

Beoordeling VNS-therapie



CVZ College voor zorgverzekeringen



Rapport

Beoordelingsrapport VNS-therapie

Op 2 maart 2006 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@dbcloket.nl Internet www.dbcloket.nl
<i>Volgnummer</i>	25021457 (DM5)
<i>Auteur</i> <i>Doorkiesnummer</i>	Projectgroep DBC's (020) 797 86 09
<i>Bestellingen</i>	Extra exemplaren kunt u bestellen via www.dbcloket.nl of telefonisch onder nummer (020) 797 86 09.

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Beoordeling medisch inhoudelijke informatie
15	2.a. Conclusie op basis van de medisch inhoudelijke informatie
16	3. Beoordeling kosteninformatie
18	3.a. Conclusie op basis van de kosteninformatie
20	4. Beoordeling kosteneffectiviteitgegevens
20	4.a. Conclusie op basis van de kosten-effectiviteitsgegevens
21	5. CVZ-oordeel

Bijlage(n)

1. Literatuur search

Samenvatting

- Gebruikelijkheid** Op basis van de aangeleverde informatie concludeert het CVZ dat VNS-therapie (nervus vagus stimulatie bij patiënten met een chronische of recidiverende, therapieresistente depressie) niet te beschouwen is als gebruikelijke zorg.
- Onderbouwing** Hoewel de observationele studies mogelijk een gunstig effect van aanvullende VNS-therapie bij chronische of recidiverende, therapie resistente depressie laten zien tot een follow-up van 2 jaar, kon dit niet worden bevestigd in een gerandomiseerde dubbelblinde studie met een follow-up van 10 weken. Verder onderzoek moet worden afgewacht.
- Kosteninformatie** Op basis van de door de aanvrager aangeleverde informatie schat het CVZ dat de totale kosten voor plaatsing voor de patiëntenpopulatie (inclusief verwijdering) zich bewegen in een range van €700.000,- à €1.500.000,-(excl. kapitaallasten). De totale kosten van vervanging zijn na 8 jaar €310.000,- à €630.000,- per jaar (excl. kapitaallasten).
- Onderbouwing** Op basis van de aangeleverde informatie is het voor het CVZ niet mogelijk een goed beeld te krijgen van de kosten verbonden aan VNS-therapie. De reden hiervoor is gelegen in het feit dat informatie ontbreekt over de kosten van verwijdering, en het aantal patiënten waarbij het VNS-systeem wordt verwijderd of vervangen. Daarnaast heeft het CVZ geen goed beeld van het aantal patiënten dat nu en in de toekomst in aanmerking komt voor plaatsing van een VNS-systeem. Op basis van prevalentiecijfers verwacht het CVZ dat het aantal patiënten dat te zijner tijd in aanmerking komt voor behandeling mogelijk hoger ligt dan ingeschat door de aanvrager.
- Kosteneffectiviteit** Op basis van de door de aanvrager aangeleverde gegevens kan het CVZ geen uitspraak doen over kosteneffectiviteit van VNS-therapie. De reden hiervoor is dat de gegevens die nodig zijn voor een uitspraak over de kosteneffectiviteit ontbreken.
- Onderbouwing** Deze conclusie is gebaseerd op de informatie opgenomen in het DBC-dossier zoals ingediend.
- Conclusie** Het CVZ concludeert dat VNS-therapie niet te beschouwen is als gebruikelijke zorg. Dit betekent dat VNS-therapie op dit moment geen onderdeel is van de te verzekeren prestaties in de zin van de Zvw. Het CVZ kan geen uitspraak doen over de kosteneffectiviteit van VNS-therapie.

1. Inleiding

Aanvraag

Op 20 september 2005 heeft het frontoffice van Publiek Onderhoud een aanvraag publiek DBC-onderhoud ontvangen van DBC Onderhoud voor VNS-therapie. Dit rapport bevat het oordeel van het CVZ over de gebruikelijkheid en de kosteneffectiviteit van VNS-therapie (nervus vagus stimulatie bij patiënten met een chronische of recidiverende, therapieresistente depressie).

Beoordelings-procedure

De procedure en de criteria die het CVZ hanteert voor de beoordeling van een aanvraag voor een nieuwe of wijziging van een bestaande DBC staan beschreven in de rapporten:

- *Werkwijze Publiek Onderhoud DBC's*
- *Triagecriteria en dossiereisen DBC*
- *Format DBC-dossier*

Inspraak aanvrager

Het CVZ heeft een concept-versie van het beoordelingsrapport toegestuurd aan de aanvrager op 15 december 2005. De inhoudelijke reactie hierop heeft het CVZ op 2 januari 2006 ontvangen en is verwerkt in dit rapport.

Opbouw rapport

Hoofdstuk 2 gaat in op de aangeleverde medisch inhoudelijke informatie. Op basis van de aangeleverde medische informatie beoordeelt het CVZ of VNS-therapie te beschouwen is als gebruikelijke zorg. Hoofdstuk 3 staat stil bij de kosten verbonden aan VNS-therapie. Hoofdstuk 4 gaat in op de kosteneffectiviteit. Hoofdstuk 5 sluit dit rapport af met een conclusie over de gebruikelijkheid en kosteneffectiviteit.

2. Beoordeling medisch inhoudelijke informatie

Dossiereis A1/M10	Beschrijving van de voorgestelde DBC en de bestaande en zorginhoudelijk aanpalende DBC's.
Aangeleverde informatie	<p>Uit de aangeleverde informatie blijkt dat chronische of recidiverende, therapieresistente depressie, ook wel majeure depressie genoemd, voorkomt bij 1.5 % van de Nederlandse bevolking. Dertig % van deze patiënten is medicatie resistent. Een deel daarvan wordt, veelal slechts tijdelijk, succesvol behandeld met ECT (Electro Convulsie Therapie). Nieuwe therapievormen zijn wenselijk voor deze groep patiënten met een chronische of recidiverende, therapieresistente depressie. Een mogelijk nieuwe therapie is de VNS-therapie waarbij de psychiater de indicatiestelling in eerste instantie verricht; deze verwijst de patiënt naar de neurochirurg. Daarop vindt opnieuw indicatiestelling plaats. Als deze positief wordt beoordeeld, plaatst de neurochirurg het VNS-therapiesysteem (ook pulsgenerator of stimulator genoemd) tijdens een 3 daagse opname. Na 2 weken stelt de psychiater de stimulator in, in een poliklinische setting. Over het algemeen is de stimulator na 1 jaar optimaal ingesteld en verminderen de polibezoeken. Na gemiddeld 8 jaar moet de pulsgenerator vervangen worden.</p> <p>Bovenstaande is ook aangeleverd in een schematisch zorgprofiel (bijlage 1 bij het dossier) waarbij tevens preoperatieve onderzoeken bestaande uit een ECG en een MRI van hoofd/hals worden vermeld. Gezien de contra-indicaties voor de behandeling (zie A3/M12) spreekt deze toevoeging voor zich.</p>
Aanpalende DBC's	<p>Op de DBC typeringslijst van de neurochirurgie bevinden zich al codes voor het plaatsen dan wel het vervangen van een VNS-stimulator (behandelcode 35 en 36). Deze worden toegepast in samenhang met "epilepsie chirurgie" (behandelcode 1515). Voor "depressie chirurgie" bestaat nog geen diagnose code; deze zou moeten worden toegevoegd (voorgesteld is diagnose code 1525). De belangrijkste aanpalende DBC's in de psychiatrie zijn de medicamenteuze en fysieke behandeling (ECT) van depressies.</p> <p>Aanvulling CVZ: In de psychiatrie worden momenteel alleen consultatieve DBC's geschreven. De aanpalende DBC valt onder diagnose code 06 stemmingsstoornissen.</p>
Conclusie	Op basis van de informatie die de aanvrager bij deze dossiereis heeft ingediend, heeft het CVZ een goed beeld verkregen van de DBC waarop de aanvraag betrekking heeft en de aanpalende DBC's.

Dossiereis A2/M11 Gegevens over een mogelijke wijziging in de diagnose(indicatie), de diagnostiek of de behandeling ten opzichte van de huidige situatie.

Aangeleverde informatie

Bij deze dossiereis werkt de aanvrager de informatie vermeldt onder A1/M10 nader uit. Centraal staat de typeringslijst neurochirurgie en het zorgprofiel zoals schematisch verwerkt in bijlage 1. De aanvrager verantwoordt de tijdsinvestering van de neurochirurg aan de hand van een omschrijving van de chirurgische procedure en beschrijvingen van de geschatte normtijd bij het plaatsen of vervangen van de pulsgenerator. Overigens verschillen het geschatte aantal minuten voor de neurochirurg in de tekst en in bijlage 1. Dit verdient nog nadere toelichting van de aanvrager. Bijlage 5 uit het dossier van de aanvrager bevat een overzicht van de kosten van de operatiekamer (OK). De aanvrager verschaft ook inzicht in de essentiële verrichtingen noodzakelijk voor de validatie: de plaatsing van de stimulator, de vervanging van de stimulator en de 3 daagse klinische opname.

Vervolgens ligt de aanvrager het zorgprofiel van de psychiater nader toe. De aanvrager beschrijft de rol van de werkgroep VNS-therapie toe. Deze werkgroep bestaat sinds 2000 en bestaat uit een neurochirurg, 2 psychiaters en een fysioloog. Sinds 2000 is een tiental patiënten met een chronische of recidiverende, therapieresistente depressie met VNS-therapie behandeld. De neurochirurg en de fysioloog hebben daarnaast veel ervaring met deze therapie bij epilepsie. De aanvrager stelt dat deze werkgroep overigens geen landelijke erkenning heeft. De implicaties hiervan zijn in de aanvraag niet nader uitgewerkt. De status van deze werkgroep is dan ook onduidelijk voor het CVZ. Indicatiestelling voor patiënten met een chronische of recidiverende, therapieresistente depressie die in aanmerking komen voor een behandeling met VNS zou moeten geschieden via deze werkgroep. Er bestaat een wachtlijst van 20 patiënten. De behandelaars volgen de effecten van de therapie door middel van diverse depressie gerelateerde vragenlijsten voor en na de behandeling.

De aanvraag bevat tenslotte een overzicht van additionele kwaliteitseisen. De aanvrager stelt voor VNS-therapie bij patiënten met een chronische of recidiverende, therapieresistente depressie te introduceren via een kwaliteitsstudie en onder te brengen in een landelijk kwaliteitssysteem, en een kosteneffectiviteitsonderzoek te verrichten waarbij de VNS-therapie wordt vergeleken met de ECT. Eind oktober is aan het dossier een studievoorstel van het TWIN (Twente Institute for Neuromodulation) toegevoegd met als titel "Nervus vagusstimulatie met het VNS-therapie systeem bij patiënten met chronische medicamenteus onbehandelbare depressie". Een groot deel van dit onderzoeksvoorstel overlapt met de gegevens ingediend onder A6/M15. De laatste pagina

geeft een studievoorstel weer waarbij patiënten eerst ECT ondergaan en de non-responders gerandomiseerd worden tussen een therapie door middel van medicatie en een therapie door middel van VNS. De responders op de eerste ECT behandeling krijgen bij een recidief wederom een ECT, waarna bij non-response VNS wordt toegepast. Indien de responders van deze tweede ECT weer een recidief krijgen, wordt 50 % behandeld met een derde ECT en 50 % met VNS. Deze studie zou ook kosteneffectiviteitsgegevens moeten opleveren. De beoordeling van dit studievoorstel valt buiten het bestek van deze DBC-beoordeling.

Conclusie

De aanvrager levert onder A2/M11 verdere informatie over de nieuwe DBC en de opbouw van het zorgprofiel. Ook licht de aanvrager kosten- en kwaliteitsaspecten toe.

Dossiereis A3/M12

Beschrijving van de indicatie: welke (sub)groep van patiënten komt voor de (be)handeling in aanmerking?

