz U, de WA et al. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm (videos). *Gastrointest Endosc* 2005 July;62(1):92-100.
- (5) Seifert H, Biermer M, Schmitt W, Jurgensen C, Will U, Gerlach R et al. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut* 2009 September;58(9):1260-6.
- (6) Voermans RP, Veldkamp MC, Rauws EA, Bruno MJ, Fockens P. Endoscopic transmural debridement of symptomatic organized pancreatic necrosis (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007 November;66(5):909-16.
- (7) Bakker OJ, van Santvoort HC, van BS, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA* 2012 March 14;307(10):1053-61.
- (8) Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006 May 18;354(20):2142-50.
- (9) Swaroop S.V. Etiology of acute pancreatitis. *UpToDate* 2015 May 7;
- (10) Swaroop S.V. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. *UpToDate* 15 A.D. December 16;
- (11) Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006 October;101(10):2379-400.
- (12) IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013 July;13(4 Suppl 2):e1-15.
- (13) Swaroop S.V. Management of acute pancreatitis. *UpToDate* 2015 November 19;
- (14) Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, van RB, van Leeuwen MS, Gooszen HG. [Timing and choice of intervention in necrotising pancreatitis]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005 March 5;149(10):501-6.

- (15) van Brunschot S., Fockens P, Bakker OJ, Besselink MG, Voermans RP, Poley JW et al. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotizing pancreatitis: a systematic review. *Surg Endosc* 2014 May;28(5):1425-38.
- (16) van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010 April 22;362(16):1491-502.
- (17) Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg* 2000 August;232(2):175-80.
- (18) Kokosis G, Perez A, Pappas TN. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview. *World J Gastroenterol* 2014 November 21;20(43):16106-12.
- (19) Bello B, Matthews JB. Minimally invasive treatment of pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol* 2012 December 14;18(46):6829-35.
- (20) van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis. 2017.
- (21) van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ, Besselink MG, Baron TH, Beger HG et al. Minimally invasive versus open necrosectomy for necrotizing pancreatitis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. 2017.
- (22) van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed AU, Schrijver AM et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011 October;141(4):1254-63.
- (23) Coelho D, Ardengh JC, Eulalio JM, Manso JE, Monkemuller K, Coelho JF. Management of infected and sterile pancreatic necrosis by programmed endoscopic necrosectomy. *Dig Dis* 2008;26(4):364-9.
- (24) Farkas G, Marton J, Mandi Y, Leindler L. Surgical management and complex treatment of infected pancreatic necrosis: 18-year experience at a single center. *J Gastrointest Surg* 2006 February;10(2):278-85.
- (25) Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Warshaw AL et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg* 2008 February;247(2):294-9.
- (26) Gardner TB, Coelho-Prabhu N, Gordon SR, Gelrud A, Maple JT, Papachristou GI et al. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series. *Gastrointest Endosc* 2011 April;73(4):718-26.
- (27) Horvath KD, Kao LS, Wherry KL, Pellegrini CA, Sinanan MN. A technique for laparoscopic-assisted percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis and pancreatic abscess. *Surg Endosc* 2001 October;15(10):1221-5.

- (28) Olah A, Belagyi T, Bartek P, Poharnok L, Romics L, Jr. Alternative treatment modalities of infected pancreatic necrosis. *Hepatogastroenterology* 2006 July;53(70):603-7.
- (29) Mofidi R, Lee AC, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Prognostic factors in patients undergoing surgery for severe necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2007 October;31(10):2002-7.
- (30) Raraty MG, Halloran CM, Dodd S, Ghaneh P, Connor S, Evans J et al. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg* 2010 May;251(5):787-93.
- (31) Rau B, Bothe A, Beger HG. Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patient characteristics and outcome in a 19-year, single-center series. *Surgery* 2005 July;138(1):28-39.
- (32) Babu BI, Sheen AJ, Lee SH, O'Shea S, Eddleston JM, Siriwardena AK. Open pancreatic necrosectomy in the multidisciplinary management of postinflammatory necrosis. *Ann Surg* 2010 May;251(5):783-6.
- (33) Doctor N, Philip S, Gandhi V, Hussain M, Barreto SG. Analysis of the delayed approach to the management of infected pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol* 2011 January 21;17(3):366-71.
- (34) Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available from: URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Bijlage 1 – Relevante wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) - is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan:
a. geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden;
[...]

Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering

2. De inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.
[...]

Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

1. Geneeskundige zorg omvat zorg zoals huisartsen, medisch-specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, zintuiglijk gehandicaptenzorg als bedoeld in artikel 2.5a, zorg bij stoppen-met-rokenprogramma als bedoeld in artikel 2.5b, geriatrische revalidatie als bedoeld in artikel 2.5c en paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6.

[...]

Bijlage 2 – Zoekstrategie search

Zoekstrategie literatuur

Wij hebben in 10 oktober 2016 een literatuursearch gedaan met de zoektermen

Medline (Pubmed)

((endoscopic transluminal necrosectomy*) OR (endoscopic necrosectomy*) OR (endoscopic debridement*) OR (endoscopic drainage*) OR (transluminal drainage*) OR (transgastric necrosectomy*) OR (transgastric debridement*)) AND ((pancreatitis[Mesh]) OR (Pancreatitis [Text Word]) OR (pancreatic*) OR (pancreas*) OR (infected necrosis*) OR (OPN*))

Resultaat: 152 referenties

Embase

(pancreatitis/or pancreatic/or pancreas/or infected necrosis/ or OPN.tw)) AND (endoscopic transluminal necrosectomy/ or endoscopic necrosectomy/or endoscopic debridement/or endoscopic drainage/or transluminal drainage/or transgastric necrosectomy/or transgastric debridement.tw).

Resultaat: 59 referenties

Cochrane

((pancreatitis*) OR (pancreatic*) OR (pancreas*) OR (infected necrosis*) OR (OPN*)) AND ((endoscopic transluminal necrosectomy*) OR (endoscopic necrosectomy*) OR (endoscopic debridement*) OR (endoscopic drainage*) OR (transluminal drainage*) OR (transgastric necrosectomy*) OR (transgastric debridement*))

Resultaat: 24 referenties

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE en de Cochrane Library voor de periode januari 2002 tot oktober 2016.

De volgende exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van de literatuur: niet-vergelijkende studies, aantal <30 patiënten, chronische pancreatitis, pseudocysten, pancreasabcessen.

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

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over acute pancreatitis: AETNA, CIGNA, Blue Cross Shield, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE), Institute for Quality and Efficiency in Health Care IQWiG), Ludwig Boltzmann Institute (LBI).

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op richtlijnen over acute pancreatitis: : Guidelines International Network (GIN), Dynamed, Medline, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), National Guideline Clearinghouse (NCG), wetenschappelijke verenigingen, richtlijndatabase Kennisinstituut van Medisch Specialisten (KIMS).

Er is gezocht vanaf naar richtlijnen en standpunten die dateren van 2006 of ouder.

In het trialregister is met de zoektermen (pancreatic necrosis) AND (step-up approach) OR (necrosectomy) OR (drainage) gezocht naar lopende klinische trials.

