

# New developments in sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction

## Citation for published version (APA):

Marcelissen, T. A. T. (2011). *New developments in sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20110930tm>

## Document status and date:

Published: 01/01/2011

## DOI:

[10.26481/dis.20110930tm](https://doi.org/10.26481/dis.20110930tm)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

9



**Chapter 1** provides an introduction to this thesis which contains background information from a historical perspective. In sacral neuromodulation (SNM) an electrical current is used to stimulate the third sacral nerve root in order to modulate reflex pathways that control the bladder. The current indications for SNM are discussed, including refractory overactive bladder symptoms and chronic non-obstructive urinary retention. The existing theories on the mechanism of action in SNM are also presented. In addition, an overview is provided of the clinical results of SNM for lower urinary tract dysfunction. Adverse events and troubleshooting during follow-up are separately discussed.

**Chapter 2** describes a study evaluating the long-term outcome of patients who were implanted by using a new, minimally-invasive implantation technique (TLP). This technique was introduced to reduce the invasiveness of the surgical procedure in sacral neuromodulation. However, the effect of using the TLP on long-term treatment outcome is currently unevaluated. Patients who received an implantable neurostimulator in our centre between 2002 and 2005 were included. Sixty-four patients were implanted with an neurostimulator using the tined lead. The mean follow-up was 53 months (range 35-77 months). Five patients died of causes unrelated to SNM, and they were not included in the analysis. Voiding diary analysis showed that 38 of the 59 patients (64%) were successfully treated. Twenty-one patients (33%) underwent a surgical revision due to an adverse event. One patient (1.6%) underwent lead revision, because of suspected lead migration. Using the tined lead technique appears to reduce the occurrence of lead migration, but does not increase the long-term success rate when compared to previous reports using the classic technique.

**Chapter 3** investigates if the method of screening in sacral neuromodulation has an influence on long-term outcome. Patients who were evaluated with the percutaneous nerve evaluation (PNE) were compared to patients who were evaluated with the staged tined lead procedure (TLP). All patients who were screened since the introduction of the tined lead technique in our centre in 2002 were included. In total, 92 patients underwent test stimulation. Of the 76 patients who were screened with PNE, 35 (46%) met the criteria for permanent

implantation, whereas 11 of the 16 patients (69%) who underwent direct screening with TLP had permanent stimulators placed. The 41 patients who failed PNE subsequently underwent test stimulation with TLP. Eventually, 18 of these patients (44%) were implanted with a neurostimulator after showing a successful response. Statistical analysis showed no relation between the method of screening and long-term success ( $p=0.94$ ). Although TLP is a more sensitive tool than PNE, long-term success seems to be independent of the screening method.

**Chapter 4** discusses the role of psychological and psychiatric factors in sacral neuromodulation. In a prospective study, a broad range of psychological factors was evaluated by using two validated psychological screening questionnaires. These included the Amsterdam Biographical Questionnaire (ABQ) and the Symptom Check-List-90-Revised (SCL-90-R). The ABQ is a self-report personality inventory, which measures different personality traits. The SCL-90-R is a widely used psychological status symptom inventory. It is a 90 item multidimensional questionnaire designed to screen for a broad range of current psychological problems. In addition to the questionnaires, a history of psychiatric disease was included as a potential predictive factor. Fifty-four patients (10 men and 44 women) were included. Univariate analysis showed no relation between the psychological characteristics and the outcome of test stimulation or the occurrence of adverse events with permanent treatment. A history of psychiatric disease was not related to the outcome of test stimulation, but was shown to be a positive predictor for the occurrence of adverse events with permanent SNM treatment ( $p=0.001$ ).

