

Onderwerp:	Deep Brain Stimulation
Samenvatting:	<p>Bij Deep Brain Stimulation (DBS) worden via een operatieve ingreep elektrodes in specifieke delen van de hersenen geplaatst. Via een onderhuids geplaatste neurostimulator kunnen kleine impulsen worden gegeven via deze elektrodes met als doel de hersengebieden waarin zij zijn geplaatst, tijdelijk te beïnvloeden.</p> <p>DBS als behandeling van OCS, therapieresistente depressie en therapieresistente Gilles de la Tourette voldoet niet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk en kan niet worden aangemerkt als een te verzekeren prestatie (geneeskundige zorg) krachtens de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving.</p>
Soort uitspraak:	SpZ = standpunt Zvw
Datum:	20 december 2010
Uitgebracht aan:	zorgverzekeraars NZa NFU DBC-O
Zorgvorm:	Geneeskundige zorg

Onderstaand de volledige tekst.

Standpunt	Deep Brain Stimulation bij obsessieve compulsieve stoornis, depressie en Gilles de la Tourette
Volgnummer	2010139995
Afdeling	ZA
Auteur	mr. B. Blekkenhorst
Telefoonnummer	Tel. (020) 797 8555

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Beoordeling standpunt Zw
2	2.a. Wet- en regelgeving
2	2.b. Stand van de wetenschap en praktijk
4	3. Standpunt
4	3.a. Stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met OCS
5	3.b. Stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met depressie
5	3.c. Stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met Gilles de la Tourette
7	4. Vaststelling standpunt

Samenvatting

Bij DBS worden via een operatieve ingreep elektrodes in specifieke delen van de hersenen geplaatst. Via een onderhuids geplaatste neurostimulator kunnen kleine impulsen worden gegeven via deze elektrodes met als doel de hersengebieden waarin zij zijn geplaatst, tijdelijk te beïnvloeden.

Geen stand wetenschap en praktijk

DBS als behandeling van OCS, therapieresistente depressie en therapieresistente Gilles de la Tourette voldoet niet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk en kan niet worden aangemerkt als een te verzekeren prestatie (geneeskundige zorg) krachtens de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving.

1. Inleiding

Deep Brain Stimulation

Deep Brain Stimulation (DBS) is een operatieve ingreep waarbij elektrodes in specifieke delen van de hersenen worden geplaatst. Via een onderhuids geplaatste neurostimulator kunnen kleine impulsen worden gegeven via deze elektrodes met als doel de hersengebieden waarin zij zijn geplaatst, tijdelijk te beïnvloeden.

Indicaties

De techniek van DBS leent zich tot het behandelen van diverse neurologische en psychische aandoeningen. In dit standpunt wordt verduidelijkt of DBS voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de volgende indicaties:

- patiënten met Obsessieve Compulsieve Stoornis (OCS):
 - met zeer ernstige, invaliderende symptomen;
 - die alle mogelijke behandelopties hebben doorlopen en waarbij niets heeft geholpen;
 - die een goede sociale structuur tot de beschikking hebben voor opvang na behandeling.
- Therapieresistente depressie;
- Therapieresistente Gilles de la Tourette.

Aanleiding standpunt

Het Academisch Medisch Centrum Amsterdam heeft bij DBC-Onderhoud een innovatieaanvraag ingediend met betrekking tot DBS bij bovenvermelde indicaties. Het CVZ is in het kader van het onderhoud van de Diagnose Behandeling Combinatie (DBC) systematiek verantwoordelijk voor het beantwoorden van de vraag of een innovatieve interventie behoort tot de te verzekeren prestaties. Behandelingen die voldoen aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk kunnen worden aangemerkt als te verzekeren prestaties in het kader van de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving. Het doel van de beoordeling is het beantwoorden van de vraag of DBS voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk.

Leeswijzer

In het volgende hoofdstuk wordt nader ingegaan op het systeem van de Zorgverzekeringswet. In hoofdstuk 3 wordt het standpunt uiteengezet en tenslotte wordt in hoofdstuk 4 het standpunt vastgesteld.

2. Beoordeling standpunt Zvw

2.a. Wet- en regelgeving

Te verzekeren risico's/prestaties

Artikel 10, onder a van de Zorgverzekeringswet bepaalt dat de behoefte aan geneeskundige zorg verzekerd moet worden in een zorgverzekering.

Artikel 11, derde lid van de Zorgverzekeringswet bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering.

Geneeskundige zorg

Artikel 2.4, eerste lid van het Besluit zorgverzekering bepaalt dat geneeskundige zorg mede omvat de zorg zoals o.a. medisch-specialisten die plegen te bieden.

Stand wetenschap en praktijk

Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering bepaalt dat de inhoud en omvang van de zorgvormen of diensten mede wordt bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

2.b. Stand van de wetenschap en praktijk

Evidence based Medicine

Om vast te stellen of zorg voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk volgt het CVZ de principes van evidence based medicine (EBM) zoals vastgelegd in het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' (CVZ 2007, publicatienummer 254).

Rapport CVZ

Bepalend voor deze keuze is dat EBM de beide elementen die in het criterium zijn opgenomen, wetenschap én praktijk, die samen één geïntegreerde wettelijke maatstaf vormen, combineert. Naast internationale literatuur wordt er dus ook rekening gehouden met de gepubliceerde expertopinie.

Levels of evidence

De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal'. Evidence based wil niet zeggen dat er voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van "levels of evidence"), waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat.

Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

***Stappen in de
beoordeling***

Het CVZ volgt bij zijn beoordeling de stappen die de EBM-methode kent. Belangrijke stappen zijn het gestructureerd zoeken naar, en het beoordelen en classificeren van medisch wetenschappelijke literatuur. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positief standpunt over de effectiviteit van een interventie medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht voorhanden moeten zijn. Van dit vereiste kan beargumenteerd worden afgeweken.