Bijlage 3 – Resultaten literatuursearch

Artikel	Inclusie	Exclusie, reden/opmerkingen
<p>1. Rasch S, Phillip V, Reichel S, et al. Open Surgical versus Minimal Invasive Necrosectomy of the Pancreas-A Retrospective Multicenter Analysis of the German Pancreatitis Study Group. PLoS One. 2016 Sep 26;11(9).</p>		<p>Verkeerde vergelijking. Vergelijking van minimal invasieve step-up approach (percutane drainage en/of endoscopische transgastrische drainage indien nodig gevolgd door endoscopische necrosectomie) (N=190) vs. open necrosectomie (N=30). Vergelijking binnen minimaal invasieve step-up approach groep van percutane drainage vs. endoscopische drainage wordt gemaakt, maar beiden gevolgd door endoscopische necrosectomie (indien nodig),</p>
<p>2. Fagenholz P, Thabet A, Mueller P et al. Combined endoscopic transgastric drainage and video assisted retroperitoneal pancreatic debridement - The best of both worlds for extensive pancreatic necrosis with enteric fistulae. Pancreatology. 2016 Sep-Oct;16(5):788-90. Epub 2016 Jun 19.</p>		<p>Case report. Verkeerde behandeling, namelijk endoscopische transgastrische drainage en videogeassisteerde retroperitoneale debridement.</p>
<p>3. Keane MG, Sze SF, Cieplik N, et al. Endoscopic versus percutaneous drainage of symptomatic pancreatic fluid collections: a 14-year experience from a tertiary hepatobiliary centre. Surg Endosc. 2016 Sep;30(9):3730-40. Epub 2015 Dec 16.</p>		<p>Geen step-up benadering, maar alleen drainage (N=164). Behandelgroepen hadden naast "walled off pancreatic necrosis" ook pseudocysts, acute pancreatitis en chronische pancreatitis.</p>
<p>4. Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, et al. Outcomes From Minimal Access Retroperitoneal and Open Pancreatic Necrosectomy in 394 Patients With Necrotizing Pancreatitis. Ann Surg. 2016 May;263(5):992-1001.</p>		<p>Verkeerde vergelijking. Vergelijking van minimaal invasieve retroperitoneale necrosectomie(= video geassisteerde necrosectomie) (N=274) vs. open necrosectomie (N=120).</p>

<p>5. <u>Luigiano C, Pellicano R, Fusaroli P</u>, et al. Pancreatic necrosectomy: an evidence-based systematic review of the levels of evidence and a comparison of endoscopic versus non-endoscopic techniques. <u>Minerva Chir.</u> 2016 Aug;71(4):262-9. Epub 2016 May 5.</p>		<p>Systematische review waarin inclusie van 2 studies nl: -Bausch et al, 2012: vergelijking van endoscopische necrosectomie vs. minimaal invasieve retroperitoneale necrosectomie vs. open necrosectomie. Zie later. -Kumar et al, 2014: vergelijking van endoscopische necrosectomie vs. minimaal invasieve step-up approach (percutane drainage en minimaal invasieve chirurgische necrosectomie). Zie later.</p>
<p>6. <u>Gurusamy KS, Belgaumkar AP, Haswell A</u>, et al. Interventions for necrotising pancreatitis. <u>Cochrane Database Syst Rev.</u> 2016 Apr 16;4.</p>		<p>Systematische review waarin inclusie van 1 studie nl: Bakker et al, 2012: voor vergelijking van minimaal invasieve video-geassisteerde vs. minimaal invasieve endoscopische step-up benadering. Zie later.</p>
<p>7. <u>Woo S, Walklin R, Wewelwala C</u>, et al. Interventional management of necrotizing pancreatitis: an Australian experience. <u>ANZ J Surg.</u> 2015 Nov 24.</p>		<p>Vergelijking van endoscopische interventie (drainage/necrosectomie of transpapillaire stent) vs. minimaal invasief chirurgisch (percutane drain of minimaal invasieve necrosectomie) vs. chirurgisch. Relevante vergelijking bij slechts N=20 patiënten, waarvan N=12 endoscopische interventie (N=3 gastric outlet syndroom/geen geïnfecteerde pancreasnecrose) en N=8 minimaal invasief chirurgisch. Timing wisselend van <3 weken (N=7), 3-6 weken (N=19) en >6 weken (N=4).</p>
<p>8. <u>Khreiss M, Zenati M, Clifford A</u>, et al. Cyst Gastrostomy and Necrosectomy for the Management of Sterile Walled-Off Pancreatic Necrosis: a Comparison of Minimally Invasive Surgical and Endoscopic Outcomes at a High-Volume Pancreatic Center. <u>J Gastrointest Surg.</u> 2015 Aug;19(8):1441-8. Epub 2015 Jun 2.</p>		<p>Geen geïnfecteerde maar steriele pancreasnecrose (N=40).</p>
<p>9. <u>Bang JY, Holt BA, Hawes RH</u>, et al. Outcomes after implementing</p>		<p>Verkeerde vergelijking.</p>

<p>a tailored endoscopic step-up approach to walled-off necrosis in acute pancreatitis. <u>Br J Surg</u>. 2014 Dec;101(13):1729-38. Epub 2014 Oct 21.</p>		<p>Vergelijking van endoscopische step-up benadering nl endoscopische drainage gevolgd door endoscopische necrosectomie (N=47) vs. endoscopische drainage eventueel in combinatie met percutane drainage gevolgd door percutane endoscopische necrosectomie (N=53). Zowel acute als chronische pancreatitis. Geïnfecteerde pancreasnecrose??</p>
<p>10. <u>Tan V, Charachon A, Lescot T, et al.</u> Endoscopic transgastric versus surgical necrosectomy in infected pancreatic necrosis. <u>Clin Res Hepatol Gastroenterol</u>. 2014 Dec;38(6):770-6. Epub 2014 Aug 19.</p>		<p>Verkeerde vergelijking. Vergelijking van endoscopische necrosectomie (N=11) met open necrosectomie (N=21).</p>
<p>11. <u>Kumar N, Conwell DL, Thompson CC.</u> Direct endoscopic necrosectomy versus step-up approach for walled-off pancreatic necrosis: comparison of clinical outcome and health care utilization. <u>Pancreas</u>. 2014 Nov;43(8):1334-9.</p>		<p>Verkeerde vergelijking. Vergelijking van endoscopische necrosectomie vs. chirurgische step-up benadering met percutane drainage gevolgd door minimaal invasieve chirurgische necrosectomie. Studie met slechts N=24 patiënten.</p>
<p>12. <u>Rana SS, Bhasin DK, Rao C, et al.</u> Comparative evaluation of structural and functional changes in pancreas after endoscopic and surgical management of pancreatic necrosis. <u>Ann Gastroenterol</u>. 2014;27(2):162-166.</p>		<p>Verkeerde vergelijking. Vergelijking van endoscopische drainage (N=26) vs. open necrosectomie (N=25). Naast geïnfecteerde pancreasnecrose ook gastric outlet syndroom en galwegomstructie.</p>
<p>13. <u>Cirocchi R, Trastulli S, Desiderio J, et al.</u> Minimally invasive necrosectomy versus conventional surgery in the treatment of infected pancreatic necrosis: a systematic review and a meta-analysis of comparative studies. <u>Surg Laparosc Endosc Percutan Tech</u>. 2013 Feb;23(1):8-20.</p>		<p>Verkeerde vergelijking Systematische review waarin vergelijking van minimaal invasieve retroperitoneale necrosectomie met open necrosectomie.</p>
<p>14. <u>Bausch D, Wellner U, Kahl S, et al.</u> Minimally invasive operations for acute necrotizing pancreatitis: comparison of</p>		<p>Geen drainage, maar alleen necrosectomie (N=62). Vergelijking van endoscopische (N=18) vs minimaal invasief</p>