Aangeleverde informatie

Bij deze dossiereis beschrijft de aanvrager uitvoering wat de inclusie- en exclusiecriteria zijn voor depressieve patiënten voordat zij in aanmerking komen voor een behandeling met VNS-stimulatie.

Patiënten komen voor de behandeling in aanmerking als er:

- met DSM-IV of ICD 10 diagnostische criteria is vastgesteld dat er sprake is van een majeure depressieve periode (MDE);
- Score is meer of gelijk aan 20 op de 24 item Hamilton Beoordelingsschaal van depressie (HRSD-24);
- Sprake is van een chronische (>2jaar) dan wel recidiverende depressie (4 MDEs);
- Tijdens de huidige MDE geen aanvaardbare respons is op minstens 2 soorten medicatie dan wel ECT;
- een voorgeschiedenis is van psychotherapie zonder redelijke klinische verbetering;
- Sprake is van een bipolaire stoornis en/of er een medische contra indicatie is tegen lithium behandeling dan wel de patiënt daar wel weerstand tegen heeft.

Contra-indicaties voor de behandeling zijn:

- atypische of psychotische depressies;
- schizofrenie;
- cognitieve stoornissen, bijv dementie;
- klinisch significant voornemen tot suicide;
- huidig alcohol of drug misbruik;
- voorgeschiedenis van myocardinfarct of hartstilstand;
- progressieve neurologische ziekte, letsel centraal zenuwstelsel, nekfractuur;
- significante carotis stenose;

- cervicale vagotomie in voorgeschiedenis;
- implanteerbare pacemaker of defibrillator of andere implanteerbare stimulator.

Conclusie Op basis van de informatie die de aanvrager bij deze dossiereis ingediend heeft, verkrijgt het CVZ een goed beeld van de indicatie waarvoor VNS-therapie wordt ingezet.

Dossiereis A4/M13 Informatie over de ziektelast behorende bij de aandoening waarvoor de DBC ingezet wordt.

Aangeleverde informatie Bij deze dossiereis gaat de aanvrager uitvoerig in op de diagnose depressie, een ernstige psychiatrische aandoening met belangrijke persoonlijke, sociale en financiële gevolgen. Ook gaat de aanvrager nader in op wat al in dossiereis A1/M10 is verwoord: "Hierin wordt beschreven dat een chronische of recidiverende, therapieresistente depressie, ook wel majeure depressie genoemd, voorkomt bij 1.5 % van de Nederlandse bevolking. 30 % van deze patiënten is medicatie resistent. Een deel daarvan wordt, veelal slechts tijdelijk, succesvol behandeld met ECT (Electro Convulsie Therapie). Nieuwe therapievormen zijn dus wenselijk voor de groep patiënten met een chronische of recidiverende, therapie resistente depressie." De aanvrager beschrijft met name ECT uitgebreid. Ook stelt de aanvrager dat patiënten met een depressie die onvoldoende op behandelingen reageren een groot risico lopen op toekomstig terugkerende klachten, functionele beperkingen en suïcide. Na iedere majeure episode neemt de kans op recidive sterk toe.

Conclusie Op basis van de informatie die de aanvrager bij deze dossiereis heeft ingediend heeft het CVZ een goed beeld gekregen van de ziektelast van de aandoening.

Dossiereis A5/M14 Beschrijving van de thans gangbare (be)handeling in Nederland bij de beoogde indicatie waar dit een vervanging / alternatief voor beoogt te zijn.

Aangeleverde informatie De doelen van de behandeling van een depressie zijn: remissie van symptomen, voorkomen van terugval en recidief en het verbeteren van de kwaliteit van leven en de functionele mogelijkheden. Depressie wordt over het algemeen behandeld met medicatie, psychotherapie of een combinatie van beiden. Andere behandelingen voor depressie zijn ECT, licht therapie en zeer zelden het aanbrengen van chirurgische laesies in de frontale hersenen. Ook benadrukt de aanvrager dat patiënten wisselend reageren op behandelingen en dat de behandelaren de ECT vaak discontinueren vanwege de risico's verbonden aan de herhaalde algehele anesthesie en de bijwerkingen in de vorm van verminderde cognitie. Nogmaals benadrukt de

aanvrager dat nieuwe behandelingsopties voor patiënten met een chronische of recidiverende, therapieresistente depressie gewenst zijn. VNS-therapie is een aanvullende behandeling.

Conclusie

De informatie ingediend onder deze dossiereis overlapt grotendeels de informatie in de voorgaande dossiereisen. Nochtans heeft het CVZ op basis van de aangeleverde informatie een goed beeld gekregen van de huidige gangbare behandelingen in Nederland voor patiënten met de aandoening waarvoor VNS-therapie bedoeld is.

Dossiereis A6/M15

Gegevens over de veiligheid en effectiviteit van de DBC en de informatie waarop dit gebaseerd is.

Aangeleverde Informatie

Bij deze dossiereis gaat de aanvrager in op diverse publicaties. De referentie lijst (bijlage 4 uit het dossier) bevat een samenvatting van deze publicaties. De aanvrager heeft in maart 2005 een literatuursearch verricht bij de volgende data bases: Medline, Premedline, Embase, Cochrane Library en Science Citation Index. De zoektermen zijn niet vermeld. Wel is een tabel bijgevoegd met inclusiecriteria voor de identificatie van relevante studies. Een 8-tal publicaties is vervolgens eind oktober uitgeprint aangeleverd:

- Carpenter LL, Moreno FA, Kling MA, *et al.* Effect of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine metabolites, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2004;56:418-26;
- Rush AJ, Marangell LB, George MS, Sackeim HA. A one-year longitudinal study of VNS-therapy in patients with treatment-resistant depression. 42nd ACNP, 2003.
Abstract;
- Murphy JV, Patil A. Stimulation of the nervous system for the management of seizures: current and future developments. *CNS Drugs* 2003;17:101-15. **Review;**
- Malhi GS, Sachdev P. Novel physical treatments for the management of neuropsychiatric disorders. *J Psychosom Res* 2002;53:709-19. **Review;**
- George MS, Sackeim HA, Rush AJ, *et al.* Vagus Nerve Stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biological Psychiatry* 2000;47:287-295. ⁽³⁾ **Review;**
- Rosenbaum JF, Heninger G. Vagus Nerve Stimulation for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2000 ;47 :273-275. **Editorial;**
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA, *et al.* Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;47:276-86;
- Keller MB, Boland RJ. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biological Psychiatry* 1998;44:348-360.

Na ontvangst van het dossier heeft het CVZ op 10 oktober 2005 een literatuursearch verricht met als zoektermen: depression, depressive disorder, vagus nerve stimulation en VNS. Ook met free-text is gezocht naar recente, nog niet geïndexeerde artikelen (zie bijlage 1), met name in de recente literatuur is nog belangrijke nieuwe aanvullende informatie verschenen. Ook is gezocht op de FDA, de Cochrane en de Nice sites. De FDA heeft 15-7-2005 het VNS-therapie systeem goedgekeurd voor de behandeling van behandelingsresistente depressies. Stukken die hierop betrekking hebben zijn eind oktober separaat door de aanvrager aangeleverd. Bij de Cochrane en Nice zijn geen studies verschenen over het VNS-systeem bij behandelingsresistente depressies.

De volgende publicaties zijn nader bestudeerd:

- George MS, Rush AJ, Marangell LB, et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005; 58(5): 364-73;
- Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, et al. Two-Year Outcome of Vagus Nerve Stimulation (VNS) for Treatment of Major Depressive Episodes. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(9): 1097-104;
- Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry* 2005; 58(5): 355-63. b;
- Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58(5): 347-54. a;
- Marangell LB, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry* 2002; 51(4): 280-7;.
- Goodnick PJ, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation in depression. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(7): 1061-3;
- Sackeim HA, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(5): 713-28;
- Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ, et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14(1): 53-62;
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000; 47(4): 276-86.

Veiligheid

In een samenvatting die aan dit subkopje voorafgaat, stelt de aanvrager: "De conclusie is dat de VNS-therapie veilig is en weinig complicaties kent". De aanvrager stelt dat de gegevens

over veiligheid vooral voortkomen uit studies naar de werking van het VNS-systeem bij epilepsie. Veiligheidsrisico's zijn te verdelen in 2 groepen: gerelateerd aan de chirurgie en gerelateerd aan de stimulatie. Wat het eerste betreft bestaat er een kleine kans op een implantatie-gerelateerde infectie (<1%) of op een zenuwbeschadiging (0.5%). De veiligheidsrisico's van de stimulatie staan beschreven bij de bespreking van de bijwerkingen van de therapie.

Als specifieke bijwerking van de VNS-therapie bij depressies noemt de aanvrager het optreden van manies, slaapstoornissen en agitatie/paniek (D01 studie: Rush 2000, Sackeim 2001). Het rapport gaat hier op in bij de bespreking van de bijwerkingen van de therapie. Uit de D02 studie gegevens zou zijn gebleken dat VNS-therapie niet tot een verergering van depressieve symptomen of suïcidale gedachten of gedrag leidt. Dit is in tegenspraak met de gegevens over de bijwerkingen van de D-01 studie ingebracht op blz. 10 waaruit blijkt dat psychiatrische bijverschijnselen, waarschijnlijk samenhangt met het natuurlijk ziekteverloop, verergering van depressie (15 %) en hypomanie (7%). Ook stelt de D-02 studie dat 90 % van de patiënten de behandeling na 1 jaar voortzet, 80 % na 2 jaar en dat slechts 3 % uitvalt ten gevolge van bijwerkingen. Tevens stelt deze studie dat VNS-therapie geen negatieve interacties heeft met andere behandelingen, of cognitieve, psychomotore effecten geeft. Het rapport gaat hierop in bij de bespreking van de bijwerkingen van de therapie.

Effectiviteit

Als eerste bespreekt de aanvrager de **D-01** studie. Voor de beoordeling van de D-01 studie zijn door het CVZ voor het effect en de veiligheid na 10 weken therapie Rush 2000, Sackeim 2001 en Sackeim 2001 bestudeerd; idem voor na 1 jaar Marangell 2002. De door de aanvrager opgegeven literatuurverwijzingen voor de effecten en veiligheid na 2 jaar (George 2001, Marangell 2001 en Rush 2002) betreffen alle abstracts, die niet in uitgeprinte vorm zijn aangeleverd door de aanvrager en door het CVZ niet kon achterhalen. Wel blijken de 2 jaar follow-up gegevens recent te zijn beschreven door Nahas (Nahas 2005).

De aanvrager vat de effectiviteit uit de D-01 studie als volgt samen:

Het betreft 60 patiënten, waarvan er 59 konden worden geëvalueerd, met een chronische of recidiverende, therapieresistente depressie. De inclusiecriteria zijn vergelijkbaar met de inclusiecriteria beschreven onder A3/M12. Twee weken na implantatie van het VNS-systeem werd de stimulator ingeschakeld en afgestemd gedurende 2 weken, waarna continue stimulatie van 8 weken volgde. De wekelijkse depressie evaluaties lieten alle een verbetering zien: De HRSD 28 vragenlijst liet bij 31% een response zien, gedefinieerd als een afname met 50 %. 15 % vertoonde een

remissie (volledige response), gedefinieerd als een afname tot < 10 op de HRDS 28 vragenlijst. Ook de Clinical Global Impression verbeteringsschaal (CGI-I), de Clinical Global Improvement severity of Illness (CGI-SI) en de Medical Outcome Study 36-item Short Form (MOS SF-36) vertoonden opmerkelijke verbeteringen. Na 1 jaar nam het aantal responders toe tot 45% en na 2 jaar was het aantal responders 43%. Het aantal remissies was na 1 jaar 27%; na 2 jaar 21%.