3. Standpunt

3.a. Stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met OCS

<i>OCS</i>	OCS is een dwangstoornis die wordt gecategoriseerd onder de angststoornissen. OCS wordt gekenmerkt door dwanggedachten (obsessies) en/of dwanghandelingen (compulsies) die normaal functioneren in de weg staan. Er is sprake van een dwangstoornis als de obsessies en compulsies minimaal een uur per dag kosten, uitgesproken leed veroorzaken en het dagelijks functioneren belemmeren.
<i>Standaard-behandeling</i>	De standaardbehandeling van OCS bestaat uit medicamenteuze behandeling, psychotherapeutische behandeling of een combinatie van beiden.
<i>Level of evidence</i>	Op basis van de uiteindelijke beoordeling wordt elke studie ingedeeld naar de mate van bewijs. Gezien de ingrijpende behandeling bij DBS is blinding van de behandelaars niet mogelijk. Om dezelfde reden wordt een sham-operatie niet ethisch geacht. Studies van A2 niveau zijn dan ook niet mogelijk. Wel leent de techniek van DBS zich om randomisatie op de stimulatie (wel/niet stimuleren) uit te voeren, alsmede blinding van de patiënten en behandelaars. Het hoogst haalbare niveau van bewijskracht is B.
<i>Bespreking studies</i>	Studies beschrijven resultaten van DBS bij verschillende doelgebieden in de hersenen. Op basis van twee kleine op stimulatie gerandomiseerde studies lijkt DBS op korte termijn statistische en klinisch significante verbetering in OCS symptomen ten opzichte van shamstimulatie in een deel van de patiënten teweeg te brengen. Ook studies met lange termijn resultaten, rapporteren verbetering in een deel van de patiënten. Deze studies waren echter zeer klein van omvang. Complicaties kunnen optreden door de chirurgische ingreep (infecties of intracerebrale bloedingen), falen van de hardware zoals draden en de neurostimulator, of worden veroorzaakt door de stimulatie zelf. Als stimulatiegerelateerde bijwerkingen worden o.a. hypomanie en buikpijn als tijdelijk genoemd, en o.a. vergeetachtigheid en problemen met woordvinden als permanent. Onduidelijk blijft wat het optimale doelgebied is voor DBS bij deze indicatie. Daarnaast blijft tevens onduidelijk waardoor verbetering optreedt in slechts een deel van de patiëntenpopulatie.
<i>Conclusie</i>	Het voorhanden zijnde bewijsmateriaal is onvoldoende om te concluderen dat DBS bij OCS voldoende klinisch relevant materiaal oplevert. DBS voldoet niet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met OCS.

3.b. Stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met depressie

Depressie	Depressie is een stemmingsstoornis en wordt gekarakteriseerd door een aanhoudende neerslachtige stemming en een ernstig verlies aan interesse in bijna alle dagelijkse activiteiten. Deze symptomen belemmeren het dagelijks functioneren.
Standaardbehandeling	De standaardbehandeling van depressie bestaat uit psychotherapie en/of farmacotherapie. Volgens de Multidisciplinaire Richtlijn Depressie wordt een stepped-care model aanbevolen.
Level of evidence	Op basis van de uiteindelijke beoordeling wordt elke studie ingedeeld naar de mate van bewijs. Gezien de ingrijpende behandeling bij DBS is blinding van de behandelaars niet mogelijk. Om dezelfde reden wordt een sham-operatie niet ethisch geacht. Studies van A2 niveau zijn dan ook niet mogelijk. Wel leent de techniek van DBS zich om randomisatie op de stimulatie (wel/niet stimuleren) uit te voeren, alsmede blinding van de patiënten en behandelaars. Het hoogst haalbare niveau van bewijskracht is B.
Bespreking studies	De kwaliteit van de onderzochte studies is beperkt. Ook bij deze indicatie worden resultaten van DBS bij verschillende doelgebieden beschreven. Er zijn 4 case series onderzocht, deze leveren aanwijzingen op dat DBS een effect kan hebben bij patiënten met therapieresistente depressie. Echter, de aantallen zijn klein en een methodologische opzet met een relevante controlegroep ontbreekt vooralsnog. Als stimulatiegerelateerde bijwerkingen worden daarnaast hypomanie en toename in depressieve bijwerkingen beschreven.
Conclusie	De effectiviteit van DBS bij therapieresistente depressie is op dit moment onvoldoende onderbouwd. De nu lopende gerandomiseerde studies kunnen in de toekomst misschien meer duidelijkheid geven. DBS voldoet niet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met therapieresistente depressie.

3.c. Stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met Gilles de la Tourette

Gilles de la Tourette	Het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) is een neuropsychiatrische aandoening. Mensen die aan dit syndroom lijden hebben een onbedwingbare dwang bepaalde bewegingen te maken of bepaalde woorden of geluiden te uiten (tics). Men spreekt echter pas van het GTS-syndroom als er minstens twee motorische en één vocale tic gedurende een jaar optreden.
------------------------------	--

Deze tics kunnen wisselen over tijd, maar zijn nooit langer dan 3 maanden afwezig en zijn in principe ontstaan voor het 21^e levensjaar.

- Standaardbehandeling** Er zijn in Nederland geen richtlijnen bekend voor de behandeling van GTS. In het algemeen kan wel gesteld worden dat behandeling voornamelijk is gericht op het verminderen van symptomen door gedragstherapie en/of medicamenteuze therapie.
- Level of evidence** Op basis van de uiteindelijke beoordeling wordt elke studie ingedeeld naar de mate van bewijs. Gezien de ingrijpende behandeling bij DBS is blinding van de behandelaars niet mogelijk. Om dezelfde reden wordt een sham-operatie niet ethisch geacht. Studies van A2 niveau zijn dan ook niet mogelijk. Wel leent de techniek van DBS zich om randomisatie op de stimulatie (wel/niet stimuleren) uit te voeren, alsmede blinding van de patiënten en behandelaars. Het hoogst haalbare niveau van bewijskracht is B.
- Bespreking studies** De kwaliteit van de onderzochte studies is beperkt. Er zijn geen gestandaardiseerde inclusiecriteria en dus geen uniforme patiëntenpopulatie in de studies. Een dubbelblind gerandomiseerd cross-over of patiëntgecontroleerd onderzoek van voldoende omvang is nodig om conclusies te kunnen trekken over de specifieke effectiviteit. Momenteel is er één lopende studie met een dubbelblind gerandomiseerde opzet van de stimulatie waarin DBS bij 14 patiënten met GTS wordt onderzocht. Daarnaast wordt een hogere infectie incidentie gemeld, vergeleken met andere indicaties.
- Conclusie** De effectiviteit van DBS bij GTS is op dit moment op basis van de huidige beschikbare literatuur onvoldoende onderbouwd. DBS voldoet niet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met GTS.
- Te verzekeren prestatie?** DBS voldoet bij geen van de onderzochte indicaties (OCS, therapieresistente depressie en therapieresistente GTS) aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. DBS is bij deze indicatie dan ook geen te verzekeren zorg (geneeskundige zorg) krachtens de Zorgverzekeringswet en aanvullende regelgeving.

4. Vaststelling standpunt

Dit standpunt is vastgesteld op 20 december 2010.