<p>minimally invasive retroperitoneal necrosectomy with endoscopic transgastric necrosectomy. <u>Surgery</u>. 2012 Sep;152(3 Suppl 1):S128-34. Epub 2012 Jul 6.</p>		<p>retroperitoneale (N=14) vs. open necrosectomie (N=30). Statistische vergelijking tussen 3 groepen en niet tussen 2 relevante groepen. N=51 (82%) geïnfecteerde pancreasnecrose.</p>
<p>15. <u>Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al.</u> Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. <u>JAMA</u>. 2012 Mar 14;307(10):1053-61.</p>		<p>Verkeerde vergelijking. Vergelijking van endoscopische transgastrische necrosectomie (N=10) vs. chirurgische necrosectomie (N=12) (open/minimaal invasief). Endoscopische necrosectomie: 4/10 voorafgaand percutane drain. 9/10 step-up approach, 1/10 direct necrosectomie. Chirurgische necrosectomie: 8/10 voorafgaand percutane drain. 4/12 open necrosectomie, 6/12 minimaal invasief chirurgische step-up approach, 2/12 percutane drainage (niet meegenomen in analyses). RCT met slechts N=22 patiënten.</p>
<p>16. <u>Gluck M, Ross A, Irani S, et al.</u> Endoscopic and percutaneous drainage of symptomatic walled-off pancreatic necrosis reduces hospital stay and radiographic resources. <u>Clin Gastroenterol Hepatol</u>. 2010 Dec;8(12):1083-8. Epub 2010 Sep 24.</p>		<p>Alleen drainage (N=66). Indicatie naast geïnfecteerde pancreasnecrose ook symptomatische "walled-off pancreatic necrosis" met gastric outlet syndrome of met galwegobstructie of met fistelvorming naar omliggende anatomische structuren.</p>
<p>17. <u>Gardner TB, Chahal P, Papachristou GI, et al.</u> A comparison of direct endoscopic necrosectomy with transmural endoscopic drainage for the treatment of walled-off pancreatic necrosis. <u>Gastrointest Endosc</u>. 2009 May;69(6):1085-94. Epub 2009 Feb 24.</p>		<p>Verkeerde vergelijking. Vergelijking van endoscopische necrosectomie (n=25) vs. endoscopische drainage (N=20). Symptomatische walled-off pancreatic necrosis, slechts 33% positieve kweken.</p>
<p>18. <u>Papachristou GI, Takahashi N, Chahal P, et al.</u> Peroral endoscopic drainage/debridement of walled-off pancreatic necrosis. <u>Ann Surg</u>. 2007 Jun;245(6):943-51.</p>		<p>Geen vergelijkende studie.</p>

Bijlage 4 – Kenmerken TENSION studie

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar
Van Brunshot, preliminary manuscript	Multicenter superiority RCT (19 centra) Follow-up duur 6 maanden	N=98	<p>≥18 jaar</p> <p>Pancreasnecrose of peripancreatische necrose met verdenking infectie of vastgestelde infectie</p> <p>Verdenking infectie obv sepsis of klinische verslechtering ondanks maximaal ondersteunende therapie zonder ander focus voor infectie.</p> <p>Bewezen infectie obv positieve kweek of aanwezigheid van gasbellen op CT-abdomen.</p> <p>Pancreascollectie is benaderbaar voor beide interventies</p> <p>Nog geen interventies ondergaan</p>	<p>Minimaal invasieve endoscopische transluminale step-up benadering (N=51)</p> <p>vs.</p> <p>minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (N=47)</p>	<p>Primaire uitkomst: gecombineerd mortaliteit en ernstige morbiditeit (d.w.z. nieuw orgaanfalen, bloeding, perforatie, enterocutane fistel waarvoor interventie, littekenbreuk)</p> <p>Secundaire uitkomst: mortaliteit, morbiditeit, pancreasfistel, exocriene en endocriene pancreasinsufficiëntie, wondinfecties, noodzaak necrosectomie, duur opname en kosten</p>	<p>Primair eindpunt: RR 0.97 (95%CI: 0.62-1.51)</p> <p>Secundair eindpunt: Mortaliteit: RR 1.38 (95%CI:0.53-3.59)</p> <p>Nieuw orgaanfalen: Enkel: RR 0.50 (95%CI 0.22-1.14)</p> <p>Multi: RR 0.31 (95%CI 0.07-1.45)</p> <p>Bloeding: RR 1.01 (95%CI 0.47-2.17)</p> <p>Perforatie: RR 0.46 (95%CI 0.15-1.43)</p> <p>Littekenbreuk: -</p> <p>Pancreasfistel: RR 0.15 (95%CI 0.04-0.62)</p> <p>Exocriene insufficiëntie: RR 1.13 (95%CI 0.73-1.75)</p> <p>Endocriene insufficiëntie: RR 1.08 (95%CI 0.49-2.39)</p> <p>Wondinfecties: onvoldoende data</p> <p>RR 0.61 (95%CI 0.11-3.52)</p> <p>Opnamedagen: IC: 13 vs. 13 (p=0.31)</p> <p>ZH: 53 vs. 69 (p=0.01)</p> <p>Aantal drainages:</p>	<p>Geen blinding mogelijk van patiënten en artsen, maar objectieve uitkomstmaten en geblindeerde beoordelaars.</p> <p>Geen verschil in baseline kenmerken, behalve trend naar verschil in - chronische nierschade (endoscopische step-up groep: 4/54 vs. minimaal invasieve chirurgische step-up groep: 0/47; p=0.05), -systemic inflammatory response syndrome (33/51 vs. 38/47, p=0.07)en - modified multiple organ dysfunction syndrome (median 0 (range: 0-8) vs. median 0 (range 0-6; p=0.06).</p> <p>1 patiënt in beide groepen geen interventie nodig na randomisatie.</p> <p>Bij 2/51 van endoscopiegroep geen drainage mogelijk, switch naar chirurgie arm.</p> <p>Bij beoordeling pancreasfistel en pancreasinsufficiëntie</p>