**Chapter 5** presents a study that evaluated the role of pulse rate changes on treatment outcome in sacral neuromodulation. The effect of 4 different pulse rates (5.2Hz–10Hz–21Hz–40Hz) was evaluated in patients who showed a suboptimal response to chronic treatment. The changes in clinical response and pain symptoms were compared between the four pulse-rates using multivariate analysis. Fifty patients were included of which 40 were female. Of all patients, 76% experienced clinical improvement (>20% change in voiding diary

parameters) with at least one of the four pulse rate settings. Yet, no significant difference was found regarding clinical outcome (voiding diary and questionnaire) between the different pulse rates. Furthermore, none of the four pulse rates was significantly related to the occurrence of SNM-related pain. Although none of the four pulse rates seems to be superior, an individualized approach to optimize treatment efficacy by changing the pulse rate appears to be useful.

**Chapter 6** describes the results of a pilot study evaluating the effect of bilateral sacral nerve stimulation in restoring treatment efficacy in patients who experience failure of unilateral SNM treatment. Patients with failure of treatment due to device malfunction were excluded. The percutaneous nerve evaluation (PNE) test was used to evaluate the effect of contra- and bilateral stimulation. The stimulation electrode was placed in the contralateral S3 foramen, and symptoms were self-recorded using a three-day voiding diary. Clinical success was defined as more than 50% improvement in at least one of the relevant voiding diary parameters compared to baseline. Fifteen patients were included in this study, and underwent test stimulation with PNE. In three patients lead migration was suspected and therefore they were not included in the analysis. Of the remaining 12 patients, four showed a successful response to PNE. Three of these patients were eventually implanted with a contralateral lead. After 12 months treatment, two of the three patients had a successful outcome. In this pilot study, only a selected group of patients appear to benefit from bilateral stimulation after unilateral therapy failure. Further investigation is necessary to determine the predictive factors and cost-effectiveness of this approach.

**Chapter 7** reviews the current literature on sacral neuromodulation as a treatment for chronic pelvic pain (CPP). Although currently no FDA approval exists for this indication, several studies have demonstrated promising results. Since many patients with CPP experience insufficient effect of conservative treatment, minimally-invasive alternatives such as SNM have been advocated in order to prevent major surgery. A total of 12 relevant articles were identified. Ten articles mainly addressed the efficacy of SNM in patients with interstitial

cystitis/bladder pain. Seven of the 10 articles reported treatment success after implantation, ranging from 65 to 95%. The duration of follow-up ranged between 5-87 months. The mean reduction in pain scores was reported between 40 and 72%. The re-operation rate ranged between 27 and 50% after long-term follow-up. Two articles included patients with miscellaneous urogenital pain syndromes. The success rates after implantation ranged from 60-77%, with the duration of follow-up ranging between 19-36 months. Sacral neuromodulation might be a promising minimally-invasive treatment for CPP refractory to traditional therapy. Still, larger prospective trials with long-term evaluation are required to determine the ultimate efficacy of this treatment.

## SAMENVATTING

Chronische blaasklachten, waaronder symptomen van een overactieve blaas en niet-obstructieve blaasledigingsklachten, vormen een therapeutische uitdaging. De meeste patiënten worden in eerste instantie behandeld met conservatieve therapieën zoals training van de bekkenbodemspieren, biofeedback en anticholinerge medicatie. Echter, een groot deel van deze patiënten heeft onvoldoende baat bij deze behandelingen of kan de bijwerkingen niet verdragen. Als gevolg hiervan ondergaan zij vaak meer ingrijpende behandelingen, zoals een blaasvergrotende of blaasvervangende operatie met een hoog risico op complicaties. Om deze grote operaties te kunnen vermijden, is er gezocht naar minder invasieve behandelingen. In 1989 startten Tanagho en zijn team met onderzoek naar elektrische stimulatie van de sacrale zenuwen bij patiënten met blaasklachten. Er werd aangenomen dat de blaascontrole kan worden hersteld door modulatie van opstijgende zenuwprikkels en blaasreflexen in het centrale zenuwstelsel. Deze behandeling wordt sacrale neuromodulatie (SNM) genoemd. Uiteindelijk werd een implanteerbaar systeem ontwikkeld, waarbij een neurostimulator onder de huid is verbonden met een elektrode in een opening van het heiligbeen. Hiermee kunnen de sacrale zenuwen continu worden gestimuleerd. Sinds dit pionierswerk is de effectiviteit van SNM aangetoond in klinische studies en heeft het een belangrijke plaats ingenomen in de behandeling van functionele blaasklachten. Oorspronkelijk werd de permanente elektrode geïmplanteerd tijdens een open operatie, waarbij het heiligbeen moest worden blootgelegd. Later werd een techniek geïntroduceerd waarbij een zelfverankerende elektrode door de huid kan worden ingebracht, de zogenaamde “tined lead procedure” (TLP). Door deze ontwikkeling is SNM een minimaal invasieve behandeling geworden. Het effect van deze nieuwe techniek op het resultaat van de behandeling is echter tot op heden niet bekend. Een van de doelstellingen van dit proefschrift betreft het evalueren van dit effect door alle patiënten die met de TLP zijn geopereerd op te volgen. Ook is er gekeken naar het vóórkomen van complicaties met de TLP in vergelijking met de oude techniek.