Rapport

**Achtergrondrapportage beoordeling stand
van de wetenschap en praktijk
Deep Brain Stimulation bij obsessieve
compulsieve stoornis, depressie en Gilles de
la Tourette**

Datum: 20 december 2010

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2010137420

Afdeling

Zorg Advies

Auteurs

N.M. Dragt MSc, S. Kleijnen MSc, B. Veerman (arts)

Doorkiesnummer

Tel. 020 797 8555

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	
Samenvatting	4
1. Inleiding.....	6
1.a. Aanleiding	6
1.b. Achtergrond behandeling	6
1.c. Vraagstelling	7
1.d. Methoden.....	7
2. Obsessieve Compulsieve Stoornis.....	9
2.a. Medische achtergrond.....	9
2.b. Behandelingsmogelijkheden	10
2.b.1. Standaard behandeling.....	10
2.b.2. Deep Brain Stimulation	10
2.c. Effectiviteit Deep Brain Stimulation	11
2.c.1. Effectiviteit en complicaties.....	11
2.c.2. Standpunten en richtlijnen	14
2.c.3. Lopende klinische studies	15
2.c.4. Conclusie	15
3. Depressie.....	17
3.a. Medische achtergrond.....	17
3.b. Behandelingsmogelijkheden	18
3.b.1. Standaard behandeling.....	18
3.b.2. Deep Brain Stimulation	18
3.c. Effectiviteit Deep Brain Stimulation	19
3.c.1. Effectiviteit en complicaties.....	19
3.c.2. Standpunten en richtlijnen	20
3.c.3. Lopende klinische studies	21
3.c.4. Conclusie	21
4. Gilles de la Tourette.....	22
4.a. Medische achtergrond.....	22
4.b. Behandelingsmogelijkheden	23
4.b.1. Standaard behandeling.....	23
4.b.2. Deep Brain Stimulation	23
4.c. Effectiviteit Deep Brain Stimulation	24
4.c.1. Effectiviteit en complicaties.....	24
4.c.2. Standpunten en richtlijnen	27
4.c.3. Lopende klinische studies	27
4.c.4. Conclusie	27
5. Inhoudelijke consultatie	29
6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk	30
Bijlage 1: Doorzochte databases en websites van organisaties.....	
Bijlage 2: Literatuursearch effectiviteit	
Bijlage 3: Overzicht kenmerken studies OCS.....	

Bijlage 4: Overzicht kenmerken studies depressie.....
Bijlage 5: Overzicht kenmerken studies Gilles de la Tourette
Bijlage 6: Lopende klinische studies

Samenvatting

In dit rapport wordt de beoordeling beschreven van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van de behandeling Deep Brain Stimulation bij de indicaties therapieresistente obsessief-compulsieve stoornis (OCS), depressie en Gilles de la Tourette

Deep Brain Stimulation

Bij Deep Brain Stimulation (DBS) worden via een operatieve ingreep elektrodes in specifieke delen van de hersenen geplaatst. Via een onderhuids geplaatste neurostimulator kunnen kleine impulsen worden gegeven via deze elektrodes met als doel de hersengebieden waarin zij geplaatst zijn tijdelijk te beïnvloeden. Doelgebieden voor het plaatsen van de elektrodes verschillen per indicatie, alsmede de effecten en bijwerkingen.

De techniek van DBS leent zich voor het behandelen van veel verschillende aandoeningen. Dit rapport beperkt zich echter tot het beschrijven van gepubliceerde effecten bij bovenstaande drie indicaties.

Indicaties

OCS is een dwangstoornis, die wordt gekenmerkt door dwanggedachten (obsessies) en/of dwanghandelingen (compulsies), die minimaal een uur per dag duren en normaal functioneren in de weg staan.

Depressie is een stemmingsstoornis en wordt gekarakteriseerd door een aanhoudende neerslachtige stemming en een ernstig verlies aan interesse in bijna alle dagelijkse activiteiten.

Daarnaast zijn er nog andere symptomen aanwezig waaronder: eet- en slaapproblemen, vermoeidheid en terugkerende gedachten aan dood of zelfdoding.

Het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) is een neuropsychiatrische aandoening, waarbij mensen een onbedwingbare drang bepaalde bewegingen te maken of geluiden of woorden te uiten (tics).

Voor alle drie indicaties geldt, dat een groep patiënten niet of onvoldoende lijkt te reageren op de standaard behandelingen. Voor deze groep met ernstige invaliderende symptomen, die alle behandelstappen al heeft doorlopen, kan behandeling met DBS een mogelijkheid zijn.

Effectiviteit

Voor alle drie de indicaties geldt, dat goede dubbel blind opgezette cross-over studies mogelijk zijn met randomisatie op stimulatie (wel/niet stimuleren) en niet op de chirurgische ingreep. Het aantal gepubliceerde klinische studies is echter beperkt.

Op zowel korte als lange termijn worden bij alle drie indicaties

klinisch relevante verbeteringen gerapporteerd in slechts een deel (50-70%) van de patiënten. Daarnaast valt op te merken dat, het aantal geïncludeerde patiënten klein is. Hierdoor is het vaak niet mogelijk uitkomsten statistisch tussen groepen te vergelijken. Ook verschillen studie opzet, uitkomstmaten, gebruikte doelgebieden en uni- of bilaterale stimulatie tussen de studies, waardoor deze moeilijk te vergelijken zijn. Het CVZ acht voor alle drie de indicaties de effectiviteit van behandeling met DBS nog onvoldoende bewezen.

***Niet conform stand
wetenschap en
praktijk***

Het CVZ concludeert dat op basis van de resultaten van de literatuursearch betreffende de effectiviteit van Deep Brain Stimulation bij de indicaties therapieresistente OCS, depressie en Gilles de la Tourette, deze behandeling niet voldoet aan het criterium 'stand van wetenschap en praktijk'.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

Dit beoordelingsrapport beschrijft het advies van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van Deep Brain Stimulation (DBS) bij de indicaties therapieresistente obsessief-compulsieve stoornis (OCS), depressie en Gilles de la Tourette.

Rol CVZ bij innovatieve DBC

Het CVZ is in het kader van het onderhoud van de diagnose behandeling combinatie (DBC) systematiek verantwoordelijk voor het beantwoorden van de vraag of een innovatieve interventie, op te nemen in de DBC systematiek, behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

Aanvragers

De innovatieaanvraag is ingediend vanuit het AMC, Amsterdam.

1.b. Achtergrond behandeling

Deep Brain Stimulation

Bij Deep Brain Stimulation (DBS) wordt een operatieve ingreep uitgevoerd, waarbij elektrodes in de hersenen worden geïmplant, die onderhuids verbonden worden via een geleidingsdraad met een neurostimulator. Via die elektrodes kunnen kleine elektrische impulsen worden afgegeven in specifieke delen van de hersenen met als doel deze gebieden tijdelijk te beïnvloeden.