Bijwerkingen

De aanvrager stelt dat de niet psychiatrische bijwerkingen dezelfde zijn als vermeld in de studies naar VNS-therapie bij epilepsie: heesheid (55%), hoofdpijn (22%), nek (17 %)- keel (20%)- pharynx- kaak (10%)- en tandpijn (5%), hoesten (17 %) en slikmoeilijkheden (13 %). Slaapstoornissen kwamen in 5% voor. De percentages zijn door CVZ toegevoegd uit de studie van Sackeim et al 2001. De bijwerkingen waren mild en werden goed getolereerd. Zij werden voor een groot deel toegeschreven aan de stimulatie, omdat zij verminderden bij gereduceerde stimulatie. De aanvrager stelt tevens dat de psychiatrische bijverschijnselen bestonden uit de verergering van de depressie (15%) en hypomanie (7%), met als verklaring dat deze waarschijnlijk samenhangen met het natuurlijk ziekteverloop.

Nadere bestudering door CVZ

De studie van Sackeim uit 2001 spreekt van 5 patiënten bij wie de depressie verergerde, waarvan 2 mogelijk gerelateerd zijn aan de stimulatie. Naast deze 5 patiënten worden nog 5 “serieuze of klinisch relevante” bijwerkingen genoemd: 1 serieuze infectie van het implantaat, 1 patiënt met 2 periodes van beenpijn gerelateerd aan de stimulatie, 1 patiënt ervoer een verergering van agitatie gerelateerd aan de stimulatie, 1 patiënt had veel last van misselijkheid en overgeven niet-gerelateerd aan de stimulatie en 1 patiënt kreeg een myocard infarct mogelijk gerelateerd aan de stimulatie. Naast de serieuze bijwerkingen meldt de studie dat 2 patiënten hypomanie ontwikkelden, mogelijk gerelateerd aan medicatie. Er waren geen patiënten die de studie verlieten ten gevolge van de bijwerkingen in de eerste 10 weken. Marangell (2002) beschrijft het verdere verloop van 30 patiënten uit deze populatie. Na 1 jaar VNS-therapie worden stemverandering (21%), benauwdheid (7%) en nekpijn (7%) het meest beschreven. Ook na 1 jaar hebben geen patiënten de studie verlaten in verband met bijwerkingen. In de tussentijd hebben zich 6 serieuze bijwerkingen voorgedaan: 2 maal hypomanie, 1 maal diepe veneuze trombose, 1 maal rugpijn, 1 maal appendicitis en 1 maal longkanker. Alleen de DVT en een patiënt met hypomanie werden mogelijk met de stimulatie in verband gebracht. Verergering van depressie werd niet beschreven. Nahas (2005) beschrijft het verdere beloop bij de 59 patiënten van het oorspronkelijke D-01 cohort na 2 jaar. Na 2 jaar waren 6 patiënten gestopt met de VNS-therapie, geen enkele alleen

vanwege de bijwerkingen. Twee van deze 6 patiënten stierven aan niet VNS-gerelateerde, niet psychiatrische aandoeningen. Bij 4 patiënten was de VNS-stimulator verwijderd in verband met een te geringe werking. Bij een ander 6-tal patiënten was de VNS-stimulator nog wel geïmplanteerd, maar uitgeschakeld. In 24 maanden waren 40 serieuze bijwerkingen gerapporteerd, waarvan 18 psychiatrisch gerelateerd, waaronder 10 maal een verergering van de depressie. De studie vermeldt dat geen enkele bijwerking gerelateerd was aan de stimulatie.

D-02 studie

Vervolgens beschrijft de aanvrager de ***D-02*** studie. De door de aanvrager aangedragen literatuur waarin deze studie wordt beschreven betreft een review (George 2002), een abstract door de aanvrager geprint aangeleverd (Rush 2003) en een abstract dat het CVZ niet kon achterhalen (Sheick 2002). Echter, uit de literatuursearch van het CVZ bleek dat zeer recent de D-02 studie is beschreven in verschillende publicaties, die zijn gebruikt ter beoordeling (Rush 2005a, George 2005, Rush 2005b). De D-02 studie betreft 235 patiënten, behandeld in 21 centra, bij wie allemaal een VNS-stimulator werd geïmplanteerd. Allen voldeden aan de inclusiecriteria voor een chronische of recidiverende, therapieresistente depressie. Gelijktijdig ECT vond niet plaats. Het eerste gedeelte van de studie was dubbelblind gerandomiseerd (Rush 2005a). Bestaande medicatie werd gehandhaafd vanaf 4 weken voor de implantatie. Er is veel zorg gedragen om het dubbelblinde karakter van de studie te waarborgen: patiënten werd verteld dat na de implantatie de stimulatie aan of uit gezet werd en dat veel patiënten van de stimulatie weinig tot niets merken. De onderzoekers en het andere personeel van de instellingen waar de studie plaatsvond waren niet op de hoogte van randomisatie. Randomisatie vond plaats door een onafhankelijke derde partij. Twee weken na de implantatie zette de VNS-groep de stimulatie aan, en paste gedurende de 2 weken daarna de stimulatie aan. Daarna werd de stimulatie niet meer verhoogd gedurende 8 weken. In de groep zonder VNS-stimulatie vonden vergelijkbare “als-of” procedures plaats door de niet geblindeerde stimulator insteller, die niet betrokken was bij de zorg. Deze stimulatorinsteller zette ook de stimulator uit voorafgaand aan bezoeken van de patiënt aan de zorgverleners om te voorkomen dat een eventuele lagere stem, veroorzaakt door de stimulatie, de randomisatie zou verraden. Ook verzamelde deze stimulator insteller alle gegevens over bijwerkingen. Tevens werden patiënten zodanig ingepland dat overlap in wachtkamers zoveel mogelijk werd voorkomen. Van 222 patiënten werd de effectiviteit geanalyseerd (is dus niet “intention-to treat”). Wat de primaire uitkomstmaat betreft: vergeleken met de controlegroep bleek er in de VNS groep geen significant verschil in response rate op de HRSD 24 lijst op te treden vergeleken met de controle groep (15.2 % vs 10 %). Van de 3

secundaire uitkomstmaten bleek alleen de IDS-SR30 (Inventory of Depressive Symptomatology- Self Report) een significante verbetering ten gunste van de VNS groep te laten zien.

Wat de bijwerkingen betreft: 2 patiënten, beide in de stimulatiegroep, verlieten de studie ten gevolge van bijwerkingen: bij 1 patiënt werd de stimulator verwijderd in verband met infectie. Een andere patiënt pleegde zelfmoord, waarschijnlijk niet gerelateerd aan de stimulatie. Andere bijwerkingen in grote lijnen vergelijkbaar met de D-01 studie. Het aantal serieuze bijwerkingen bedroeg 16 in de stimulatie groep en 14 in de controlegroep.

Het feit dat deze studie geen significant effect van de VNS-therapie gedurende 10 weken op deze patiënten groep kon aantonen, wijten de auteurs aan 3 mogelijke oorzaken:

1. een mogelijk te geringe duur van de stimulatie bij deze groep patiënten met een chronische of recidiverende, therapieresistente depressie. Hiervoor pleit de waargenomen verdere verbetering na 1 jaar zowel in de D-01 cohort studie (Marangell 2002: response rate 45%, remission rate 27%) als in de vervolg studie tot 1 jaar van het D-02 cohort (Rush 2005b: response rate 27.2%, remission rate 15.8%) en in een vergelijkende, niet-gecontroleerde studie met een gedeelte van de patiënten uit het D-02 cohort (George 2005: response rate 27%, remission rate 13%);
2. een mogelijk ernstiger zieke patiëntenpopulatie in vergelijking met D-01;
3. een mogelijk geringere stimulatie in vergelijking met D-01. Hiertegen pleit dat het aantal bijwerkingen vergelijkbaar was in de D-01 en D-02 acute fase studies. Ook liet de D-01 studie niet zien dat een hogere stimulatie was geassocieerd met een betere respons.

NB. Opmerkelijk is nog dat de response en remission rates na 1 jaar van het D-01 cohort (Marangell 2002: response rate 45%, remission rate 27%) in vergelijking met het D-02 cohort (Rush 2005b: response rate 27.2 %, remission rate 15.8%) en de niet-gerandomiseerde vergelijkende studie (George 2005: response rate 27%, remission rate 13%) uit elkaar liggen.

Het CVZ vindt dat de uitkomsten van de dubbelblind, gerandomiseerde studie D-02 studie naar de invloed van het VNS implantatie systeem op depressies in de acute fase (10 weken stimulatie) door de aanvrager te summier is weergegeven. Het CVZ baseert zich hierbij op literatuurgegevens die zijn gepubliceerd in dezelfde maand als de indiening van het dossier (Rush 2005 a). Het CVZ is het eens met de weergave door de aanvrager van de resultaten na een jaar van de D02-studie (Rush 2005 b). Echter, de resultaten na 2 jaar zoals beschreven door de aanvrager kan het CVZ niet beoordelen omdat deze zijn gebaseerd op een niet te achterhalen abstract (Sheick 2002).

Erkenning van VNS-therapie voor behandeling van depressies In 2001 is een CE goedkeuring in Europa verkregen op basis van de resultaten van de D-01 studie. Wat de FDA goedkeuring betreft: de aanvrager heeft eind oktober 2005 extra informatie toegestuurd: op 15-7-2005 heeft de FDA goedkeuring verleend aan Cyberonics voor het op de markt brengen van het VNS-therapie systeem als een aanvullende lange termijn behandeling van chronische of recidiverende depressie bij patiënten van 18 jaar of ouder die een majeure depressieve periode doormaken en geen of geen adequate respons vertonen op 4 of meer antidepressieve behandelingen. De FDA stelt voor continueren van de goedkeuring als voorwaarde dat er 2 studies verricht dienen te worden. De eerste studie moet een prospectieve, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie zijn met 450 deelnemers, waarbij in de VNS groep na een titratie periode van 4 weken een stimulatie van 16 weken dient plaats te vinden. Daarna dienen de patiënten nog minstens een jaar gevolgd te worden. De tweede studie is een prospectieve observationele studie van 1.000 patiënten over een periode van 5 jaar.

Conclusie Hoewel de observationele studies een gunstig effect van aanvullende VNS-therapie bij chronische of recidiverende, therapie resistente depressie laten zien tot een follow-up van 2 jaar, is dit niet bevestigd in een gerandomiseerde dubbelblinde studie met een follow-up van 10 weken. Verder onderzoek moet worden afgewacht. Voor de VNS-therapie bij chronische of recidiverende, therapie resistente depressie heeft de search, selectie en beoordeling onvoldoende resultaten opgeleverd om tot het oordeel te komen dat de behandeling in kwestie als gebruikelijk in de kring van de beroepsgenoten moet worden aangemerkt.

Dossiereis A7/M16 Informatie over lopende studies die relevante gegevens zullen opleveren over de veiligheid en effectiviteit van de DBC.

Aangeleverde informatie Bij deze dossiereis meldt de aanvrager dat er een Europese observationele studie (D-03) loopt bij 47 patiënten. Het is de bedoeling gegevens tot een follow-up van 12 maanden te verzamelen. De aanvrager beschrijft alleen de tussentijdse gegevens. Ook beschrijft de aanvrager de nog lopende D-04 studie waarbij bij 127 patiënten de reguliere behandeling wordt vergeleken met die waaraan VNS is toegevoegd. Uit de beschrijving is niet duidelijk of de vergelijking gerandomiseerd en/of dubbel blind is. Resultaten zouden zijn beschreven in een abstract (Dunner 2003) die het CVZ niet kon achterhalen. Een soortgelijke studie is wel beschreven door George et al 2005 (zie literatuur search CVZ en effectbeschrijving onder A6/M15). In Nederland zijn plannen om VNS te introduceren via een kwaliteitsstudie. Aanvulling CVZ: zie beschrijving FDA

goedkeuring onder dossiereis A6/M15 waarin de FDA als voorwaarde voor continuering van de goedkeuring stelt dat er 2 nadere studies dienen te worden verricht.

Conclusie Het CVZ wacht de uitkomsten van bovenstaande onderzoeken af. De aanvrager kan op basis van bovenstaande onderzoeken het CVZ verzoeken de beoordeling te heroverwegen.