Geschikte kandidaten voor SNM worden geselecteerd door middel van een proefstimulatie. Hierbij wordt een testnaald in de derde opening van het heiligbeen (S3) gebracht en vervolgens dicht in de buurt van de sacrale zenuw gepositioneerd. Door te kijken naar de motorische en sensorische reacties kan de juiste positie van de elektrode worden bepaald. Een typische S3 reactie bestaat uit een reflexcontractie met intrekende beweging van de bekkenbodemspieren, plantaire flexie van de grote teen en tintelingen in het anale of genitale gebied. Vervolgens wordt de elektrode aangesloten op een uitwendige stimulator. Een proefstimulatie kan ofwel gebeuren met een eenvoudige draadelektrode (PNE) of met een geavanceerde elektrode (TLP). Voordelen van de PNE in vergelijking met de TLP zijn de lage kosten en het weinig invasieve karakter. Een nadeel is dat minder patiënten goed reageren op de PNE, waarschijnlijk doordat de gebruikte elektrode makkelijker kan verschuiven. De proefstimulatie wordt gezien als de enige betrouwbare voorspellende factor voor het slagen van permanente behandeling met SNM. Echter, het is de vraag of de methode van proefstimulatie (PNE vs. TLP) van invloed is op het therapeutische resultaat op lange termijn. Dit proefschrift probeert een antwoord te geven op deze vraag.

Een ander doel van dit proefschrift is het zoeken naar nieuwe methoden om patiënten waarbij het therapeutisch effect van SNM is afgenomen te helpen. Alle patiënten worden regelmatig teruggezien op de polikliniek na implantatie, en sommige patiënten melden afname van het effect van de behandeling. De meeste patiënten kunnen worden behandeld door de instellingen van de neurostimulator aan te passen. Hierbij kan o.a. de amplitude, frequentie en pulsbreedte worden veranderd. Echter, er is niet veel onderzoek gedaan naar de optimale instelling van deze parameters. De rol van één van deze parameters, de frequentie, wordt onderzocht in dit proefschrift. Hiermee kan mogelijk het effect van SNM worden verbeterd of kunnen patiënten met terugkerende klachten worden geholpen.

Sommige patiënten waarbij het effect van SNM afneemt hebben geen baat bij het opnieuw instellen van de stimulatieparameters. Deze patiënten worden gezien als resistent voor de behandeling en vaak is een ingrijpende operatie de enige oplossing. Er zijn aanwijzingen dat dubbelzijdige stimulatie van de sacrale

zenuwen mogelijk een sterker effect heeft op de blaascontrole. Dit zou bruikbaar kunnen zijn bij de behandeling van patiënten die geen baat meer hebben bij enkelzijdige stimulatie. Dit proefschrift onderzoekt de rol van deze experimentele benadering.

Het ontstaan van blaasklachten is afhankelijk van meerdere factoren en gaat vaak gepaard met andere klachten van de bekkenbodem, zoals darmklachten en pijn in het kleine bekken. Er is reeds een positief effect aangetoond van SNM bij patiënten met incontinentie voor ontlasting en hardnekkige obstipatie. Er zijn ook aanwijzingen dat SNM effectief kan zijn bij patiënten met chronische pijnklachten in het kleine bekken, zoals blaaspijn of genitale pijn. De huidige bewijskracht van SNM als een mogelijke behandeling voor chronische pijn wordt in dit proefschrift onderzocht middels een literatuurstudie.