Het totale systeem bestaat uit 3 onderdelen: de stimulator die onder het sleutelbeen wordt geplaatst, elektrodes die door middel van een stereotactische operatie in de hersenen worden geplaatst, en de geleidedraden die onder de huid via de hals naar de elektrodes lopen.

De doelgebieden in de hersenen voor het plaatsen van de elektrodes verschillen per indicatie. Van belang is hierbij het gewenste effect van de modulatie op bestrijding van de symptomen. In tegenstelling tot conventionele (ablatieve) neurochirurgische ingrepen, waarbij kleine letsels gemaakt worden in bepaalde hersendelen en waarbij de gevolgen dus onomkeerbaar zijn, worden bij DBS door elektrische impulsen deze doelgebieden in de hersenen tijdelijk beïnvloed.

Naast de keuze van doelgebied(en) voor de plaatsing van de elektrodes, kan verder gekozen worden voor uni- of bilaterale plaatsing. Afhankelijk van de indicatie en individuele verschillen kunnen vervolgens stimulus amplitude, duur van de pulsen en frequentie van de stimulator worden aangepast.

Werking en bijwerkingen van DBS zijn grotendeels afhankelijk van de locatie van de elektrodes en verschillen daarmee per indicatie.

1.c. Vraagstelling

Doel

De techniek van DBS leent zich tot het behandelen van diverse neurologische en psychische aandoeningen. Het doel van de beoordeling in dit rapport is toetsen in hoeverre Deep Brain Stimulation effectief is bij de volgende psychische aandoeningen:

- Patiënten met OCS:
 - met zeer ernstige, invaliderende symptomen
 - die alle mogelijke behandelopties hebben doorlopen en waarbij niets heeft geholpen
 - die een goede sociale structuur tot de beschikking hebben voor opvang na behandeling
- Therapieresistente depressie
- Therapieresistente Gilles de la Tourette

Opbouw rapport

Het rapport is als volgt opgebouwd. De methoden van de literatuursearch staan in de hierna volgende paragraaf vermeld. De drie verschillende indicaties worden apart behandeld en beschreven in de hoofdstukken 2, 3 en 4. Hierin worden de medische achtergrond, (vergelijkende) behandelingen, resultaten en conclusies naar aanleiding van de literatuursearch beschreven. In hoofdstuk 5 is meer informatie te vinden over de toetsing van het conceptrapport door inhoudelijke deskundigen. In hoofdstuk 6 is het standpunt van het CVZ verwoord.

1.d. Methodes

Literatuursearch

Het CVZ heeft in februari 2010 een literatuursearch verricht met de zoektermen Deep Brain Stimulation, Obsessive Compulsive Disorder, depression en Tourette. In november 2010 is nog een update van deze literatuursearch verricht. De exacte zoektermen en de resultaten zijn in Bijlage 2 weergegeven. De search is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library. Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie en citatieanalyse.

Beoordeling literatuur

In - en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde door twee reviewers onafhankelijk van elkaar op basis van de abstracts. Indien er geen consensus was, is deze in samenspraak bereikt. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken. De beoordeling van de kwaliteit van de artikelen heeft plaatsgevonden door twee onafhankelijke reviewers en vond

plaats volgens de EBRO-methode. Indien er geen consensus was tussen de beoordelaars is deze in samenspraak bereikt.

Classificeren literatuur

Op basis van de uiteindelijke beoordeling werd elke studie ingedeeld naar de mate van bewijs volgens onderstaande classificatie (hier alleen weergegeven voor therapeutische interventies):

- A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;
- A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang;
- B: vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;
- C: niet-vergelijkend onderzoek;
- D: mening van deskundigen.

Ongeacht het niveau, moet het bewijs peer-reviewed gepubliceerd zijn.

Relevante uitkomstmaten

Bij alle drie de indicaties wordt een veelvoud aan meetinstrumenten gebruikt. In dit literatuuroverzicht zijn uitkomstmaten meegenomen die betrekking hebben op de ernst van de symptomen/ziekte, het functioneren van de patiënt of de kwaliteit van leven. Deze staan in meer detail beschreven per indicatie in de hierna volgende hoofdstukken.

Standpunten

Om een overzicht van standpunten van organisaties te krijgen betreffende het onderwerp zijn de websites van de volgende organisaties doorzocht: CVZ, GR, KCE, CMS, AETNA, CIGNA, Medicaid, IQWiG, G-BA, Regence Group, NICE en de HTA-database (CRD).

Richtlijnen

Om een overzicht van richtlijnen te krijgen zijn de websites van de volgende organisaties doorzocht betreffende richtlijnen voor de behandeling met Deep Brain Stimulation: National Guideline Clearinghouse (NGC), TRIP-database, CBO, IQWiG, NICE.

Toetsing concept rapport

Het concept rapport is ter toetsing voorgelegd aan drie inhoudelijke deskundigen in het veld. Hun commentaren zijn in het rapport verwerkt. De geraadpleegde deskundigen zijn een Nederlandse en een Vlaamse psychiater en een neurochirurg. Voor het selecteren van geschikte experts heeft het CVZ de volgende wetenschappelijke verenigingen benaderd: Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), Nederlandse Vereniging van Neurochirurgen (NVvN), Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) en de Vlaamse Vereniging voor Psychiatrie (VVP).

2. Obsessieve Compulsieve Stoornis

2.a. Medische achtergrond

Indicatie	Obsessieve Compulsieve Stoornis (OCS) is een dwangstoornis, die wordt gecategoriseerd onder de angststoornissen. OCS wordt gekenmerkt door dwanggedachten (obsessies) en/of dwanghandelingen (compulsies) die normaal functioneren in de weg staan. Er is echter pas sprake van een dwangstoornis als de obsessies en compulsies minimaal een uur per dag kosten, uitgesproken leed veroorzaken en dagelijks functioneren belemmeren ¹ .
Prevalentie/ Incidentie	Op basis van epidemiologisch onderzoek uit de jaren '90 schat het RIVM de relatieve jaarprevalentie van OCS in Nederland op 4,2 (per 1000) bij mannen, en 8,7 bij vrouwen ² . Daarmee lijkt OCS in Nederland relatief vaker voor te komen bij vrouwen dan bij mannen. Wereldwijde epidemiologische cijfers laten echter een gelijke verdeling onder mannen en vrouwen zien ³ .
Prognose	De gemiddelde leeftijd waarbij OCS zich openbaart, ligt tussen de 22 en 36 jaar. Hierbij valt op dat dit bij mannen relatief vroeger is dan bij vrouwen. Slechts bij 15% openbaart de aandoening zich na het 35 ^e levensjaar. ⁴ Onbehandeld hebben obsessieve compulsieve stoornissen een chronisch beloop, waarbij klachten periodiek kunnen verergeren en verminderen. Er is sprake van een hoge comorbiditeit met andere angststoornissen, met name paniekstoornis, specifieke of sociale fobie (35 - 45%) ² en met depressie (35-65%) ^{2 5} .
Klachten	Patiënten die lijden aan OCS hebben dwanggedachten en kunnen een obsessieve drang hebben om handelingen uit te voeren als reactie hierop. Deze dwanggedachten zijn steeds terugkerende ideeën of voorstellingen die zich aan iemand opdringen en die maar moeilijk losgelaten kunnen worden. Dwanghandelingen in reactie op de dwanggedachten moeten vaak repetitief op een bepaalde manier worden uitgevoerd om zo de angst of de onrust die ontstaat door de dwanggedachten te verminderen. Patiënten zijn zich er vaak terdege van bewust dat deze gedachten niet rationeel zijn en proberen deze vaak te onderdrukken met andere gedachten of handelingen ^{6,7} Voorbeelden van symptomen bij OCS zijn wasdwang, teldwang en controledwang, preoccupatie met tellen, balans, kleding en controleren.