Dossiereis A8/M17 Schatting van het aantal personen dat jaarlijks in Nederland in aanmerking zou komen voor de behandeling.

Aangeleverde informatie De aanvrager schat op basis van gegevens uit goede bron (RIVM/IGZ en VNS-therapie werkgroep) dat in Nederland jaarlijks 50 tot 100 patiënten met een chronische of recidiverende, therapie resistente depressie in aanmerking komen voor VNS-therapie. Uitgangspunt in de berekening van de aanvrager is het aantal patiënten in Nederland dat jaarlijks wordt verwezen voor ECT (meer dan 300). Echter, op blz. 2 van de aanvraag gaat de aanvrager uit van een prevalentie van chronische of recidiverende, therapieresistente depressie van 1.5 % in de Nederlandse bevolking, waarvan 30 % medicatie resistent is. Een deel daarvan wordt, veelal slechts tijdelijk, succesvol behandeld met ECT (Electro Convulsie Therapie). Op basis van deze berekening is het aantal patiënten in Nederland dat in aanmerking komt voor de voorgestelde therapie mogelijk groter, zeker als te zijner tijd therapie een plaats in de behandeling zou gaan krijgen naast ECT.

Conclusie Op basis van de aangeleverde informatie kan het CVZ zich geen goed beeld vormen over de grootte van de patiëntenpopulatie die jaarlijks voor de voorgestelde VNS-therapie in aanmerking komt.

Dossiereis A9/M18 Beschrijving van de technologie, inclusief rationale: via welk werkingsmechanisme komen effecten (vermoedelijk) tot stand, en welke ondersteuning is hiervoor.

Aangeleverde informatie Aanvankelijk werd VNS-therapie alleen gebruikt bij patiënten met epilepsie; daarbij vielen stemmingsverbeteringen bij patiënten op. De aanvrager geeft aan dat de exacte werking van het anti-depressieve effect van de VNS-therapie onbekend is. De pulsen die de stimulator via de nervus vagus in de hersenen afgeeft, worden verondersteld via projecties in de hersenen depressie te beïnvloeden. Ook zijn er aanwijzingen dat VNS-therapie de neuro-cognitieve functies verbetert. De aanvrager beschrijft tevens de veranderingen in neurotransmitters in de cerebro-spinale vloeistof en diverse onderzoeken met beeldvormende technieken. Ook stelt de aanvrager dat VNS-therapie het meest effectief is bij patiënten met een lage tot matige, maar geen extreme, resistentie tegen

conventionele antidepressiva. Ook non-response op ECT lijkt een negatieve voorspellende factor.

Conclusie

Uit de aangeleverde informatie kan de stand van zaken met betrekking tot het onderzoek naar het werkingsmechanisme van de VNS-therapie bij depressie goed ingeschat worden.

**Dossiereis
A10/M19**

Relevante aanvullingen vanuit de beroepsgroep en/of patiëntenorganisaties op datgene wat via de literatuur over dit onderwerp bekend is.

**Aangeleverde
informatie**

Aan het dossier zijn in bijlage 3 adhesie brieven gevoegd van het bestuur van de Lithium Werkgroep en een 5-tal neurochirurgen en neurochirurgische centra. Het NFGV-Depressie centrum onthoudt zich van commentaar, omdat het geen patiëntenvereniging is. Blz. 5 van het dossier vermeldt dat de visies van de besturen van de sectie biologische psychiatrie en de werkgroep electroconvulsietherapie Nederland (WEN) begin mei 2005 nog niet binnen waren en later zouden worden toegevoegd. Begin december heeft de aanvrager nog 2 brieven nagezonden, van de werkgroep ECT Nederland en van Prof. Dr. Swinkels, psychiater. Een brief van de sectie biologische psychiatrie is niet ontvangen. De werkgroep ECT Nederland stelt in haar brief d.d. 6 juli 2005 dat VNS nog geen vaste plaats in de richtlijnen heeft verworven en er behoefte is aan uitbreiding van de wetenschappelijke evidentie over de werkzaamheid bij depressieve patiënten. Prof. Dr. Swinkels stelt in zijn brief d.d. 23 april 2005 dat het (VNS-systeem bij depressie) volgens hem nog geen reguliere behandeling is omdat er nog geen directe vergelijking gemaakt is met ECT. Tevens stelt hij dat er nog veel zorgonderzoek gedaan moet worden om de plaats van VNS-therapie duidelijk te krijgen. Wel zou er een plaats zijn bij patiënten die onderhouds ECT weigeren.

**Dossiereis
A11/M20**

Informatie over de vraag of de aandoening mede een gevolg is van bewuste individuele keuzes.

**Aangeleverde
informatie**

Deze dossiereis gaat mogelijk in de toekomst een rol spelen.

**Dossiereis
A12/M21**

Informatie over ontwikkelingen (nu of toekomstige) die van belang zijn voor de advisering over dit onderwerp.

**Aangeleverde
informatie**

De aanvrager geeft aan dat VNS-therapie bij patiënten met een chronische of recidiverende therapie resistente depressie in Nederland wordt ingevoerd via de eerder genoemde kwaliteitsstudie. De verwachting is dat de indicatie voor deze behandeling verder kan worden aangescherpt. Dit is belangrijk voor de zorg van patiënten met een depressie in de toekomst.

Conclusie De informatie die bij deze dossiereis is aangeleverd heeft geen invloed op het totstandkomen van het oordeel.

2.a. Conclusie op basis van de medisch inhoudelijke informatie

Conclusie Het CVZ concludeert dat VNS-therapie niet te beschouwen is als gebruikelijke zorg.

Onderbouwing Hoewel de observationele studies mogelijk een gunstig effect van aanvullende VNS-therapie bij chronische of recidiverende, therapie resistente depressie laten zien tot een follow-up van 2 jaar, kon dit niet bevestigd worden in een gerandomiseerde dubbelblinde studie met een follow-up van 10 weken. Verder onderzoek moet worden afgewacht.

3. Beoordeling kosteninformatie

Dossiereis B13a+b/F23+24	Bedrijfsmatige beschrijving van de huidige en de nieuwe DBC in termen van diagnostiek, verrichtingen (zorgprofiel) en setting.
Aangeleverde informatie	<p>In deze bedrijfsmatige beschrijving komen aan bod de diagnostiek, verrichtingen en de setting van de nieuwe DBC's. De psychiater verwijst de patiënt naar de neurochirurg. Tijdens de intake krijgt de patiënt uitleg over de behandeling en kan de patiënt vragen stellen. Tevens wordt een lichamelijk onderzoek uitgevoerd. Indien de patiënt voldoet aan de criteria voor behandeling start de neurochirurg het implantatietraject. De patiënt krijgt een ECG-registratie teneinde hartproblemen uit te sluiten en een controle MRI van het hoofd/hals-gebied. Nadat de uitslagen zijn gerapporteerd, nodigt de neurochirurg de patiënt opnieuw uit voor een polibezoek om de procedure te bespreken en een operatiedatum te plannen. De dag voor de operatie neemt de neurochirurg de patiënt op, op de verpleegafdeling. De volgende dag wordt de patiënt geopereerd. Na de uitwerking van de effecten van de operatie gaat de patiënt weer terug naar de verpleegafdeling. Indien het herstel goed verloopt, mag de patiënt 1 à 2 dagen na de operatie naar huis. De neurochirurg nodigt de patiënt na 10 à 14 dagen uit voor een polibezoek. Tijdens die afspraak controleert de neurochirurg de wonden, verwijdert de hechtingen, en stelt zo mogelijk de stimulator op de beginstand. Daarna verwijst hij de patiënt terug naar de behandelend psychiater voor verder VNS-therapie.</p>
Zorgprofiel	<p>De nieuwe DBC's zijn opgebouwd uit de volgende verrichtingen:</p> <p>Polikliniekbezoek</p> <ul style="list-style-type: none">• verslaglegging/bespreking, en• eerste polikliniekbezoek, en• herhaalbezoeken <p>Kliniek</p> <ul style="list-style-type: none">• verslaglegging/bespreking, en• verpleegdag klasse 3a <p>Operatieve verrichtingen</p> <ul style="list-style-type: none">• voorbereiding OK en administratie OK, en• plaatsing of vervanging stimulator en/of elektrode, of• vervanging nervus vagusstimulatie pulsgenerator <p>Beeldvormende diagnostiek</p> <ul style="list-style-type: none">• ECG• MRI hoofd/hals gebied

<i>Inhoud van de DBC's</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Bijzondere kunst- en hulpmiddelen • VNS-therapiesysteem <p>In de aanvraag maakt de aanvrager een onderscheid tussen een DBC voor plaatsing van een VNS-systeem en een DBC voor vervanging van een VNS-systeem. In de DBC voor plaatsing van een VNS-systeem is de verwijdering van een VNS-systeem niet opgenomen. In de huidige opzet van de DBC-systematiek zou dit wel zo moeten zijn. Voor deze DBC is dit van belang omdat bij een aantal patiënten de behandeling niet wordt voortgezet.</p>
<i>Kosten van de VNS-therapie per patiënt</i>	<p>De aanvrager geeft niet aan wat de kosten van verwijdering van een VNS-systeem zijn per patiënt. De aanvrager begroot de kostprijs ziekenhuis voor plaatsing van een VNS-systeem op €12.573,- (excl. kapitaallasten) per patiënt. In combinatie met de door de aanvrager opgegeven tijdsbesteding per specialisme komen de kosten (excl. kapitaallasten) van de DBC voor plaatsing van een VNS-systeem op €13.424,- (excl. kapitaallasten) per patiënt. De aanvrager begroot de kostprijs ziekenhuis voor vervanging van een VNS-systeem op €11.797,- (excl. kapitaallasten) per patiënt. In combinatie met de door de aanvrager opgegeven tijdsbesteding per specialisme komen de kosten (excl. kapitaallasten) van de DBC voor vervanging van een VNS-systeem op €12.514,- (excl. kapitaallasten) per patiënt. Het CVZ schat in dat de kosten van verwijdering aanzienlijk lager liggen. Indien het CVZ uitgaat van de kosten van plaatsing dan wel verwijdering minus de kosten van een VNS-systeem, zouden de kosten voor verwijdering indicatief uitkomen op een bedrag tussen de €1.222,- à €2.849,- per patiënt (excl. kapitaallasten).</p>
<i>Aantal patiënten</i>	<p>Op basis van de aangeleverde informatie kan het CVZ zich geen goed beeld vormen over de grootte van de patiëntenpopulatie die jaarlijks voor VNS-therapie in aanmerking komt. Het aantal te behandelen patiënten hangt met name af van de plaats die VNS-therapie verwerft in het scala van behandelingen (met name na of naast ECT). De aanvrager schat in dat jaarlijks 50 tot 100 patiënten in aanmerking komen voor VNS-therapie. Op basis van informatie over de prevalentie van chronische of recidiverende, therapieresistente depressie is het aantal patiënten in Nederland dat in aanmerking komt voor VNS-therapie mogelijk hoger, zeker als te zijner tijd VNS-therapie een plaats in de behandeling zou krijgen naast ECT.</p> <p>Bij dossiereis A8/M17 heeft de aanvrager aangegeven dat ongeveer 50 à 100 patiënten per jaar in aanmerking komen voor deze behandeling. De aanvrager heeft géén informatie aangeleverd over het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor vervanging van het VNS-systeem of verwijdering. Het CVZ schat op basis van de D-01 en D02 studies dat het VNS-systeem na 8 jaar bij ongeveer 50% van de patiënten wordt vervangen. Dit percentage is gebaseerd op het aantal</p>

responders en remissiepatiënten in de D-01 studie (45% en 27%) en de D-02-studie (27% en 16%). Op basis van deze percentages -- in combinatie met de door de aanvrager opgegeven patiëntenpopulatie -- schat het CVZ in dat het VNS-systeem na 8 jaar bij 25 à 50 patiënten wordt vervangen, en bij de overige 25 à 50 patiënten wordt verwijderd.