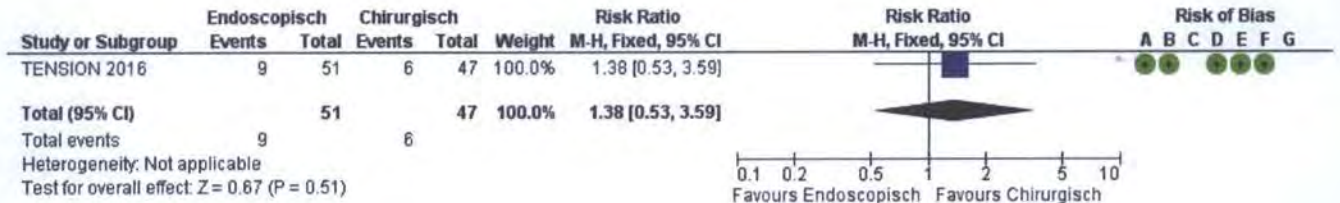
						<p>1(1-17) vs. 3 (0-11) (p=0.004) Aantal necrosectomiën: 2 (0-10) vs. 1 (0-3) (p<0.001)</p>	<p>konden overleden patiënten niet worden meegenomen in analyses.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

Bijlage 5 – Kenmerken IPDMA

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar
Van Brunschot, preliminary manuscript	IPDMA 51 centra in 8 landen 15 cohorten ≥30 patiënten: 13 gepubliceerde cohorten en 2 niet-gepubliceerde cohorten Jan 2002-jan 2012 Relevante vergelijking: 12 cohorten Follow-up duur: gedurende opname	N=1980 Relevante vergelijking: N=813	Totale populatie: Leeftijd 54 jaar Necrotiserende pancreatitis wv 75% gedocumenteerde geïnfecteerde necrose (ON: 76%, ETN: 57%, MIRN: 86%) ^a Relevante vergelijking: 74% Voorafgaande katheterdrainage 42% (ON: 18%, ETN: 51%, MIRN: 93%) Relevante vergelijking: 75%	minimaal invasieve necrosectomie vs. open necrosectomie Relevante vergelijking: ETN vs. MIRN	ETN vs. MIRN: Mortaliteit Stratificatie obv risico obv mortaliteit bij baseline met en zonder propensity score matching	ETN (N= 346) vs. MIRN (N=467) Mortaliteit: Stratificatie obv risico op mortaliteit : <5%: RR 1.04 (95%CI: 0.11-9.65) ≥5% tot <15%: RR 0.84 (95%CI: 0.01-0.64) ≥15% tot <35%: RR 0.46 (95%CI: 0.21-0.99) ≥35%: RR 0.51 (95% CI: 0.29-0.89) Na matching: ETN (N=215) vs. MIRN (N=215) <5%: RR onvoldoende data ≥5% tot <15%: RR 0.20 (95%CI: 0.03-1.58) ≥15% tot <35%: RR 0.56 (95%CI: 0.18-1.73) ≥35%: RR 0.63 (95% CI: 0.29-1.39)	Bij 4 van 13 cohorten patiënten met niet-gepubliceerde data toegevoegd. 10 cohorten niet meegenomen: data niet beschikbaar of geen contact met auteur mogelijk. Kwaliteit beoordeeld met Newcastle-Ottawa Scale (0-9), 11 studies: 6 pt; 2 studies: 7 pt en 2 studies 2 pt. Hoog risico op confounding. Voor relevante vergelijking: geen analyses op andere eindpunten verricht of voor subgroepen (geïnfecteerde necrose of met drainage) ivm kleine aantallen. Beoordeelde interventie 1 stap ipv 2 stappen. Deel 2 stappen met voorafgaande katheterdrainage.

^a ON: open necrosectomie, ETN: endoscopische transluminale necrosectomie, MIRN: minimal invasieve retroperitoneale necrosectomie

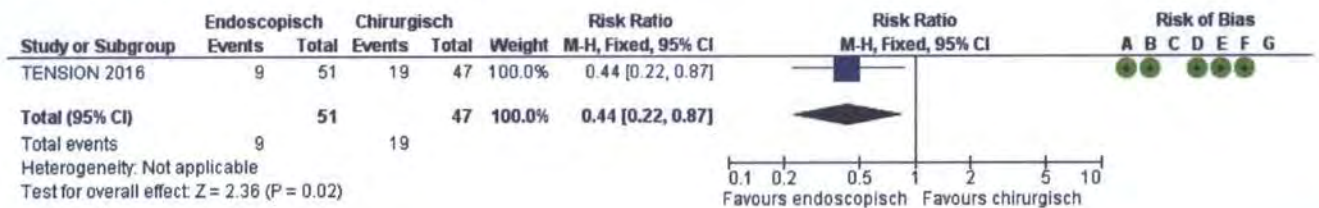
Bijlage 6 – Forest plots



Risk of bias legend

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

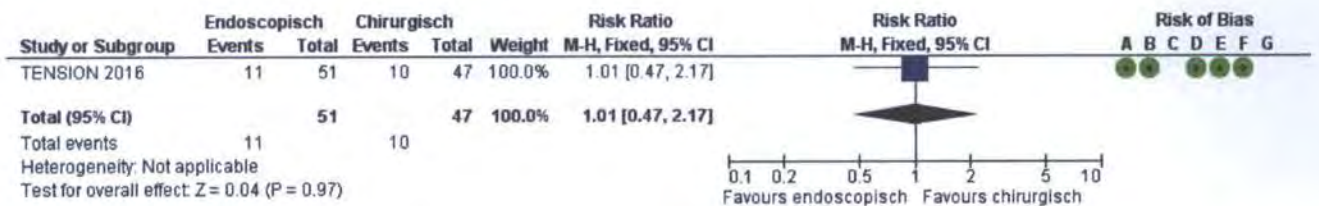
Figuur 2. Mortaliteit na follow-up van 6 maanden.



Risk of bias legend

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

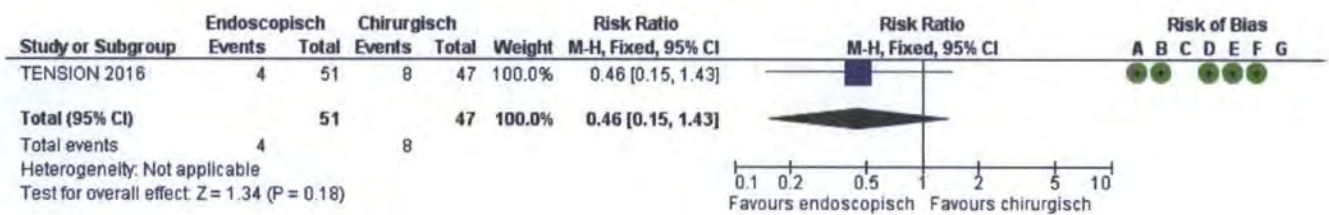
Figuur 3. Nieuw orgaanfalen na follow-up van 6 maanden.



Risk of bias legend

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

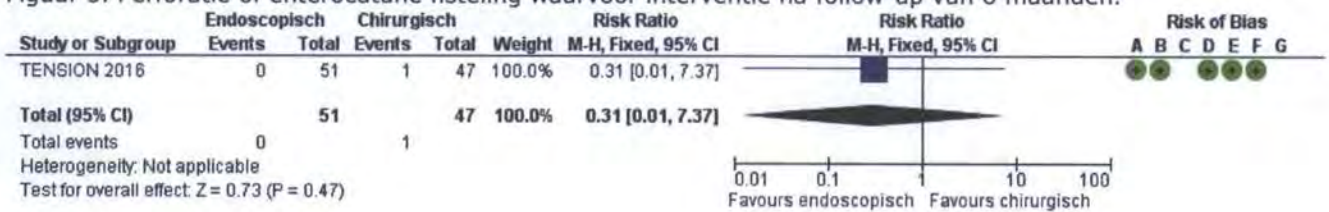
Figuur 4. Bloeding waarvoor interventie na follow-up van 6 maanden.