2.b. Behandelingsmogelijkheden

2.b.1. Standaard behandeling

De standaard behandeling van OCS bestaat uit medicamenteuze behandeling, psychotherapeutische behandeling of een combinatie van beide. Medicatie bestaat voornamelijk uit antidepressiva uit de klasse SSRI's, serotonerge tricyclische antidepressiva (TCA's) en anxiolytica. Psychotherapie bestaat voornamelijk uit exposure en responspreventie behandeling en cognitieve therapie. Doel is het angstwekkende karakter van de stimulus te laten verdwijnen en daarmee uiteindelijk ook de dwanghandelingen⁷.

Volgens GGZ-richtlijnen verdient bij ernstige comorbiditeit medicamenteuze behandeling de voorkeur, te beginnen bij SSRI's. Bij lichte of geen comorbiditeit wordt de behandelkeuze gemaakt in samenspraak met de patiënt, waarbij een lichte voorkeur uitgaat naar psychotherapie. Hierbij verdient exposure en responspreventie behandeling de voorkeur. Bij onvoldoende resultaat kan deze behandeling worden aangevuld met cognitieve therapie en medicatie⁸. In het geval van mentale dwanghandelingen gaat de voorkeur uit naar cognitieve technieken⁹.

Een kleine groep patiënten (non-responders) blijkt niet of onvoldoende te reageren op bovengenoemde standaard behandelingen. Deze groep patiënten, die alle mogelijke behandelstappen al heeft doorlopen, is geïndiceerd voor neurochirurgische ingrepen, zoals capsulotomie, en is hier tevens de doelgroep voor Deep Brain Stimulation⁸.

2.b.2. Deep Brain Stimulation

Algemene achtergrondinformatie over de werking van Deep Brain Stimulation is eerder beschreven in hoofdstuk 1.a.

Doelgebieden DBS bij OCS

Bij OCS lijken er verschillende doelgebieden in de hersenen in aanmerking te komen voor stimulatie met elektrodes. Onderliggend doel van deze stimulatie is het normaliseren van de functie van neuronale netwerken, die betrokken zijn bij de pathofysiologie van OCS. Het gaat hier om het mediale en orbitale frontale - basale ganglia - striatum-thalamo-corticaal circuit. Uit de literatuur blijkt dat voornamelijk gekozen wordt voor stimulatie van de ventrale capsula/ ventrale striatum (VC/VS), het voorste been van de capsula interna (AIC), de nucleus accumbens (NAc) en de subthalamische nucleus (STN). Onderliggend aan de keuzes voor deze doelgebieden waren ervaring met conventionele niet-reversibele neurochirurgische

ingrepen in deze locaties, of gunstige bijeffecten geobserveerd bij DBS bij een andere indicatie¹⁰.

Toepassing DBS Buitenland

Er zijn geen cijfers gepubliceerd over het totaal aantal behandelde patiënten met DBS bij OCS. De tendens lijkt vooralsnog dat DBS wordt toegepast in experimentele setting, waarbij kan worden opgemerkt dat het totaal aantal geïncludeerde patiënten in klinische studies minder dan 100 is.

Toepassing DBS Nederland

In Nederland wordt DBS bij OCS alleen nog in experimentele setting toegepast. Het AMC verwacht dat het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor DBS bij de indicatie OCS maximaal 30 per jaar zal beslaan.

Ter indicatie, na psychotherapeutische behandelingen treedt bij 70-80% van de patiënten verbetering op^{11 12 13}.

Het gaat hier om patiënten die ernstig invaliderende symptomen hebben, alle mogelijke behandelopties hebben doorlopen en daarnaast een goede sociale structuur tot hun beschikking hebben voor opvang na behandeling.

2.c. Effectiviteit Deep Brain Stimulation

2.c.1. Effectiviteit en complicaties

Relevante uitkomstmaten

Vanwege het kleine aantal studies en de diversiteit in gebruikte uitkomstmaten in deze studies zijn alle uitkomstmaten meegenomen in het systematische overzicht, die betrekking hebben op de ernst van de symptomen/ziekte, het functioneren van de patiënt, of de kwaliteit van leven.

De belangrijkste en meest gebruikte uitkomstmaat is de **Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)**. Deze is ontworpen om de ernst van de symptomen vast te stellen van patiënten bij wie de diagnose OCS is gesteld. Het instrument bestaat uit een door de patiënt in te vullen vragenlijst. De score loopt van minimaal 0 tot maximaal 40 en is gevalideerd. In absolute termen geldt een score van 0-7 als "subklinische dwangstoornis", van 8-15 als "goedaardig", van 16-23 als "matig", 24-31 "ernstig" en 32-40 "zeer ernstig". Bij de beoordeling van het beloop wordt een afname van meer dan 35% van de Y-BOCS score vaak als klinisch relevant beschouwd.¹⁴

Andere gebruikte uitkomstmaten:

Global Assessment of Functioning (GAF) score is een maat waarmee het psychisch, sociaal en beroepsmatig functioneren van een persoon wordt aangeduid in de vorm van een score tussen 0 en 100. De GAF-score is een onderdeel van het DSM-IV-systeem, dat gebruikt wordt voor diagnosticeren van

psychiatrische aandoeningen;

Clinical Global Impressions scale (CGI) is een door de observeerder te scoren schaal voor ernst van de psychische aandoening;

De Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) en de **Hamilton Depression Rating Scale** zijn door de observeerder te scoren schalen voor ernst van de depressie;

Brief Scale for Anxiety is een meetinstrument voor het bepalen van de angst van patiënten aan de hand van een vragenlijst;

Sheehan Disability Scale is een door de patiënt te rapporteren maat voor handicap en beperkingen;

Profile Of Mood States (POMS) is een stemmingschaal die vraagt te scoren op 31 stemmingsaspecten;

SF-36 is een veelgebruikte gevalideerde door de patiënt in te vullen meetinstrument van de kwaliteit van leven.