Conclusie

Op basis van de aangeleverde informatie is het voor CVZ niet mogelijk een goed beeld te krijgen van de totale kosten van plaatsing en vervanging van een VNS-systeem. De reden hiervoor is gelegen in het feit dat informatie ontbreekt over de kosten van verwijdering en het aantal patiënten waarbij het VNS-systeem wordt verwijderd of vervangen. Daarnaast heeft het CVZ geen goed beeld van het aantal patiënten dat nu en in de toekomst in aanmerking komt voor plaatsing van een VNS-systeem. Op basis van prevalentiecijfers verwacht het CVZ dat het aantal patiënten dat te zijner tijd in aanmerking komt voor behandeling mogelijk hoger ligt dan ingeschat door de aanvrager.

Uitgaande van de door de aanvrager ingediende informatie, in combinatie met een inschatting van het CVZ van de kosten verbonden aan verwijdering en het aantal patiënten waarbij het VNS-systeem wordt verwijderd of vervangen, ontstaat het volgende beeld. De totale kosten voor plaatsing zijn €670.000,- à €1.355.000,- per jaar (excl. kapitaallasten). De totale kosten van vervanging zijn na 8 jaar €310.000,- à €630.000,- per jaar (excl. kapitaallasten). De kosten van verwijdering bewegen zich waarschijnlijk – afhankelijk van de kosten en het aantal patiënten -- in een range van €30.000,- à €145.000,- per jaar (excl. kapitaallasten). Deze kosten van verwijdering horen in principe thuis in de DBC voor plaatsing.

3.a. Conclusie op basis van de kosteninformatie

Conclusie

Op basis van de door de aanvrager aangeleverde informatie schat het CVZ dat de totale kosten voor plaatsing (inclusief verwijdering) zich bewegen in een range van €700.000,- à €1.500.000,- per jaar. Indien bij ongeveer 50% van de patiënten het VNS-systeem wordt vervangen, schat het CVZ dat de totale kosten van vervanging na 8 jaar €310.000,- à €630.000,- per jaar (excl. kapitaallasten) bedragen.

Onderbouwing

Op basis van de aangeleverde informatie is het voor het CVZ niet mogelijk een goed beeld te krijgen van de kosten verbonden aan VNS-therapie. De reden hiervoor is gelegen in het feit dat informatie ontbreekt over de kosten van verwijdering, en het aantal patiënten waarbij het VNS-systeem wordt verwijderd of vervangen. Daarnaast heeft het CVZ geen goed beeld van het aantal patiënten dat nu en in de toekomst

in aanmerking komt plaatsing van een VNS-systeem. Op basis van prevalentiecijfers verwacht het CVZ dat het aantal patiënten dat te zijner tijd in aanmerking komt voor behandeling mogelijk hoger ligt dan ingeschat door de aanvrager.

4. Beoordeling kosteneffectiviteitsgegevens

Dossiereis C14/KE25 Aangeleverde informatie	Kosteneffectiviteit Onder kopje 10 'Beschrijving van de onderbouwing van de doelmatigheid van VNS-therapie ten opzichte van de standaard behandeling betoogt de aanvrager in de eerste alinea dat de behandeling met VNS doeltreffend is. Dit is echter wat anders dan doelmatig. Vervolgens geeft de aanvrager aan dat een onderzoek naar de doelmatigheid van VNS-therapie ten opzichte van (onderhouds-)ECT wenselijk is. Daarnaast is onderzoek naar de doelmatigheid van VNS-therapie ten opzichte van de reguliere behandeling, behalve ECT, zinvol.
Conclusie	Op basis van de aangeleverde informatie heeft het CVZ geen inzicht in de kosteneffectiviteit van de te vergelijken behandelingen en kan het CVZ geen uitspraak doen over de kosteneffectiviteit van de te vergelijken behandelingen. 4.a. Conclusie op basis van de kosteneffectiviteitsgegevens
Conclusie	Op basis van de door de aanvrager aangeleverde gegevens kan het CVZ geen uitspraak doen over de kosteneffectiviteit van VNS-therapie. De reden hiervoor is dat de gegevens die nodig zijn voor een uitspraak over de kosteneffectiviteit ontbreken.
Onderbouwing	Deze conclusie is gebaseerd op de informatie opgenomen in het DBC-dossier zoals ingediend.

5. CVZ-oordeel

Gebruikelijkheid Op basis van de aangeleverde medisch inhoudelijke informatie concludeert het CVZ dat VNS-therapie niet te beschouwen is als gebruikelijke zorg. Dit betekent dat VNS-therapie geen onderdeel is van de te verzekeren prestaties in de zin van de Zvw.

Kosteneffectiviteit Op basis van de door de aanvrager aangeleverde informatie kan het CVZ geen uitspraak doen over de kosteneffectiviteit van de VNS-therapie. De reden hiervoor is dat de gegevens die nodig zijn voor een uitspraak ontbreken.

Conclusie Het CVZ concludeert dat VNS-therapie niet te beschouwen is als gebruikelijke zorg. Dit betekent dat VNS-therapie op dit moment geen onderdeel is van de te verzekeren prestaties in de zin van de Zvw. Het CVZ kan geen uitspraak doen over de kosteneffectiviteit van VNS-therapie.

Voorzitter

drs. J.S.J. Hillen

Algemeen Directeur

dr. P.C. Hermans

Vagus nerve stimulation van chronische of recidiverende therapieresistente depressie
Searchdatum: 10-10-2005

#78 Search #31 AND (vagus nerve stimulation OR VNS)	08:31:27	50
#31 Search "Depression"[MeSH] OR "Depressive Disorder"[MeSH]	08:30:04	83164

Ook free-text gezocht naar de meest recente nog niet geïndexeerde artikelen.
 (Art. met * ook op de meegeleverde literatuurlijst)

1. Vagus nerve stimulation for depression. Med Lett Drugs Ther 2005; 47(1211): 50.
 Abstract: An implanted device for treatment-resistant depression.
 Pub. type: Journal Article
 ISSN: 0025-732X
2. [Vagus nerve](#) stimulation for treatment-resistance depression. Technol Eval Cent Asses Program Exec Summ 2005; 20(8): 1-2.
 Pub. type: Journal Article
3. Bajbouj M and Heuser I. Antidepressive Stimulationsverfahren Vagusnervstimulation, repetitive transkranielle Magnetstimulation und Elektrokonvulsionstherapie zur Behandlung depressiver Storungen. Nervenarzt 2005; 76(1): 28-35.
 Abstract: Affective disorders, especially major depression, are the most common psychiatric disorders. Although well treatable, a number of patients do not or do not sufficiently respond to antidepressant pharmacotherapy. Therefore there is a need for safe and efficient alternative therapeutic strategies. Neurostimulatory therapies such as electroconvulsive therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation, and vagus nerve stimulation belong to these alternatives. In this article we review their mechanisms of action and summarize efficacy and adverse effects
 Pub. type: Journal Article
 ISSN: 0028-2804
4. [George](#) MS, Rush AJ, Marangell LB, et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 2005; 58(5): 364-73.
 Abstract: BACKGROUND: Previous reports have described the effects of vagus nerve stimulation plus treatment as usual (VNS+TAU) during open trials of patients with treatment-resistant depression (TRD). To better understand these effects on long-term outcome, we compared 12-month VNS+TAU outcomes with those of a comparable TRD group. METHODS: Admission criteria were similar for those receiving VNS+TAU (n = 205) or only TAU (n = 124). In the primary analysis, repeated-measures linear regression was used to compare the VNS+TAU group (monthly data) with the TAU group (quarterly data) according to scores of the 30-item Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report (IDS-SR(30)). RESULTS: The two groups had similar baseline demographic data, psychiatric and treatment histories, and degrees of treatment resistance, except that more TAU participants had at least 10 prior major depressive episodes, and the VNS+TAU group had more electroconvulsive therapy before study entry. Vagus nerve stimulation plus treatment as usual was associated with greater improvement per month in IDS-SR(30) than TAU across 12 months (p < .001). Response rates according to the 24-item Hamilton Rating Scale for Depression (last observation carried forward) at 12 months were 27% for VNS+TAU and 13% for TAU (p < .011). Both groups received similar TAU (drugs and electroconvulsive therapy) during follow-up. CONCLUSIONS: This comparison of two similar but nonrandomized TRD groups showed that VNS+TAU was associated with a greater antidepressant benefit over 12 months
 Pub. type: Journal Article
 ISSN: 0006-3223
5. Groves DA and Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. Neurosci Biobehav Rev 2005; 29(3): 493-500.
 Abstract: Vagal nerve stimulation (VNS) is an approved treatment for epilepsy and is currently under investigation as a therapy for other disorders, including depression, anxiety and

Alzheimer's disease. This review examines the pre-clinical and clinical literature relating to VNS. A brief historical perspective is given, followed by consideration of the efficacy of the various clinical applications of VNS. Finally, what is known about the mechanism by which VNS exerts clinical benefit is considered. It is concluded that although the precise mechanism of action of VNS is still unknown, the search for the mechanism has the potential to lend new insight into the neuropathology of depression. It is important that prior assumptions about the influence of VNS on particular aspects of brain function do not constrain the investigations

Pub. type: Historical Article

Journal Article

Review

Review, Tutorial

ISSN: 0149-7634

6. Hallbook T, Lundgren J, Stjernqvist K, et al. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure* 2005;

Abstract: PURPOSE:: Vagus nerve stimulation (VNS) is a neurophysiologic treatment for patients with refractory epilepsy. There is growing evidence of additional quality of life (QOL) benefits of VNS. We report the effects of VNS on seizure frequency and severity and how these changes are related to cognitive abilities, QOL, behaviour and mood in 15 children with medically refractory and for surgery not eligible epilepsy. METHODS:: Initially, and after 3 and 9 months of VNS-treatment, 15 children were investigated with Bayley Scales of Infant Development (BSID), Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI-R), Wechsler Intelligence Scales for Children (WISC-III) depending on the child's level of functioning, a Visual Analogue Scale for validating QOL, Child Behaviour Checklist (CBCL) for quantifying behaviour problems, Dodrill Mood Analogue Scale and Birleson Depression Self-Rating Scale, and the National Hospital Seizure Severity Scale (NHS3). A diary of seizure frequency was collected. RESULTS:: Six of 15 children showed a 50% or more reduction in seizure frequency; one of these became seizure-free. Two children had a 25-50% seizure reduction. Two children showed increased seizure frequency. In 13 of 15 children there was an improvement in NHS3. The parents reported shorter duration of seizure and recovery phase. There were no changes in cognitive functioning. Twelve children showed an improvement in QOL. Eleven of these also improved in seizure severity and mood and five also in depressive parameters. CONCLUSION:: This study has shown a good anti-seizure effect of VNS, an improvement in seizure severity and in QOL and a tendency to improvement over time regarding behaviour, mood and depressive parameters. The improvement in seizure severity, QOL, behaviour, mood and depressive parameters was not related to the anti-seizure effect

Pub. type: JOURNAL ARTICLE

ISSN: 1059-1311

7. Husain MM, Stegman D, Trevino K. Pregnancy and delivery while receiving vagus nerve stimulation for the treatment of major depression: a case report. *Ann Gen Psychiatry* 2005; 4, 16.

Abstract: BACKGROUND: Depression during pregnancy can have significant health consequences for the mother and her infant. Antidepressant medications, which pass through the placenta, may increase the risk of low birth weight and preterm delivery. The use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) during pregnancy may induce serotonergic symptoms in the infant after delivery. Antidepressant medications in breast milk may also be passed to an infant. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy is an effective non-pharmacologic treatment for treatment-resistant depression (TRD), but little information exists regarding the use of VNS therapy during pregnancy. CASE PRESENTATION: The patient began receiving VNS therapy for TRD in March 1999. The therapy was effective, producing substantial reductions in depressive symptoms and improvement of function. In 2002, the patient reported that she was pregnant. She continued receiving VNS therapy throughout her pregnancy, labor, and delivery, which enabled the sustained remission of her depression. The pregnancy was uneventful; a healthy daughter was delivered at full term. CONCLUSION: In this case, VNS therapy provided effective treatment for TRD during pregnancy and delivery. VNS was safe for the patient and her child

Pub. type: Journal Article

ISSN: 1744-859X

8. Martinez JM, Marangell LB, Hollrah L. Vagus nerve stimulation: current use and potential applications in child and adolescent psychiatry. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2005; 14(1): 177-91, viii.