Risk of bias legend

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

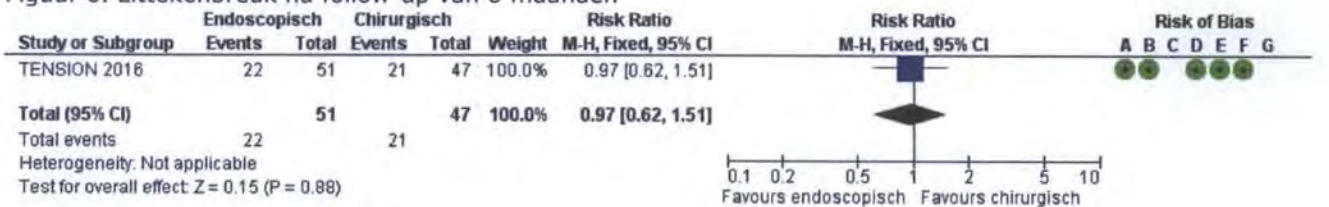
Figuur 5. Perforatie of enterocutane fisteling waarvoor interventie na follow-up van 6 maanden.



Risk of bias legend

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

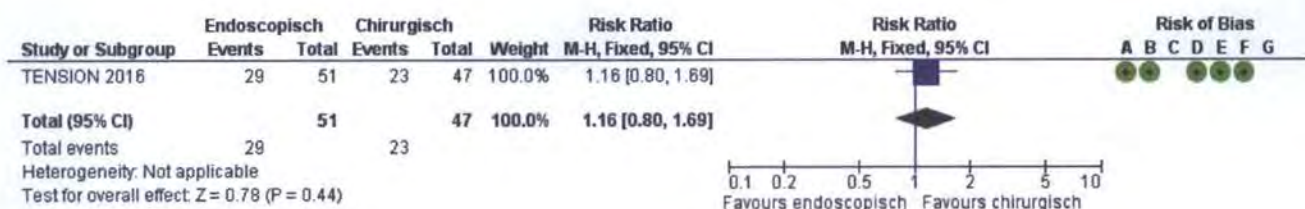
Figuur 6. Littekenbreuk na follow-up van 6 maanden



Risk of bias legend

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

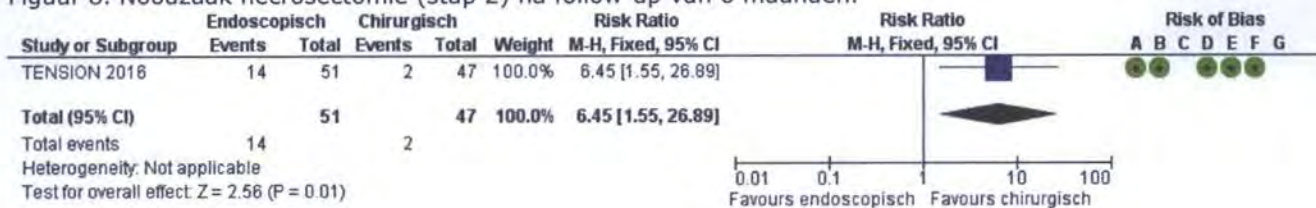
Figuur 7. Mortaliteit en ernstige complicaties na follow-up van 6 maanden.



Risk of bias legend

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

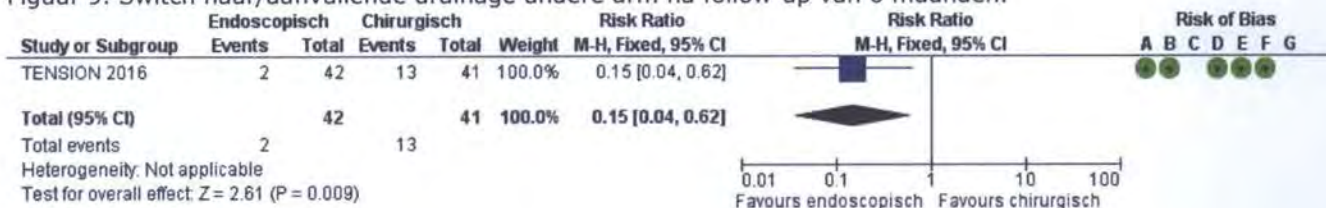
Figuur 8. Noodzaak necrosectomie (stap 2) na follow-up van 6 maanden.



Risk of bias legend

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

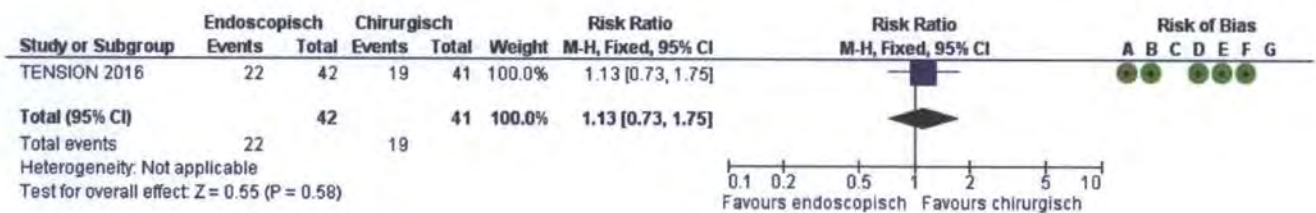
Figuur 9. Switch naar/aanvullende drainage andere arm na follow-up van 6 maanden.



Risk of bias legend

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

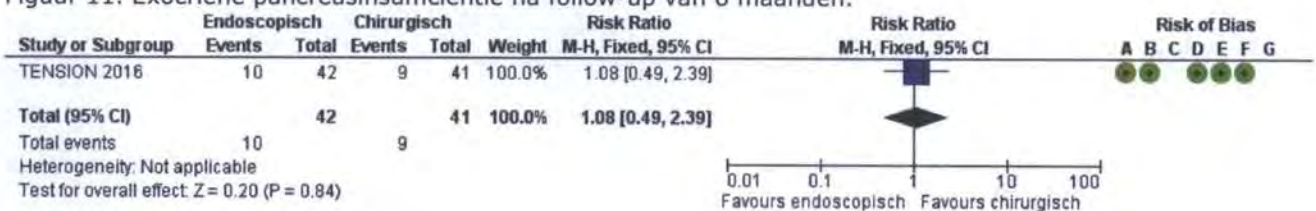
Figuur 10. Pancreasfistels na follow-up van 6 maanden.