***Hoogst haalbare
niveau van
bewijskracht***

De indicatie, therapieresistente OCS, betreft een kleine groep patiënten die niet voldoende reageren op standaardbehandeling. Blinding van de behandelaars is niet mogelijk gezien de ingrijpende behandeling bij DBS. Vanwege dezelfde reden wordt behandeling van patiënten met een sham-operatie^a niet ethisch geacht. Studies van niveau A2 zijn dan ook niet mogelijk.

Wel leent de techniek van DBS zich om randomisatie op de stimulatie (wel/niet stimuleren) uit te voeren, alsmede blinding van patiënten en behandelaars. Hiermee is het mogelijk kwalitatief goede cross-over studies te doen, waarbij gebruik wordt gemaakt van een interval periode tussen de cross-over perioden om doorlopende effecten van stimulatie uit te sluiten. Ook zijn vergelijkende studies mogelijk waarin zonder cross-over design wordt vergeleken met sham-stimulatie om non-specifieke en/of placebo effecten uit te sluiten. Daarmee is het hoogst haalbare niveau van bewijskracht niveau B.

Resultaten search

In totaal werden tien studies geïncludeerd. Eén systematische review¹⁵, zes cross-over studies (niveau van bewijskracht B/C)^{10,16,17,18,19,20,21}, één prospectieve klinische studie (niveau van bewijskracht B/C)²² en 2 prospectieve case series (niveau van bewijskracht C)^{23,24}. De redenen van exclusie waren andere indicatie, geen systematische review, dubbele publicatie van data en case studies. De kenmerken en resultaten van de studies zijn in bijlage 3 weergegeven. Hierbij valt op te merken dat in één studie¹⁰ een deel van de data eerder gepubliceerd was en slechts een deel van het beschreven cohort een cross-over opzet had.

^a Een sham-operatie zou bestaan uit het boren van gaten in schedel

Kwaliteit van studies

De kwaliteit van de studies is beperkt. De studies beschrijven resultaten van stimulatie van verschillende doelgebieden in de hersenen, als ook unilaterale of bilaterale toepassing van DBS.

De geïncludeerde studies met een cross-over opzet zijn zeer klein van omvang. Slechts in twee studies was de groepsgrootte van voldoende omvang (beide n=16) om de interventie met sham-stimulatie statistisch te kunnen vergelijken^{16,21}. Bovendien was de follow-up periode van één van deze cross-over studies erg kort (drie maanden)¹⁶. Twee studies maakten gebruik van een interval (washout) periode tussen de cross-over fases^{20,16}. Daarnaast bestaat in de cross-over studies het gevaar dat de patiënten zich bewust kunnen zijn van wel/niet sham-stimulatie door bijvoorbeeld bijwerkingen.

De follow-up van de case series was wel langer dan van de cross-over studies. Echter, door het design van deze studies is er een grote kans op bias.

Systematische review

De systematische review van Lakhan et al¹⁵ is gebaseerd op gepubliceerde gegevens tot mei 2009. Een verbetering in de Y-BOCS schaal wordt gezien in 60-100% van de patiënten en recovery in 25-100% van de patiënten. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen resultaten uit vergelijkende studies en case series en studies. DBS wordt beschreven als veelbelovende behandeling die nog in de onderzoeksfase verkeert. Opgemerkt wordt dat door de kleine omvang van de studies het nog niet mogelijk is de optimale stimulatiegebieden of patiëntselectie te bepalen.

Korte termijn resultaten in cross-over onderzoek.

De zes cross-over onderzoeken laten een verbetering van >35% zien van de Y-BOCS score in iets minder dan 60% van de patiënten (34 van de 60 patiënten totaal). De twee grootste studies laten een significante verbetering wat betreft Y-BOCS score in de interventiegroep zien vergeleken met de sham groep^{16,21}. In de studie door Mallet et al¹⁶ wordt tevens een significante verbetering in GAF-score en CGI vermeld. Echter, er was hier geen verschil tussen de groepen wat betreft depressie, angst en beperkingen in functioneren. Dit in tegenstelling tot de studie door Denys et al²¹ waar wel een verbetering in angst en depressie wordt gerapporteerd. Stimulatie in de studies is uitgevoerd op verschillende doelgebieden in de hersenen.

**Langere
termijneffecten in
open label,
ongecontroleerd.**

Resultaten op lange termijn zijn vereist voor een goede beoordeling van de effecten. Slechts één van de twee boven beschreven cross-over studies van voldoende omvang heeft een follow-up langer dan 3 maanden²¹. Er wordt een statistisch significante daling in Y-BOCS waarden gerapporteerd ten opzichte van de uitgangswaarde. Onduidelijk is bij hoeveel patiënten hier sprake was van klinische verbetering. Daarnaast presenteren drie van de vier kleine cross-over studies resultaten in een ongeblindeerde voortzetting van zes maanden of meer^{17,18,19}. Verder zijn alleen resultaten beschikbaar van een prospectieve klinische studie en drie case series met een langere follow-up (6 tot 36 maanden)^{22,23,24}. Slechts één studie heeft een patiëntenaantal >10¹⁰. Er worden statistisch en klinisch significante verbeteringen gerapporteerd ten opzichte van de uitgangswaarden in een deel van de patiënten (31/49). Aangezien hier het vergelijkende element ontbreekt is niet duidelijk wat de relevantie van de verbetering is.

Complicaties

In de meeste studies werden weinig ernstige bijwerkingen gerapporteerd. In de twee grootste studies met cross-over design werden er ernstige bijwerkingen vermeld in 11 van de 17 patiënten (zoals intracerebrale bloeding en infecties waardoor de elektroden moesten worden verwijderd)¹⁶ en veelal tijdelijke effecten als hypomanie (50%), buikpijn (25%), vermindering slaap (19%) en slaapproblemen (19%)²¹. In deze laatste studie worden als permanente effecten vergeetachtigheid (30%), problemen met vinden van woorden (19%) en verhoogd libido (44%) genoemd.

2.c.2. Standpunten en richtlijnen

**Standpunten van
kenniscentra**

De Food and Drug Administration (FDA) is een Amerikaanse instantie, die bepaalt of medische technologieën mogen worden toegelaten op de Amerikaanse markt. Het CVZ wil erop wijzen, dat toelating tot de markt niet moet worden verward met vergoeding.