Abstract: Chronic and recurrent major depressive episodes are associated with significant morbidity and mortality, and available treatments often are ineffective or only partially effective. This issue is of particular concern in children and adolescents, because major affective disorders often begin early in life and follow a chronic, progressive course. Because the current treatment armamentarium for depressive episodes in this age group is limited, the investigation for safe and effective treatment interventions is warranted. Vagus nerve stimulation therapy has proven safety, tolerability, and efficacy in the treatment of epilepsy, and early findings suggest safety and efficacy in the treatments of adults with chronic and recurrent treatment-resistant mood disorders. This intervention also holds promise as a potential treatment in children and adolescents, although research is currently lacking

Pub. type: Journal Article

Review

Review, Tutorial

ISSN: 1056-4993

9. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, et al. Two-Year Outcome of Vagus Nerve Stimulation (VNS) for Treatment of Major Depressive Episodes. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(9): 1097-104.

Abstract: BACKGROUND: Vagus nerve stimulation (VNS) had antidepressant effects in an initial open, acute phase pilot study of 59 participants in a treatment-resistant major depressive episode (MDE). We examined the effects of adjunctive VNS over 24 months in this cohort. METHOD: Adult outpatients (N = 59) with chronic or recurrent major depressive disorder or bipolar (I or II) disorder and experiencing a treatment-resistant, nonpsychotic MDE (DSM-IV criteria) received 2 years of VNS. Changes in psychotropic medications and VNS stimulus parameters were allowed only after the first 3 months. Response was defined as $\geq 50\%$ reduction from the baseline 28-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-28) total score, and remission was defined as a HAM-D-28 score ≤ 10 . RESULTS: Based on last observation carried forward analyses, HAM-D-28 response rates were 31% (18/59) after 3 months, 44% (26/59) after 1 year, and 42% (25/59) after 2 years of adjunctive VNS. Remission rates were 15% (9/59) at 3 months, 27% (16/59) at 1 year, and 22% (13/59) at 2 years. By 2 years, 2 deaths (unrelated to VNS) had occurred, 4 participants had withdrawn from the study, and 81% (48/59) were still receiving VNS. Longer-term VNS was generally well tolerated. CONCLUSION: These results suggest that patients with chronic or recurrent, treatment-resistant depression may show long-term benefit when treated with VNS

Pub. type: JOURNAL ARTICLE

ISSN: 0160-6689

10. O'Keane V, Dinan TG, Scott L, et al. Changes in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Measures After Vagus Nerve Stimulation Therapy in Chronic Depression. *Biol Psychiatry* 2005; Jul 6; [Epub ahead of print]

Abstract: BACKGROUND: Little is known about the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis stress system in chronic depression. This study examined the corticotropin-releasing hormone (CRH) challenge test in a group of patients with chronic depression, before and after 3 months of treatment with vagus nerve stimulation (VNS) therapy, and a matched group of healthy control subjects. METHODS: Key inclusion criteria were DSM-IV-defined major depressive disorder, a history of a current episode lasting for at least 2 years, and unresponsiveness to at least two classes of antidepressant medications. Eleven test subjects and 11 matched control subjects underwent a CRH challenge. RESULTS: There were significant reductions in depression scores over the study period. The CRH/ACTH (adrenocorticotropic hormone) responses in the depressed group before VNS implantation were significantly higher than in the healthy group and were reduced to normal values after VNS treatment. Some measures of cortisol response were elevated before treatment and were reduced to normal over the study period. The only clinical measure correlated with HPA axis alterations was reduction in atypical depressive symptom scores.

CONCLUSIONS: These preliminary results suggest that chronic depression, in contrast to acute melancholic depression, might be characterized by increased ACTH response to CRH challenge.

Short-term treatment with VNS therapy was associated with normalization of this response

Pub. type: JOURNAL ARTICLE

ISSN: 0006-3223

11. [Rush AJ](#), Sackeim HA, Marangell LB, et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry* 2005; 58(5): 355-63.

Abstract: BACKGROUND: The need for effective, long-term treatment for recurrent or chronic, treatment-resistant depression is well established. METHODS: This naturalistic follow-up describes outpatients with nonpsychotic major depressive (n = 185) or bipolar (I or II) disorder, depressed phase (n = 20) who initially received 10 weeks of active (n = 110) or sham vagus nerve stimulation (VNS) (n = 95). The initial active group received another 9 months, while the initial sham group received 12 months of VNS. Participants received antidepressant treatments and VNS, both of which could be adjusted. RESULTS: The primary analysis (repeated measures linear regression) revealed a significant reduction in 24-item Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD(24)) scores (average improvement, .45 points [SE = .05] per month (p < .001). At exit, HRSD(24) response rate was 27.2% (55/202); remission rate (HRSD(24) < or = 9) was 15.8% (32/202). Montgomery Asberg Depression Rating Scale (28.2% [57/202]) and Clinical Global Impression-Improvement (34.0% [68/200]) showed similar response rates. Voice alteration, dyspnea, and neck pain were the most frequently reported adverse events. CONCLUSIONS: These 1-year open trial data found VNS to be well tolerated, suggesting a potential long-term, growing benefit in treatment-resistant depression, albeit in the context of changes in depression treatments. Comparative long-term data are needed to determine whether these benefits can be attributed to VNS

Pub. type: Journal Article

ISSN: 0006-3223

12. [Rush AJ](#), Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58(5): 347-54.

Abstract: BACKGROUND: Vagus nerve stimulation (VNS) alters both concentrations of neurotransmitters or their metabolites and functional activity of central nervous system regions dysregulated in mood disorders. An open trial has suggested efficacy. METHODS: This 10-week, acute, randomized, controlled, masked trial compared adjunctive VNS with sham treatment in 235 outpatients with nonpsychotic major depressive disorder (n = 210) or nonpsychotic, depressed phase, bipolar disorder (n = 25). In the current episode, participants had not responded adequately to between two and six research-qualified medication trials. A two-week, single-blind recovery period (no stimulation) and then 10 weeks of masked active or sham VNS followed implantation. Medications were kept stable. Primary efficacy outcome among 222 evaluable participants was based on response rates (>/=50% reduction from baseline on the 24-item Hamilton Rating Scale for Depression [HRSD(24)]). RESULTS: At 10-weeks, HRSD(24) response rates were 15.2% for the active (n = 112) and 10.0% for the sham (n = 110) groups (p = .251, last observation carried forward [LOCF]). Response rates with a secondary outcome, the Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report (IDS-SR(30)), were 17.0% (active) and 7.3% (sham) (p = .032, LOCF). VNS was well tolerated; 1% (3/235) left the study because of adverse events. CONCLUSIONS: This study did not yield definitive evidence of short-term efficacy for adjunctive VNS in treatment-resistant depression

Pub. type: Journal Article

ISSN: 0006-3223

13. Zobel A, Joe A, Freymann N, et al. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatry Res* 2005; 139(3): 165-79.

Abstract: Abnormalities in regional cerebral blood flow (rCBF) have been reported to characterize depressive episodes; they are at least partly reversed by antidepressant treatment. Treatment-specific as well as response-related changes in rCBF have been reported. We explored the changes in rCBF induced by vagus nerve stimulation (VNS), a recently proposed antidepressant strategy, by application of single photon emission-computed tomography with (99m)Tc-hexamethyl-propylene amine oxime in otherwise treatment-refractory patients. Both region-of-interest (ROI) and statistical parametric mapping (SPM) analytic approaches were used. Decreases of rCBF in the amygdala, left hippocampus, left subgenual cingulate cortex, left and right ventral anterior cingulum, right thalamus and brain stem were observed; the only increase of rCBF was found by SPM analysis in the middle frontal gyrus. This pattern shares features with changes of rCBF

previously associated with the administration of selective serotonin reuptake inhibitors. Similarities to other brain-stimulation strategies in antidepressant treatment were less pronounced
Pub. type: Journal Article
ISSN: 0165-1781

14. Agrawal N. Evidence needed for treatment strategies in refractory depression. *Br J Psychiatry* 2004; 184, 182.
Pub. type: Comment
Letter
ISSN: 0007-1250

15. Klein N, Sacher J, Wallner H, et al. Therapy of treatment resistant depression: focus on the management of TRD with atypical antipsychotics. *CNS Spectr* 2004; 9(11): 823-32.
Abstract: Treatment-resistant depression (TRD) represents a significant challenge for physicians. About one third of patients with major depressive disorder fail to experience sufficient symptom improvement despite adequate treatment. Despite this high occurrence of TRD there was no general consensus on diagnosis criteria for TRD until 1997 when researchers proposed a model of defining and staging TRD. In 1999, others defined operational criteria for the definition of TRD. Treatment of TRD is commonly separated into pharmacologic and nonpharmacologic methods. This review gives a short overview of these two methods. The nonpharmacologic methods include psychotherapy, electroconvulsive therapy, and vagus nerve stimulation. Pharmacologic methods include switching to another antidepressant monotherapy, and augmentation or combination with two or more antidepressants or other agents. This review especially focuses on the augmentation of the antidepressant therapy with atypical antipsychotics
Pub. type: Journal Article
Review
ISSN: 1092-8529

16*. Mu Q, Bohning DE, Nahas Z, et al. Acute vagus nerve stimulation using different pulse widths produces varying brain effects. *Biol Psychiatry* 2004; 55(8): 816-25.
Abstract: BACKGROUND: Vagus nerve stimulation (VNS) is an approved treatment for epilepsy and has been investigated in clinical trials of depression. Little is known about the relationship of VNS parameters to brain function. Using the interleaved VNS /functional magnetic resonance imaging (fMRI) technique, we tested whether variations of VNS pulse width (PW) would produce different immediate brain activation in a manner consistent with single neuron PW studies. METHODS: Twelve adult patients with major depression, treated with VNS, underwent three consecutive VNS/fMRI scans, each randomly using one of three PWs (130 micros, 250 micros, or 500 micros). The data were analyzed with SPM2. RESULTS: Global activations induced by PWs 250 and 500 were both significantly greater than that induced by PW 130 but not significantly different from each other. For global deactivation, PWs 130 and 250 were both significantly greater than PW 500 but not significantly different from each other. Regional similarities and differences were also seen with the various PWs. CONCLUSIONS: The data confirm our hypothesis that VNS at PW 500 globally produces no more activation than does PW 250, and PW 130 is insufficient for activation of some regions. These data suggest that PW is an important variable in producing VNS brain effects
Pub. type: Clinical Trial
Journal Article
Randomized Controlled Trial
ISSN: 0006-3223

17*. Schachter SC. Vagus nerve stimulation: mood and cognitive effects. *Epilepsy Behav* 2004; 5 Suppl 1, S56-S59.
Abstract: Many antiepileptic medications modulate affective and cognitive functions. In keeping with these observations, a growing body of literature suggests that vagus nerve stimulation (VNS) may have similar effects. This review evaluates the published evidence for VNS-associated changes in mood and cognition in patients with neuropsychiatric disorders
Pub. type: Journal Article
Review
Review, Tutorial
ISSN: 1525-5050