**Hoofdstuk 1** geeft een introductie van dit proefschrift, bestaande uit een historisch overzicht en achtergrondinformatie over de ontwikkeling van sacrale neuromodulatie (SNM). De huidige indicaties voor deze behandeling worden besproken, evenals de bestaande theorieën over het werkingsmechanisme van SNM. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de klinische resultaten van deze behandeling bij patiënten met functionele blaasklachten. De mogelijke complicaties en problemen na implantatie worden apart besproken. De doelstellingen van dit proefschrift komen aan het eind van dit hoofdstuk aan bod.

**Hoofdstuk 2** beschrijft de resultaten van SNM na lange termijn bij patiënten die zijn geïmplanteerd met de TLP techniek. Met deze techniek kan op minder invasieve wijze de elektrode worden ingebracht. In het onderzoek werd gekeken naar alle patiënten die tussen 2002 en 2005 met behulp van de TLP werden geïmplanteerd. Het effect van SNM werd gemeten door patiënten plasdagboeken te laten bijhouden vóór en tijdens behandeling. In totaal werden 64 patiënten geïncludeerd, met een gemiddelde follow-up van 53 maanden. Analyse van de plasdagboeken toonde dat 64% van de patiënten succesvol was behandeld. Bij 21 patiënten werd een heroperatie uitgevoerd vanwege een complicatie. Bij één patiënt was er sprake van verschuiving van de elektrode. Concluderend lijkt implantatie met de TLP de kans op verschuiving van de

elektrode te doen afnemen, maar het therapeutisch effect van SNM in vergelijking met de oude techniek blijft gelijk.

**Hoofdstuk 3** beoordeelt of de methode van proefstimulatie van invloed is op het therapeutisch effect van SNM. Patiënten die een proefstimulatie ondergingen met de “percutaneous nerve evaluation” (PNE) werden vergeleken met patiënten die werden getest met de “tined lead procedure” (TLP). Alle patiënten die een proefstimulatie ondergingen in ons centrum vanaf 2002 werden beoordeeld en in totaal werden er 92 patiënten geïnccludeerd. Van de 76 patiënten die werden getest met de PNE kwamen er 35 (46%) in aanmerking voor definitieve behandeling. Van de 16 patiënten die werden getest met de TLP kwamen er 11 (69%) in aanmerking. De 41 patiënten die negatief reageerden op de PNE werden aanvullend getest met de TLP. Hiervan ondergingen uiteindelijk 18 patiënten (44%) de definitieve behandeling. Statistische analyse toonde geen verband tussen de methode van proefstimulatie en het resultaat van behandeling op lange termijn. Alhoewel de TLP een sensitievere screeningsmethode is dan de PNE, lijkt het therapeutisch resultaat op lange termijn onafhankelijk te zijn van de gebruikte methode.

**Hoofdstuk 4** onderzoekt de rol van psychologische en psychiatrische factoren rondom de behandeling met SNM. In een prospectieve studie werd een breed scala aan psychologische factoren bestudeerd door gebruik te maken van 2 gevalideerde vragenlijsten. Dit betreft de Amsterdam Biografische Vragenlijst (ABV) en de Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R). De ABV is een vragenlijst waarmee verschillende persoonlijkheidstrekken kunnen worden beoordeeld. De SCL-90-R is een veelgebruikte psychologische vragenlijst voor het opsporen van psychische problemen. Naast de 2 vragenlijsten werd de psychiatrische voorgeschiedenis onderzocht als mogelijke voorspellende factor voor het resultaat van SNM behandeling. In totaal werden 54 patiënten (10 mannen en 44 vrouwen) geïnccludeerd. Statistische analyse toonde geen relatie tussen de verschillende psychologische factoren uit de vragenlijsten en het resultaat van proefstimulatie of permanente behandeling. Een voorgeschiedenis met een psychiatrische aandoening was niet gerelateerd aan het resultaat van

proefstimulatie, maar bleek wel een positief voorspellende waarde te hebben voor het ontstaan van complicaties met permanente SNM behandeling.