In februari 2009 is door de FDA DBS voor de indicatie chronische therapieresistente OCS toegestaan als aanvulling op medicamenteuze behandeling en als alternatief voor capsulotomie. Het gaat hierbij om bilaterale stimulatie op het voorste been van de capsula interna (AIC). Alleen volwassen patiënten komen in aanmerking, waarbij tenminste drie verschillende soorten medicatie van de klasse SSRI's niet effectief zijn gebleken²⁵.

De Amerikaanse verzekeraars CIGNA en AETNA beschouwen DBS bij de indicatie OCS nog als experimenteel en onvoldoende effectief en vergoeden deze behandeling niet^{26,27}.

The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), heeft aangegeven de techniek voorlopig nog niet te beoordelen, aangezien deze nog maar beperkt wordt toegepast in het kader van onderzoek. Wel wordt aangegeven, dat dit besluit met regelmatige intervallen wordt heroverwogen²⁸.

Richtlijnen

Er is één Nederlandse richtlijn gevonden, de Multidisciplinaire Richtlijnen van GGZ, Trimbos en CBO, waarin DBS bij (therapie-resistente) OCS wordt genoemd. In de richtlijn wordt vermeld dat DBS zich bij deze indicatie nog in de experimentele fase bevindt en de effecten nog onvoldoende onderzocht zijn om in de richtlijnen te worden opgenomen⁸.

2.c.3. Lopende klinische studies

Er zijn twee lopende klinische studies met DBC in OCS, waarvan één gerandomiseerde cross-over studie in 30 patiënten (in 2012 afgerond) met 4 jaar follow-up, en blinding van patiënten en observeerder, en één niet-gerandomiseerde studie in zes patiënten. Kenmerken van de studies zijn weergegeven in Bijlage 6.

2.c.4. Conclusie

Bij OCS gaat het om een psychische ziekte-toestand die alleen door waarneembaar gedrag en door gerapporteerde belevingen van de patiënt te diagnosticeren is. Er zijn patiënten met een ernstige vorm van OCS die niet met succes te behandelen blijken met medicatie en psychotherapie. Daarom wordt in een aantal centra onderzocht of DBS symptomen van en klachten bij OCS in deze patiënten vermindert.

Om specifieke en aspecifieke effecten van de behandeling te onderscheiden bij patiënten bij wie de DBS elektroden al in de hersenen aangebracht zijn, is wel een goede gerandomiseerde dubbelblinde opzet mogelijk. Dat kan in de vorm van cross-overonderzoek om de effecten van echte stimulatie versus “sham”-stimulatie (nepstimulatie) te bestuderen. Dit is in de praktijk ook al meermaals gedaan om de specifieke effecten op de korte termijn te onderzoeken. Overigens kan hierbij wel aangetekend worden, dat blinding van de patiënten betrekkelijk is, gezien het scala aan effecten naast de bedoelde therapeutische effecten, die kunnen optreden. Voorbeelden daarvan zijn: smaaksensaties, en verschijnselen van het autonome zenuwstelsel, zoals zweten²⁹.

Slechts twee van de gepubliceerde cross-over studies waren van voldoende omvang om de interventie met sham stimulatie statistisch te kunnen vergelijken. Helaas maakte maar één van deze studies gebruik van een interval (wash-out) periode tussen de twee gerandomiseerde stimulatiefases. Deze studie

had tevens de langste gerandomiseerde stimulatietermijnen. Statistische en klinisch relevante verbeteringen in de stimulatie-groep ten opzichte van baseline en sham-stimulatie werden in deze studies vermeld bij een deel van de patiënten (55%). Overigens valt op te merken dat in één van de studies er ook klinisch relevante verbetering (respons) bij sham-stimulatie optrad in 3/8 patiënten ten opzichte van baseline. Daarnaast zijn de resultaten van deze studies moeilijk onderling te vergelijken aangezien stimulatie plaatsvond in verschillende doelgebieden in de hersenen. Effectiviteit en bijwerkingen kunnen hierdoor verschillen.

Resultaten op langere termijn zijn vereist voor een goede beoordeling van de effecten. Case series met een follow-up tot 36 maanden vermelden significante verbetering ten opzichte van de uitgangswaarden in een deel van de patiënten (ca 60%). Ook hier geldt dat deze resultaten zijn op basis van stimulatie van verschillende doelgebieden. Onduidelijk blijft hiermee wat het optimale doelgebied is voor DBS bij deze indicatie. Daarnaast blijft tevens onduidelijk waardoor slechts in een deel van de patiënten verbetering optreedt na stimulatie. Het lijkt nog niet mogelijk hiertoe een goede voorspelling te doen en daarmee een goede selectie uit te voeren op patiënten die baat zullen hebben bij deze interventie.

Conclusie

Het voorhanden bewijsmateriaal is onvoldoende om te concluderen dat DBS bij OCS voldoende klinisch relevant resultaat oplevert.

3. Depressie

3.a. Medische achtergrond

Indicatie

Depressie is een stemmingsstoornis en wordt gekarakteriseerd door een aanhoudende neerslachtige stemming en een ernstig verlies aan interesse in bijna alle dagelijkse activiteiten. Deze symptomen belemmeren het dagelijks functioneren³⁰.

Er is geen eenduidig aan te wijzen oorzaak voor depressie. Meer lijkt het een samenspel van verschillende onderliggende factoren. Wel is er een genetische component en komt depressie gemiddeld meer voor bij mensen die ook aan een andere psychische stoornis lijden³¹.

Prevalentie/ Incidentie

Volgens cijfers van het RIVM leed in 2007 naar schatting 6,2% van de inwoners van Nederland van 13 jaar en ouder aan depressie. Daarnaast krijgen 285.000 volwassenen jaarlijks een eerste depressie.

Er zijn geen aanwijzingen dat het aantal mensen met depressie de laatste tien jaar sterk is toegenomen. Wel is het aantal mensen met depressie in behandeling tussen 1994 en 2007 meer dan verdubbeld^{31,32}.

Depressie komt relatief meer voor bij mensen in de leeftijd tussen de 15 en 45 jaar. Onder volwassenen en ouderen komt depressie meer voor bij vrouwen (7,4%) dan bij mannen (4,9%). Bij jongeren tussen 13 en 17 jaar komt depressie zelfs drie-maal zoveel voor bij vrouwen. Het beloop en de kans op herhaling is ongeveer gelijk bij beide groepen^{31,33}.