18*. Carpenter LL, Friehs GM, Price LH. Cervical vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14(2): 275-82.
Abstract: Therapeutic brain stimulation through left cervical VNS now has established safety and efficacy as a long-term adjunct treatment for medication-resistant epilepsy. There is considerable evidence from both animal and human studies that the vagus nerve carries afferent signals to limbic and higher cortical brain regions, providing a rationale for its possible role in the treatment of psychiatric disorders. Open-label studies in patients with treatment-resistant depression have produced promising results, especially when response rates at longer term (1 year and 2 years) follow-up time points are considered. Short-term (10 weeks) treatment with VNS failed to demonstrate statistical superiority over sham treatment in a recently completed double-blind study, so antidepressant efficacy has not yet been established. Longer term data on VNS in depressed patients as well as further information regarding the possible dose-response relation will help to determine the place of VNS in the armament of therapeutic modalities available for major depression
Pub. type: Journal Article
Review
ISSN: 1042-3680

19. Kosel M and Schlaepfer TE. Beyond the treatment of epilepsy: new applications of vagus nerve stimulation in psychiatry. *CNS Spectr* 2003; 8(7): 515-21.
Abstract: Vagus nerve stimulation (VNS) in humans generally refers to stimulation of the left vagus nerve at the cervical level VNS is an established treatment largely devoid of severe side effect for medically refractory partial onset seizures and has been used in more than 16,000 patients. Over the past 5 years, applications in other neuropsychiatric disorders have been investigated with a special emphasis on depression. Recent data from an open-label, multi-center pilot study involving 60 patients suggest a potential clinical usefulness in the acute and maintenance treatment of drug-resistant depressive disorder. The perspective of VNS as a long-term treatment with the advantage of assured compliance makes it an interesting technique to potentially treat drug-resistant depression. However, definite therapeutic effects of clinical significance remain to be confirmed in large placebo-controlled trial. Results of clinical pilot studies involving patients suffering from obesity and Alzheimer's disease indicate that VNS might induce weight loss and improve cognition. Besides its clinical usefulness, VNS can be used as a research tool, allowing neurophysiologic investigations of the parasympathetic system and its interactions with other parts of the central nervous system
Pub. type: Journal Article
Review
Review, Tutorial
ISSN: 1092-8529

20*. Matthews K and Eljamel MS. Vagus nerve stimulation and refractory depression: please can you switch me on doctor? *Br J Psychiatry* 2003; 183, 181-3.
Pub. type: Comment
Editorial
ISSN: 0007-1250

21. Padberg F and Moller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation : does it have potential in the treatment of depression? *CNS Drugs* 2003; 17(6): 383-403.
Abstract: Transcranial magnetic stimulation (TMS) has become a major research tool in experimental clinical neurophysiology as a result of its potential to noninvasively and focally stimulate cortical brain regions. Currently, studies are being conducted to investigate whether repetitive TMS (rTMS)-mediated modulation of cortical function may also provide a therapeutic approach in neurological and psychiatric disorders. Preclinical findings have shown that prefrontal rTMS can modulate the function of fronto-limbic circuits, which is reversibly altered in major depression. rTMS has also been found to exert effects on neurotransmitter systems involved in the pathophysiology of major depression (e.g. stimulates subcortical dopamine release and acts on the hypothalamic pituitary adrenal axis, which is dysregulated in depression). To date, numerous open and controlled clinical trials with widely differing stimulation parameters have explored the antidepressant potential of rTMS. Though conducted with small sample sizes, the majority of the controlled trials demonstrated significant antidepressant effects of active rTMS compared with a sham condition. Effect sizes, however, varied from modest to substantial, and the patient

selection focused on therapy-resistant cases. Moreover, the average treatment duration was approximately 2 weeks, which is short compared with other antidepressant interventions. Larger multicentre trials, which would be mandatory to demonstrate the antidepressant effectiveness of rTMS, have not been conducted to date. A putative future application of rTMS may be the treatment of patients who did not tolerate or did not respond to antidepressant pharmacotherapy before trying more invasive strategies such as electroconvulsive therapy and vagus nerve stimulation. Theoretically, rTMS may be also applied early in the course of disease in order to speed up and increase the effects of antidepressant pharmacotherapy. However, this application has not been a focus of clinical trials to date. Research efforts should be intensified to further investigate the effectiveness of rTMS as an antidepressant intervention and to test specific applications of the technique in the treatment of depressive episodes

Pub. type: Journal Article

Review

ISSN: 1172-7047

22. Trivedi MH. Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon. *Ann Clin Psychiatry* 2003; 15(1): 59-70.

Abstract: Managing patients with treatment-resistant depression (TRD) remains a major challenge for the practicing physician. Depression is considered treatment-resistant when at least two adequate monotherapy trials with drugs from different pharmacologic classes fail to elicit a therapeutic response. Although determining the stage of TRD may allow concise description of a patient's antidepressant history, management of TRD is better served by recent attempts to create a treatment algorithm that encompasses definitive diagnosis of true TRD and strategies for optimizing available therapies, including consideration of novel treatment options. Present strategies for managing TRD include optimization of the initial drug, substitution of another drug from the same or a different antidepressant class, combination of two antidepressants with different mechanisms of action, and adding an antidepressant drug from another class. Potential nonpharmacologic treatments include vagus nerve stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, and magnetic seizure therapy as an alternative to electroconvulsive therapy. Several neuropeptides and their receptors have also been identified as potential targets for pharmacologic intervention, including corticotropin-releasing factor and substance P. Other treatments currently under investigation include augmentation of antidepressant therapy with an atypical antipsychotic agent such as olanzapine or risperidone. This kind of therapeutic intervention may prove to be especially useful in treating patients with TRD

Pub. type: Journal Article

Review

Review, Tutorial

ISSN: 1040-1237

23. Vagus nerve stimulation. *Harv Ment Health Lett* 2002; 19(6): 3-4.

Pub. type: Journal Article

ISSN: 1057-5022

24. George MS. New methods of minimally invasive brain modulation as therapies in psychiatry: TMS, MST, VNS and DBS. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002; 65(8): 349-60.

Abstract: Over the past 20 years, new methods have been developed that have allowed scientists to visualize the human brain in action. Initially positron emission tomography (PET) and now functional magnetic resonance imaging (fMRI) are causing a paradigm shift in psychiatry and the neurosciences. Psychiatry is abandoning the pharmacological model of 'brain as soup', used for much of the past 20 years. Instead, there is new realization that both normal and abnormal behavior arise from chemical processes that occur within parallel distributed networks in specific brain regions. Many of these pathological circuits are becoming well characterized, in disorders ranging from Parkinson's disease, to obsessive-compulsive disorder, to depression. Most recently, there has been an explosion of new techniques that allow for direct stimulation of these brain circuits, without the need for open craniotomy and neurosurgical ablation. The techniques include transcranial magnetic stimulation (TMS), magnetic seizure therapy (MST), vagus nerve stimulation (VNS), and deep brain stimulation (DBS). This review will describe these new tools, and overview their current and future potential for research and clinical neuropsychiatric use. The psychiatry of the future will be better grounded in a firm understanding of neuroanatomy and neurophysiology

(as well as pharmacology). These brain stimulation tools, or their next iterations, will play an ever-larger role in clinical neuropsychiatric practice

Pub. type: Journal Article

Review

Review, Tutorial

ISSN: 0578-1337

25*. George MS, Nahas Z, Bohning DE, et al. Vagus nerve stimulation therapy: a research update. *Neurology* 2002; 59(6 Suppl 4): S56-S61.

Abstract: Over the past 5 years, and especially within the last year, there has been a rapid expansion of vagus nerve stimulation (VNS)-related preclinical research, as well as clinical studies in indications other than epilepsy. The research advances in understanding VNS are occurring in the midst of a blossoming of other forms of therapeutic brain stimulation, such as electroconvulsive therapy (ECT), transcranial magnetic stimulation (TMS), and deep brain stimulation (DBS). In general, improved understanding of the neurobiological effects of VNS therapy as a function of the different use parameters (frequency, intensity, pulse width, duration, dose) is beginning to guide clinical use and help determine which diseases, in addition to epilepsy, VNS might treat

Pub. type: Journal Article

Review

ISSN: 0028-3878

26. Husain MM, Montgomery JH, Fernandes P, et al. Safety of vagus nerve stimulation with ECT. *Am J Psychiatry* 2002; 159(7): 1243.

Pub. type: Case Reports

Letter

ISSN: 0002-953X

27*. Kosel M and Schlaepfer TE. Mechanisms and state of the art of vagus nerve stimulation. *J ECT* 2002; 18(4): 189-92.

Abstract: Vagus nerve stimulation (VNS) is an established treatment of medically refractory partial-onset seizures. Recent data from an open-label multicenter pilot study also suggest a potential clinical usefulness in the acute and maintenance treatment of drug-resistant depressive disorder. Despite the fact that surgery is needed to implant the stimulating device, the option of long-term use largely devoid of severe side effects would give this treatment modality a privileged place in the management of drug-resistant depression. However, definite therapeutic effects of clinical significance remain to be confirmed in large, placebo-controlled trials. Besides the potential clinical usefulness, VNS can be used as a research tool in epilepsy patients implanted for clinical reasons, allowing neurophysiologic investigations of the parasympathetic system and its interactions with other parts of the central nervous system

Pub. type: Journal Article

Review

ISSN: 1095-0680

28*. Lomarev M, Denslow S, Nahas Z, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects. *J Psychiatr Res* 2002; 36(4): 219-27.

Abstract: Stimulation of the vagus nerve in the neck can reduce seizures in epilepsy patients, and may be helpful in treating depression. PET studies have shown that vagus nerve stimulation (VNS) in epilepsy patients causes acute dose (intensity) dependent changes in regional cerebral blood flow. We sought to use the newly developed VNS synchronized fMRI technique to examine whether VNS BOLD signal changes depend on the frequency of stimulation. Six adults with recurrent depression were scanned inside a 1.5 T MR scanner. Data were acquired at rest, with the VNS device on for 7 s, and also, for comparison, while the patient listened to a tone for 7 s. In two separate back-to-back sessions, the VNS stimulation frequency was set to either 5 or 20 Hz. Data were transformed into Talairach space and then compared by condition. Compared to 5 Hz, 20 Hz VNS produced more acute activity changes from rest in regions similar to our initial VNS synchronized fMRI feasibility study in depression. Brain regions activated by hearing a tone were also greater when VNS was intermittently being applied at 20 Hz than at 5 Hz. In depressed adults, left cervical VNS causes regional brain activity changes that depend on the frequency of

stimulation or total dose, or both. In addition to the acute immediate effects of VNS on regional brain activity, this study suggests further that VNS at different frequencies likely has frequency or dose dependent modulatory effects on other brain activities (e.g. hearing a tone)

Pub. type: Journal Article

ISSN: 0022-3956

29*. [Marangell LB](#), Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry* 2002; 51(4): 280-7.
Abstract: BACKGROUND: Vagus nerve stimulation has shown promising results in an open, acute phase pilot study of adults in a treatment-resistant major depressive episode. This open, naturalistic follow-up study was conducted to determine whether the initial promising effects were sustained, and whether changes in function would be observed. METHODS: Thirty adult outpatients in a treatment-resistant, nonpsychotic major depressive episode received an additional 9 months of vagus nerve stimulation treatment following exit from the 3-month acute study. Changes in psychotropic medications and vagus nerve stimulation stimulus parameters were allowed during this longer-term follow-up study. A priori definitions were used to define response (> or = 50% reduction in baseline Hamilton Rating Scale for Depression total score) and remission (Hamilton Rating Scale for Depression < or = 10). RESULTS: The response rate was sustained [40% (12/30) to 46% (13/28); p =.317] and the remission rate significantly increased [17% (5/30) to 29% (8/28); p =.045] with an additional 9 months of long-term vagus nerve stimulation treatment after exit from the acute study (1 year total vagus nerve stimulation treatment). Significant improvements in function between acute study exit and the 1-year follow-up assessment as measured by the Medical Outcomes Study Short Form-36 were observed. CONCLUSIONS: Longer-term vagus nerve stimulation treatment was associated with sustained symptomatic benefit and sustained or enhanced functional status in this naturalistic follow-up study

Pub. type: Journal Article

ISSN: 0006-3223

30*. Rush AJ, Linden M, Zobel A. Vagusstimulation. Eine neue Behandlungsoption für chronifizierte depressive Erkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002; 70(6): 297-302.
Abstract: Vagus Nerve Stimulation (VNS) is since the 1990 a clinically useful anticonvulsant therapy for treatment-resistant epilepsy. Open acute and longer term data suggest the potential clinical utility of VNS as an antidepressant therapy especially in treatment refractory depression. The vagus nerve has connections to the limbic system and other brain structures which modulate affect. PET studies showed functional changes under VNS in such critical areas, which can explain the mechanisms of action of VNS. Ongoing studies will have to better establish its acute and longer-term efficacy, and specific indications in the treatment of depression

Pub. type: Journal Article

Review

Review, Tutorial

ISSN: 0720-4299

31. Schachter SC. Vagus nerve stimulation: where are we? *Curr Opin Neurol* 2002; 15(2): 201-6.

Abstract: Now nearly 5 years post-approval, vagus nerve stimulation has emerged as a major non-pharmacological treatment for epilepsy. The place of vagus nerve stimulation among antiepileptic drugs and other surgical therapies is still evolving. This review evaluates the role of vagus nerve stimulation in light of recently published research of its mechanism(s) of action, long-term efficacy, safety and tolerability, and application to other disorders besides epilepsy

Pub. type: Journal Article

Review

Review, Tutorial

ISSN: 1350-7540

32. Results of VNS long-term depression study are positive. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2001; 39(8): 12.