**Hoofdstuk 5** beschrijft een onderzoek naar de invloed van verschillende stimulatiefrequenties op het therapeutisch effect van SNM. Het effect van 4 verschillende frequenties (5.2Hz , 10Hz, 21Hz, 40Hz) werd onderzocht bij patiënten die een suboptimaal resultaat hadden van SNM behandeling. Bij elke frequentie werden de blaasklachten en stimulatiegerelateerde pijnklachten geëvalueerd. Met behulp van multivariate analyse werd de relatie tussen de verschillende frequenties en klinisch effect onderzocht. In totaal werden 50 patiënten geïnccludeerd, waarvan 40 vrouwen. Zesenzeventig procent van alle patiënten ondervonden een positief resultaat op hun plasklachten bij ten minste één bepaalde frequentie. Er werd echter geen significant verschil gevonden tussen de verschillende frequenties in relatie tot klinisch effect. Ook werd er geen verband gevonden tussen één specifieke frequentie en het ontstaan van pijnklachten. Alhoewel geen van de 4 frequenties superieur lijkt te zijn, blijkt het veranderen van de frequentie bij de meeste patiënten met suboptimaal effect van SNM een positieve werking te hebben.

**Hoofdstuk 6** evalueert het effect van dubbelzijdige stimulatie van de sacrale zenuwen bij patiënten met onvoldoende effect van permanente SNM behandeling. Alle patiënten waarbij er een technische reden was voor de afname in het klinisch effect werden niet in het onderzoek opgenomen. Het effect van dubbelzijdige stimulatie werd onderzocht middels een proefstimulatie. Hierbij werd een tijdelijke elektrode aan de andere kant van het heiligbeen geplaatst. De plasklachten werden met een plasdagboek bijgehouden vóór en tijdens de proefstimulatie. Er werden 15 patiënten geïnccludeerd. Bij 3 patiënten werd verschuiving van de elektrode waargenomen, en deze patiënten werden niet meegenomen in de analyse. Van de 12 overgebleven patiënten toonden er 4 een goede respons op proefstimulatie. Bij 3 van de 4 patiënten werd uiteindelijk een tweede neurostimulator geïmplanteerd. Twaalf maanden na de implantatie hadden 2 van de 3 patiënten een blijvend succesvol resultaat. Uit deze pilot studie blijkt dat slechts een beperkte groep patiënten voordeel heeft van

dubbelzijdige stimulatie. Meer onderzoek is daarom nodig om voorspellende factoren te identificeren en de kosteneffectiviteit te bepalen.

**Hoofdstuk 7** geeft een overzicht van de huidige literatuur betreffende SNM als een mogelijke behandeling voor chronische (blaas)pijn. Hoewel er momenteel geen goedkeuring is voor deze indicatie door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), zijn er verschillende studies die een positief effect tonen van SNM bij deze aandoening. In totaal werden 12 relevante artikelen gevonden. Tien van deze artikelen hebben hoofdzakelijk het effect van SNM bij patiënten met chronische blaaspijn onderzocht. Zeven van de 10 artikelen vermeldden het succespercentage van definitieve SNM behandeling, variërend van 65 tot 95%. De gemiddelde follow-up lag tussen de 5 en 87 maanden. De gemiddelde afname in pijnscores werd beschreven tussen de 40 en 72%. Het percentage patiënten dat een heroperatie moest ondergaan was 27-50%. Twee artikelen includeerden patiënten met verschillende urogenitale pijnsyndromen. Het succespercentage na implantatie lag tussen de 60 en 70%, met een gemiddelde follow-up van 19-36 maanden. Sacrale neuromodulatie is mogelijk een effectieve behandeling voor patiënten met chronische (blaas)pijn. Echter, grotere prospectieve studies met langere follow-up zijn nodig om het effect van deze behandeling te evalueren.