Risk of bias legend

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

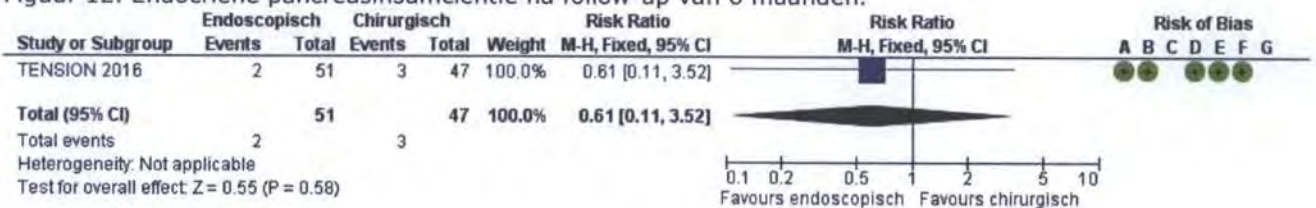
Figuur 11. Exocriene pancreasinsufficiëntie na follow-up van 6 maanden.



Risk of bias legend

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

Figuur 12. Endocriene pancreasinsufficiëntie na follow-up van 6 maanden.



Risk of bias legend

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

Figuur 13. Wondinfecties na follow-up van 6 maanden.

Bijlage 7 - GRADE tabellen

Tabel 2

Auteur(s): J.S. Frankema, H. Schelleman

Datum:

Vraagstelling: GRADE tabel TENSION studie: endoscopische transluminale step-up benadering versus minimaal invasieve chirurgische necrosectomie voor geïnfecteerde pancreasnecrose

Setting: Gerandomiseerde trial

Literatuur: van Brunshot, et al., 2017

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	endoscopische transluminale step-up approach	minimaal invasieve chirurgische step-up approach	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^a	niet gevonden	9/51 (17.6%)	6/47 (12.8%)	RR 1.38 (0.53 tot 3.59)	49 meer per 1.000 (from 60 minder tot 331 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Nieuw orgaanfalen (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	9/51 (17.6%)	19/47 (40.4%)	RR 0.44 (0.22 tot 0.87)	226 minder per 1.000 (from 53 minder tot 315 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Bloeding waarvoor interventie (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^a	niet gevonden	11/51 (21.6%)	10/47 (21.3%)	RR 1.01 (0.47 tot 2.17)	2 meer per 1.000 (from 113 minder tot 249 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Perforatie of enterocutane fisteling waarvoor interventie (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^a	niet gevonden	4/51 (7.8%)	8/47 (17.0%)	RR 0.46 (0.15 tot 1.43)	92 minder per 1.000 (from 73 meer tot 145 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Littekenbreuk (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^a	niet gevonden	0/51 (0.0%)	1/47 (2.1%)	RR 0.31 (0.01 tot 7.37)	15 minder per 1.000 (from 21 minder tot 136 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

Gecombineerd: mortaliteit en ernstige complicaties (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^a	niet gevonden	22/51 (43.1%)	21/47 (44.7%)	RR 0.97 (0.62 tot 1.51)	13 minder per 1.000 (from 170 minder tot 228 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Noodzaak necrosectomie (stap 2) (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	29/51 (56.9%)	23/47 (48.9%)	RR 1.16 (0.80 tot 1.69)	78 meer per 1.000 (from 98 minder tot 338 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Switch naar/aanvullende drainage andere arm (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	14/51 (27.5%)	2/47 (4.3%)	RR 6.45 (1.55 tot 26.89)	232 meer per 1.000 (from 23 meer tot 1.000 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Switch naar/aanvullende necrosectomie andere arm (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	2/51 (3.9%)	0/47 (0.0%)	Niet te berekenen		⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Open necrosectomie (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	0/51 (0.0%)	0/47 (0.0%)	Niet te berekenen		⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Pancreasfistels (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	2/42 (4.8%)	13/41 (31.7%)	RR 0.15 (0.04 tot 0.62)	270 minder per 1.000 (from 120 minder tot 304 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Exocriene pancreasinsufficiëntie (follow up: 6 maanden; vastgesteld met: fecale elastase < 200 mg/g)												

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^a	niet gevonden	22/42 (52.4%)	19/41 (46.3%)	RR 1.13 (0.73 tot 1.75)	60 meer per 1.000 (from 125 minder tot 348 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Endocriene pancreasinsufficiëntie (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^a	niet gevonden	10/42 (23.8%)	9/41 (22.0%)	RR 1.08 (0.49 tot 2.39)	18 meer per 1.000 (from 112 minder tot 305 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Wondinfecties (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^a	niet gevonden	2/51 (3.9%)	3/47 (6.4%)	RR 0.61 (0.11 tot 3.52)	25 minder per 1.000 (from 57 minder tot 161 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Aantal drainages zelfde arm (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^e	niet gevonden	Mediaan = 1 (1-17) in de interventie-arm en 3 (0-11) in de controle-arm (P=0.004).			⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK	
Aantal necrosectomieën zelfde arm (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^e	niet gevonden	Mediaan = 2 (0-10) in de interventie-arm en 1 (0-3) in de controle-arm (P<0.001).			⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK	
Aantal opnamedagen intensive care (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^e	niet gevonden	Mediaan = 0 (0-170) dagen in de interventie-arm en 2 (0-100) dagen in de controle-arm (P=?).			⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK	
Aantal opnamedagen (follow up: 6 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^e	niet gevonden	Mediaan = 35 (2-183) dagen in de interventie-arm en 65 (9-179) dagen in de controle-arm (P=?).			⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Binnen CI worden beide klinische relevantiegrenzen RR 0.75 en 1.25 overschreden
- b. Binnen CI wordt klinische relevantiegrens RR 0.75 overschreden
- c. Binnen CI wordt klinische relevantiegrens 1.25 overschreden
- d. Laag aantal events
- e. Laag aantal patienten

Tabel 3

Auteur(s): J.S. Frankema, H. Schelleman

Datum:

Vraagstelling: Endoscopic transluminal necrosectomy versus minimal invasive surgical necrosectomy voor infected pancreatic necrosis

Setting: Individual patient data meta-analysis

Literatuur: van Brunschot et al., 2017

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	endoscopische transluminal necrosectomy	minimal invasieve surgical necrosectomy	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortality with risk of death at baseline <5% and after matching												
1	observationale studies	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	1/16 (6.3%)	0/16 (0.0%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	
Mortality with risk of death at baseline ≥5% en <15% after matching												
1	observationale studies	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	zeer ernstig ^c	niet gevonden	1/64 (1.6%)	5/64 (7.8%)	RR 0.20 (0.03 tot 1.58)	63 minder per 1.000 (from 45 meer tot 76 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Mortality with risk of death at baseline ≥15% en <35% after matching												
1	observationale studies	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	zeer ernstig ^c	niet gevonden	5/81 (6.2%)	9/81 (11.1%)	RR 0.56 (0.18 tot 1.73)	49 minder per 1.000 (from 81 meer tot 91 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Mortality with risk of death at baseline ≥35% after matching												
1	observationale studies	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	zeer ernstig ^c	niet gevonden	10/54 (18.5%)	16/54 (29.6%)	RR 0.63 (0.29 tot 1.39)	110 minder per 1.000 (from 116 meer tot 210 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. 74% gedocumenteerde geïnfecteerde pancreasnecrose en 75% voorafgaande catheterdrainage

b. klein aantal events

c. Binnen CI worden beide klinische relevantiegrenzen RR 0.75 en 1.25 overschreden