Pub. type: News

ISSN: 0279-3695

33. Potential alternative to electroconvulsive therapy: pacemaker for the brain. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2001; 39(2): 11.
Pub. type: News
ISSN: 0279-3695

34.* Ergene E, Behr PK, Shih JJ. Quality-of-Life Assessment in Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav* 2001; 2(3): 284-7.
Abstract: Vagus nerve stimulation (VNS) is a novel therapy used in patients with medically intractable epilepsy. We administered a Quality of Life in Epilepsy-10 (QOLIE-10) questionnaire consisting of questions designed to assess the patients' rating of their memory, level of physical and mental well-being, energy, depression, worries about seizures and work, social limitations, and overall quality of life on VNS treatment. The questionnaire was administered before and at 1-3 weeks, 5-7 weeks, 3 months, 6 months, and 9-12 months after the initiation of VNS in 17 patients. QOLIE-10 scores were significantly better after the initiation of the therapy as compared with baseline ($P < 0.01$). There was no correlation between the improvement in QOLIE-10 scores and the reduction in seizure frequency, decreased severity of seizures, or increased level of energy/alertness. We conclude that VNS therapy is associated with a significant improvement in subjective quality of life
Pub. type: JOURNAL ARTICLE
ISSN: 1525-5050

35*. [Goodnick PJ](#), Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation in depression. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(7): 1061-3.
Abstract: Ever since the introduction of chemical and electrical convulsive treatment for psychiatric disorders in the 1930s and 1940s, biological techniques have been used extensively in the amelioration of a variety of psychiatric disorders. Techniques of recent vintage have included transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation and vagus nerve stimulation (VNS). Since VNS attenuates seizures in animal models, the treatment was initially developed and approved by the FDA for treatment of drug-resistant partial-onset epilepsy. Additional data, including the known neuroanatomy of the vagus nerve, effects of VNS on monoamines and mood improvement in patients with epilepsy who were treated with VNS, provided a rationale for further investigation in patients with primary mood disorders. VNS has been administered acutely for 10 weeks to 60 patients with treatment-resistant depression. Longer-term follow-up data has been analysed for the first 30 patients. Response rates have been at least 30% in the acute study. Similar to findings in epilepsy and in contrast to the usual results of long-term medication trials, longer term data regarding symptomatic and functional outcomes of depressed patients receiving VNS continue to look promising. As opposed to electroconvulsive therapy, VNS is not associated with cognitive impairment. These results have led to approval of VNS for the treatment of resistant depression (unipolar or bipolar) in both Europe and Canada. Currently, a pivotal double-blind acute study is underway in the US
Pub. type: Journal Article
Review
Review, Tutorial
ISSN: 1465-6566

36. Prater JF. Recurrent depression with vagus nerve stimulation. *Am J Psychiatry* 2001; 158(5): 816-7.
Pub. type: Case Reports
Letter
ISSN: 0002-953X

37*. [Sackeim HA](#), Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(5): 713-28.
Abstract: This open pilot study of vagus nerve stimulation (VNS) in 60 patients with treatment-resistant major depressive episodes (MDEs) aimed to: 1) define the response rate; 2) determine the profile of side effects; and, most importantly; 3) establish predictors of clinical outcome. Participants were outpatients with nonatypical, nonpsychotic, major depressive or bipolar disorder who had not responded to at least two medication trials from different antidepressant classes in the current MDE. While on stable medication regimens, the patients completed a baseline period

followed by device implantation. A 2-week, single blind, recovery period (no stimulation) was followed by 10 weeks of VNS. Of 59 completers (one patient improved during the recovery period), the response rate was 30.5% for the primary HRSD(28) measure, 34.0% for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRAS), and 37.3% for the Clinical Global Impression-Improvement Score (CGI-I of 1 or 2). The most common side effect was voice alteration or hoarseness, 55.0% (33/60), which was generally mild and related to output current intensity. History of treatment resistance was predictive of VNS outcome. Patients who had never received ECT (lifetime) were 3.9 times more likely to respond. Of the 13 patients who had not responded to more than seven adequate antidepressant trials in the current MDE, none responded, compared to 39.1% of the remaining 46 patients ($p = .0057$). Thus, VNS appears to be most effective in patients with low to moderate, but not extreme, antidepressant resistance. Evidence concerning VNS' long-term therapeutic benefits and tolerability will be critical in determining its role in treatment-resistant depression

Pub. type: Clinical Trial

Journal Article

ISSN: 0893-133X

38*. Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ, et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14(1): 53-62.

Abstract: BACKGROUND: Chronic vagus nerve stimulation (VNS) is effective in the management of treatment-resistant epilepsy. Open-trial evidence suggests that VNS has clinically significant antidepressant effects in some individuals who experience treatment-resistant major depressive episodes. However, limited information regarding the effects of VNS on neurocognitive performance exists. OBJECTIVE: The primary aim of this study was to determine whether VNS leads to neurocognitive deterioration. METHOD: A neuropsychological battery was administered to 27 patients with treatment-resistant depression before and after 10 weeks of VNS. Thirteen neurocognitive tests sampled the domains of motor speed, psychomotor function, language, attention, memory, and executive function. RESULTS: No evidence of deterioration in any neurocognitive measure was detected. Relative to baseline, improvement in motor speed (finger tapping), psychomotor function (digit-symbol test), language (verbal fluency), and executive functions (logical reasoning, working memory, response inhibition, or impulsiveness) was found. For some measures, improved neurocognitive performance correlated with the extent of reduction in depressive symptoms, but VNS output current was not related to changes in cognitive performance. CONCLUSIONS: Vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression may result in enhanced neurocognitive function, primarily among patients who show clinical improvement. Controlled investigation is needed to rule out the contribution of practice effects

Pub. type: Clinical Trial

Journal Article

ISSN: 0894-878X

39*. Topfer LA and Hailey D. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression. *Issues Emerg Health Technol* 2001; (25): 1-4.

Pub. type: Journal Article

ISSN: 1488-6324

Fulltext via www.ccohta.ca

Author's conclusions:

- Vagus nerve stimulation, originally used to reduce seizures in epilepsy patients, is now under investigation for treatment-resistant depression.
- A device used for vagus nerve stimulation, the NeuroCybernetic Prosthesis (NCP) System, recently received Health Canada approval for use in treatment-resistant depression. It is still considered to be an 'investigational' device for this purpose by the U.S. Food and Drug Administration.
- Only the results of a small, uncontrolled study have as yet been published in full. Results of a randomized, multi-centre trial should be available early in 2002.
- It is not yet clear which patients with major depression will respond to vagus nerve stimulation therapy and whether those who do so will sustain their response.
- The cost of the device and the disposable equipment used for implantation are estimated at 15,000 Canadian Dollars. Surgical and follow-up costs will incur additional expenses

40. Depression. Five new treatments. Harv Health Lett 2000; 25(11): 2-3.
Pub. type: Journal Article
ISSN: 1052-1577

41*. George MS, Sackeim HA, Marangell LB, et al. Vagus nerve stimulation. A potential therapy for resistant depression? Psychiatr Clin North Am 2000; 23(4): 757-83.
Abstract: VNS builds on a long history of investigating the relationship of autonomic signals to limbic and cortical function and is one of the newest methods to physically alter brain function. VNS is a clinically useful anticonvulsant therapy in treatment resistant patients with epilepsy, and pilot data suggest that it has potential as an antidepressant therapy. The known anatomic projections of the vagus nerve suggest that VNS also might have other neuropsychiatric applications. Additional research is needed to clarify the mechanisms of action of VNS and the potential clinical utility of this intriguing new somatic portal into the CNS
Pub. type: Journal Article
Review
Review, Tutorial
ISSN: 0193-953X

42*. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. Biol Psychiatry 2000; 47(4): 287-95.
Abstract: Biological psychiatry has a long history of using somatic therapies to treat neuropsychiatric illnesses and to understand brain function. These methods have included neurosurgery, electroconvulsive therapy, and, most recently, transcranial magnetic stimulation. Fourteen years ago researchers discovered that intermittent electrical stimulation of the vagus nerve produces inhibition of neural processes, which can alter brain electrical activity and terminate seizures in dogs. Since then, approximately 6000 people worldwide have received vagus nerve stimulation for treatment-resistant epilepsy. We review the neurobiology and anatomy of the vagus nerve and provide an overview of the vagus nerve stimulation technique. We also describe the safety and potential utility of vagus nerve stimulation as a neuroscience research tool and as a putative treatment for psychiatric conditions. Vagus nerve stimulation appears to be a promising new somatic intervention that may improve our understanding of brain function and has promise in the treatment of neuropsychiatric disorders
Pub. type: Journal Article
Review
Review, Tutorial
ISSN: 0006-3223

43*. Rosenbaum JF and Heninger G. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 2000; 47(4): 273-5.
Pub. type: Comment
Editorial
ISSN: 0006-3223

44*. [Rush AJ](#), George MS, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. Biol Psychiatry 2000; 47(4): 276-86.
Abstract: BACKGROUND: Vagus Nerve Stimulation (VNS) delivered by the NeuroCybernetic Prosthesis (NCP) System was examined for its potential antidepressant effects. METHODS: Adult outpatients (n = 30) with nonpsychotic, treatment-resistant major depressive (n = 21) or bipolar I (n = 4) or II (n = 5; depressed phase) disorders who had failed at least two robust medication trials in the current major depressive episode (MDE) while on stable medication regimens completed a baseline period followed by NCP System implantation. A 2-week, single-blind recovery period (no stimulation) was followed by 10 weeks of VNS. RESULTS: In the current MDE (median length = 4.7 years), patients had not adequately responded to two (n = 9), three (n = 2), four (n = 6), or five or more (n = 13) robust antidepressant medication trials or electroconvulsive therapy (n = 17). Baseline 28-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS(28)) scores averaged 38.0. Response rates (> or =50% reduction in baseline scores) were 40% for both the HDRS(28) and the Clinical Global Impressions-Improvement index (score of 1 or 2) and 50% for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. Symptomatic responses (accompanied by substantial functional improvement) have been largely sustained during long-term follow-up to date. CONCLUSIONS:

These open trial results suggest that VNS has antidepressant effects in treatment-resistant depressions

Pub. type: Clinical Trial

Journal Article

Multicenter Study

ISSN: 0006-3223

FDA-documenten

VNS Therapy System - P970003s050

Approval Date: July 15, 2005

<http://www.fda.gov/cdrh/mda/docs/p970003s050.html>

FDA Approves Cyberonics' VNS Therapy(TM) System for Treatment-Resistant Depression (TRD)

Geen Cochrane-review