Bijlage 8 – Richtlijnen over interventies bij geïnfecteerde pancreasnecrose

Organisatie	Titel	Richtlijn	Datum
American College of Gastroenterology	American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis	Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am. J. Gastroenterol. 2013; 108(9): 1400-15. Recommendations: -In stable patients with infected necrosis, surgical, radiologic, and/or endoscopic drainage should be delayed preferably or more than 4 weeks to allow liquefaction of the contents and the development of a fibrous wall around the necrosis (walled-off necrosis) (strong recommendation, low quality of evidence). - In symptomatic patients with infected necrosis, minimally invasive methods of necrosectomy are preferred to open necrosectomy (strong recommendation, low quality of evidence).	2013
American College of Radiology (ACR)	ACR Appropriateness Criteria Acute Pancreatitis	Geraadpleegd in November 2016 via https://acsearch.acr.org/docs/69468/Narrative . Geen aanbevelingen over de behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose.	2013
American Gastroenterological Association (AGA)	AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis	AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. Gastroenterology 2007; 132(5): 2019-21. The management of infected necrosis depends on how acutely ill the patient is, the response to antibiotics, the consistency of the necrotic material, and the local expertise in surgical and nonsurgical management of necrosis. If possible, patients with infected necrosis should be managed in centers with specialist units with appropriate endoscopic, radiologic, and surgical expertise. Geen concrete aanbevelingen over interventies bij geïnfecteerde pancreasnecrose.	2007
International Association of Pancreatology (IAP) /American Pancreatic	IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis	IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013; 13(4 Suppl 2): e1-15. Recommendations: Indications for intervention in necrotizing pancreatitis:	2013

<p>Association (APA)</p>		<p>-Common indications for intervention (either radiological, endoscopic or surgical) in necrotizing pancreatitis are: Clinical suspicion of, or documented infected necrotizing pancreatitis with clinical deterioration, preferably when the necrosis has become walled-off, (GRADE 1C, strong agreement).</p> <p>Timing of intervention in necrotizing pancreatitis: -For patients with proven or suspected infected necrotizing pancreatitis, invasive intervention (i.e. percutaneous catheter drainage, endoscopic transluminal drainage/necrosectomy, minimally invasive or open necrosectomy) should be delayed where possible until at least 4 weeks after initial presentation to allow the collection to become 'walled-off'.(GRADE 1C, strong agreement). -The best available evidence suggests that surgical necrosectomy should ideally be delayed until collections have become walled-off, typically 4 weeks after the onset of pancreatitis, in all patients with complications of necrosis. No subgroups have been identified that might benefit from earlier or delayed intervention.(GRADE 1C, strong agreement).</p> <p>Intervention strategies in necrotizing pancreatitis: -The optimal interventional strategy for patients with suspected or confirmed infected necrotizing pancreatitis is initial image-guided percutaneous (retroperitoneal) catheter drainage or endoscopic transluminal drainage, followed, if necessary, by endoscopic or surgical necrosectomy.(GRADE 1A, strong agreement). -Percutaneous catheter or endoscopic transmural drainage should be the first step in the treatment of patients with suspected or confirmed (walled-off) infected necrotizing pancreatitis.(GRADE 1A, strong agreement). -There are insufficient data to define subgroups of patients with suspected or confirmed infected necrotizing pancreatitis who would benefit from a different treatment strategy. (GRADE 2C, strong agreement).</p>	
<p>Italian Association for the Study of the</p>	<p>Consensus guidelines on severe acute pancreatitis</p>	<p>Pezzilli R, Zerbi A, Campa D, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. Dig. Liver Dis. 2015; 47(7): 532-43.</p>	<p>2015</p>

<p>Pancreas (AISP)</p>		<p>Statements:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Invasive treatment of pancreatic necrosis (infected or not infected) is indicated after the failure of adequate medical management, in cases of persistent organ failure or new onset organ failure. Evidence level 5, recommendation grade D. -The interventional strategy for necrotising pancreatitis should be delayed as long as possible, preferably until 4 weeks after the onset of disease. Evidence level 1B, recommendation grade A. -According to local expertise, the optimal interventional strategy for patients with pancreatic necrosis is the minimally invasive step-up approach, including percutaneous drainage or, if this is not possible, endoscopic drainage followed, if necessary, by video-assisted retroperitoneal debridement. Evidence level 1B, recommendation grade A. <p><i>Comment:</i> Delayed intervention is associated with lower mortality, as has been demonstrated in a multicentre prospective observational cohort study. The intervention should be delayed until the necrosis evolves into walled of necrosis (WoN), and this process generally requires 4 weeks. At present, the step-up approach, consisting of percutaneous or transgastric drainage followed, if necessary, by a drain-guided minimally invasive necrosectomy can be considered the treatment of choice when invasive treatment is required.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Indications for intervention in WoN are infection or clinical deterioration after the failure of conservative management, or persistent symptoms such as gastric, intestinal or biliary obstruction, or pain due to the mass effect of WoN. Evidence level 5, recommendation grade D. -Endoscopic transmural drainage or percutaneous drainage are indicated when WoN requires treatment. Surgery is indicated after the failure of a less invasive approach. Evidence level 4, recommendation grade C. <p><i>Comment:</i> A promising technique gaining worldwide popularity is endoscopic transluminal drainage followed, if necessary, by necrosectomy. However, at present, there are no studies comparing the percutaneous with the endoscopic treatment of WoN.</p>	
-------------------------------	--	--	--

<p>Revision Committee of Japanese Guidelines 2015</p>	<p>Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese guidelines 2015</p>	<p>Yokoe M, Takada T, Mayumi T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese guidelines 2015. J Hepatobiliary Pancreat Sci (2015) 22:405–432.</p> <p>Summary of recommendations: Interventions for the local complications: -In principle, conservative treatment should first be performed for necrotizing pancreatitis. The best indication for intervention is applied to cases of infected pancreatic necrosis with suspected or confirmed infection accompanying an aggravated general condition. (1C) -Infected pancreatic necrosis should be suspected when clinical symptoms and blood test findings deteriorate. Routine use of FNA is not required for diagnosis, and clinical signs and CT should be used for a comprehensive determination. If an aggravated general condition is observed, percutaneous drainage or endoscopic drainage should be given for diagnosis and treatment. (1C) -If possible, therapeutic intervention for infected pancreatic necrosis should be performed after 4 weeks of onset, when the necrosis has been sufficiently walled off, or in other words, during WON period. (2C) -During therapeutic intervention for infected pancreatic necrosis, percutaneous (retroperitoneal) drainage or endoscopic transluminal drainage should be first given, and if no improvement is achieved, necrosectomy should then be performed. Necrosectomy by endoscopic or retroperitoneal approach is recommended. (2B)</p>	<p>2015</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</p>	<p>Endoscopic transluminal pancreatic necrosectomy. Interventional procedure guidance</p>	<p>Geraadpleegd in November 2016 via http://tinyurl.com/qj4qjr2 DRAFT May 2016 beschikbaar via http://tinyurl.com/okwn6ku.</p> <p>Recommendations: -Current evidence on the safety of endoscopic transluminal pancreatic necrosectomy shows that there are serious but well-recognised complications. Evidence on efficacy is adequate to support the use of this procedure provided that standard arrangements are in place for clinical governance, consent and audit. -Patient selection should be done by a multidisciplinary team experienced in the management of the condition.</p>	<p>2016</p>

		-Endoscopic transluminal pancreatic necrosectomy should only be done in a specialist centre by a team experienced in the management of complex pancreatic disease.	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Pancreatitis: diagnosis and management	<u>In development</u> . Geraadpleegd in November 2016 via https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10015 .	verwacht 2018

Bijlage 9 – Lopende klinische studies

Endoscopic Large Caliber Drainage vs. Complete Necrosectomy for Treatment of Walled-off Pancreatic Necrosis

NCT02564965. This study is enrolling participants by invitation only.

Purpose: The purpose of this study is to determine optimal treatment strategies for symptomatic walled-off pancreatic necrosis (WON)

Sponsor: Mayo Clinic (USA)

Conditions: Necrotizing pancreatitis

Intervention: Procedure: endoscopic drainage via double pigtail plastic stent or AXIOS metal stent

Number Enrolled: Estimated: 56

Study Design: Allocation: randomized
Intervention model: parallel assignment
Masking: open label
Primary purpose: treatment

Start Date: May 2014

Completion Date: May 2018

Primary Outcome: Complete resolution as defined by complete radiographic resolution of the walled-off necrosis (WON)
(time frame: baseline to 4 months after initiation of endoscopic treatment)

Minimally Invasive Surgery vs. Endoscopy Randomized (MISER) Trial for Symptomatic Walled-Off Pancreatic Necrosis (MISER)

NCT02084537. This study is currently recruiting participants.

Purpose: Prospective, multi-center randomized controlled trial comparing EUS-Guided cystgastrostomy or cystduodenostomy and endoscopic necrosectomy to minimally invasive surgical necrosectomy, in patients with symptomatic or infected WOPN.

Sponsor: Florida Hospital (USA)

Conditions: Necrosis of pancreas, infected pancreatic necrosis

Intervention: Procedure: endoscopic treatment or minimally invasive surgical necrosectomy

Number Enrolled: Estimated: 102

Study Design: Allocation: randomized
Intervention model: parallel assignment
Masking: no masking
Primary purpose: treatment

Start Date: 2014

Completion Date: December 2018

Primary Outcome: Major complications (time frame: 3 months post discharge)
Composite of major complications and mortality (all cause and disease specific), measured to 3 months post discharge

Comparison of FCSEMS and Plastic Stents (WON-MVP)

NCT02685865. This study is currently recruiting participants.

Purpose: The research design is a randomized prospective clinical trial comparing Endoscopic ultrasound (EUS) guided drainage of WON using FCSEMS and plastic stents. The trial

will be conducted at the Florida Hospital Center for Interventional Endoscopy

Sponsor: Florida Hospital (USA)

Conditions: Infected pancreatic necrosis, acute pancreatic fluid collection, pancreatic and peripancreatic necrosis, pancreatic collection

Intervention: Procedure: endoscopic drainage with FCSEM stent or plastic stent

Number Enrolled: Estimated: 62

Study Design: Allocation: randomized
Intervention model: parallel assignment
Masking: outcomes assessor
Primary purpose: treatment

Start Date: February 2016

Completion Date: February 2018

Primary Outcome: The number of re-interventions performed between metal and plastic stent groups to achieve treatment success (time Frame: 6 weeks)

Study of a Lumen- Apposing, Covered, Self-Expanding Metal Stent (Axios™) Versus Multiple Double Pigtail Stents

NCT02673541. This study is currently recruiting participants.

Purpose: The present study aims to compare the clinical efficacy and cost effectiveness of the AXIOS™ stent versus the "conventional" approach using double pigtail plastic stents in the treatment of patients with walled-off pancreatic necrosis

Sponsor: Dartmouth-Hitchcock Medical Center (USA)

Conditions: Pancreatic necrosis

Intervention: Procedure: endoscopic treatment (drainage, and necrosectomy at the discretion of the attending gastroenterologist) and with AXIOS™ stent or double pigtail stents.

Number Enrolled: Estimated 20

Study Design: Allocation: randomized
Intervention model: parallel assignment
Masking: single blind
Primary Purpose: treatment

Start Date: February 2016

Completion Date: June 2018

Primary Outcome: Cost differences (time frame: subject followed for an average of one year)

Bijlage 10 – Consultatie

Reactie NVvR dd 12 september 2017

Beste mevrouw Frankema,

Ik kan u laten weten dat de NVvR uw standpunt over de effectiviteit van endoscopische transluminale step-up benadering als behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose, onderschrijft.

We kunnen dus akkoord gaan met de inhoud van dit rapport.

Met vriendelijke groet,
Karin Flobbe

Dr. Karin Flobbe
Senior beleidsadviseur kwaliteit NVvR
Werkdagen: maandag, dinsdag en donderdag
kflobbe@dejongacc.nl

Reactie MDL dd 15 september 2017

Geachte mevrouw Frankema,

Ik ontving de volgende reactie van Dr. E. van Geenen:

Hij geeft aan dat het een mooi document is geworden, alles van a-z gereviewed. Dr. Van Geenen heeft de health statisticus er nog naar laten kijken, de opmerkingen treft u hieronder aan.

Opmerking van onze Health department

MBT DE KOSTEN EFFECTIVITEITS ANALYSE WAREN DE VOLGENDE:

· *Op pagina 26 staat een tabel. Maar het is niet duidelijk wat er in de tabel staat. Zijn dit gemiddelde aantal procedures per patiënt? later wordt er ook gerekend met mediane opname dage. je moet realiseren dat mediane aantal x prijs niet hetzelfde is als op patiënt niveau de kosten uitrekenen (aantal procedures x prijs) en dan het gemiddelde nemen.*

· *Je ziet dat de resultaten van de BIA niet in overeenstemming zijn met de CEA. Uit de BIA komt dat chirurgie duurder is dan endoscopisch, maar uit de CEA concluderen ze geen verschil. Dit zou denk ik kunnen komen omdat met die mediane aantallen * prijs hebben gerekend. Dit is dan ook ongebruikelijk. Meestal baseer je de BIA op de resultaten van de CEA.*

· *Als je naar de CEA kijkt valt me op dat er veel spreiding zit in de resultaten. Ze presenteren 95% betrouwbaarheidsintervallen die over de 0 heen gaan (voor verschillen). Ze concluderen dit: Hieruit kan geconcludeerd worden dat de endoscopische step-up benadering kostenbesparend lijkt te zijn met een vergelijkbare effectiviteit.*

Maar als de spreiding in het kostenverschil zo groot is, dan kan je ook niet concluderen dat het kostenbesparend is. in ieder geval als je het frequentistisch benaderd. ik zou graag de resultaten willen zien van een bootstrap, met andere woorden de scatterplot. En dan daarbij het aantal simulaties in de verschillende kwadranten. Dan kan je zien wat de kans is dat het kostenbesparend is. dit hoeft

niet 95% te zijn (klassieke manier van testen) om toch vertrouwen te hebben in de interventie. Dan kunnen we praten over credibility in plaats van confidence.

Wij zullen deze reactie nog in briefvorm naar u toezenden.

Met vriendelijke groet,

Marie José van Gijtenbeek