Prognose

Bekeken onder de algemene bevolking is het beloop van depressie als deze onbehandeld blijft, wisselend van aard. Een episode van depressie duurt gemiddeld ongeveer 6 maanden, maar kan sterk variëren. De helft van de episodes duurt korter dan 3 maanden en gaat vanzelf over, terwijl ongeveer 20% van de episodes langer duurt dan twee jaar. Naarmate de symptomen ernstiger zijn, zal de lengte van een episode doorgaans toenemen³⁴.

Daarnaast duren bij jongeren depressieve episodes vaak korter dan bij ouderen. De kans op herstel is kleiner bij deze laatste groep³⁴.

De terugval van depressieve episodes is groot. Binnen 2 jaar keert bij 40% de stoornis terug, ook kunnen na een behandeling (enkele) symptomen van een depressie blijven voortbestaan^{35,36}.

Klachten

Er is sprake van een (klinische) depressie als iemand tenminste 2 weken gedurende het grootste deel van de dag een zeer

neerslachtige stemming heeft en daarnaast een ernstig verlies van interesse in bijna alle activiteiten van de dag. Daarnaast zijn er nog andere symptomen aanwezig waaronder: eet- en slaap- en concentratieproblemen, vermoeidheid, geagiteerd en rusteloos zijn, gevoelens van waardeloosheid en terugkerende gedachten aan dood of zelfdoding.³⁷

3.b. Behandelingsmogelijkheden

3.b.1. Standaard behandeling

De standaard behandeling van depressie bestaat uit psychotherapie en/of farmacotherapie. Volgens de Multidisciplinaire Richtlijn Depressie³⁰ wordt er een stepped-care model aanbevolen. Dat houdt in dat er wordt begonnen met een zo min mogelijk ingrijpende behandeling, die bij onvoldoende resultaat kan worden uitgebreid en geïntensiveerd.

In het kort komt het erop neer dat bij een lichte depressie de voorkeur wordt gegeven aan psychotherapeutische behandeling. Bij een (matig) ernstige depressie of een terugkerende episode wordt psychotherapie, medicatie of een combinatie hiervan aangeraden. Bij een ernstige (recidiverende) depressie gaat de voorkeur uit naar medicamenteuze behandeling.

Als eerder genoemde behandelingen niet succesvol zijn gebleken, kan elektroconvulsieve therapie (ECT) nog tot de behandel mogelijkheden behoren.

3.b.2. Deep Brain Stimulation

DBS wordt ook bij de indicatie depressie toegepast. De algemene werking van DBS is eerder beschreven in Hoofdstuk 1.a

Bij de indicatie (therapieresistente) depressie lijken er verschillende doelgebieden in de hersenen in aanmerking te komen voor stimulatie met elektrodes: nucleus accumbens (NAc), de eerder bij OCS genoemde VS/CV, subcallosale cingulate gyrus (SCG) en de subgenuaal cingulate regio (SCR)/ Brodmann Area 25³⁸.

Bovengenoemde hersengebieden zijn betrokken bij gemoedstoestand. Eerdere studies hebben aangetoond dat bij depressieve patiënten er een verhoogde metabole activiteit is in deze gebieden^{39,40,41}.

Toepassing DBS Buitenland

Er zijn geen cijfers gepubliceerd over het totaal aantal behandelde patiënten met DBS bij therapieresistente depressie. De tendens lijkt vooralsnog dat DBS wordt toegepast in experimentele setting.

Toepassing DBS Nederland

Tot zover lijkt DBS bij de indicatie therapieresistente depressie alleen te worden uitgevoerd in experimentele setting en bij

patiënten die niet of onvoldoende reageren op conventionele therapie.

3.c. Effectiviteit Deep Brain Stimulation

3.c.1. Effectiviteit en complicaties

Relevante uitkomstmaten

Voor depressie zijn er een groot aantal gestandaardiseerde vragenlijsten ontwikkeld om de ernst van depressie te kunnen meten en te kunnen vergelijken. Het meest gebruikt is de **Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)**. In alle gevonden effectiviteitsstudies over DBS bij depressie wordt deze als uitkomstmaat gehanteerd, en die uitkomstmaat is daarom de leidende bij de beoordeling in deze literatuurstudie. De score wordt bepaald aan de hand van door de arts gestelde vragen aan de patiënt over de ernst van de symptomen.

Andere gebruikte uitkomstmaten in de geïncludeerde studies: De **Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)** is een door de observeerder te scoren schaal voor ernst van de depressie;

Global Assessment of Functioning (GAF) score is een maat waarmee het psychisch, sociaal en beroepsmatig functioneren van een persoon wordt aangeduid;

Clinical Global Impressions scale (CGI) is een door de observeerder te scoren schaal voor ernst van de psychische aandoening;

De **Self-rated Inventory for Depressive Symptomatology (IDSSR)** is een door de patiënt in te vullen vragenlijst om de ernst van de symptomen te bepalen;

De **Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAMA)** en de **Beck Anxiety Inventory (BAI)** zijn zelfgerapporteerde vragenlijsten om de ernst van de angststoornis of gerelateerde symptomen te bepalen;

De **Beck Depression Inventory (BDI)** is een zelfgerapporteerde vragenlijst voor het meten van de Ernst van de depressie.

Hoogst haalbare niveau van bewijskracht

Om vast te stellen of bij ernstige niet anders behandelbare depressie er voldoende effect te verwachten is van DBS, is methodologisch goed opgezet onderzoek nodig. Een gerandomiseerde gecontroleerde studie ten opzichte van andere behandelingen zoals ECT of een sham-operatie kan gezien de ernst van het ziektebeeld en de aard van de ingreep moeilijk gevegd worden. Daarnaast is de benodigde groepsgrootte om statistisch significante resultaten te verkrijgen een belemmering voor de uitvoering van de studie. Het CVZ is dan ook van mening dat goed methodologisch onderzoek van niveau B bij DBS, de hoogst haalbare bewijskracht is die geëist kan worden. Dat wil zeggen goed methodologisch

cohortonderzoek of patiënt-gecontroleerd onderzoek.

Resultaten search In totaal werden vier studies geïncludeerd. Het waren allen case series (niveau van bewijskracht C). Studies werden geëxcludeerd omdat het geen effectiviteitsstudie of omdat het een niet-systematische review betrof. De kenmerken en resultaten van de geïncludeerde studies zijn in Bijlage 4 weergegeven.

Kwaliteit van studies De kwaliteit van de studies is beperkt. De geïncludeerde studies zijn zeer klein van omvang. In totaal zijn maar 51 patiënten geïncludeerd in alle studies, waarbij er ook nog overlap lijkt te bestaan tussen de studies. De kwaliteit van de studies is matig tot goed. Bij case series bestaat er door het design een grote kans op bias. Het behandelde hersengebied verschilt in de studies als ook unilaterale of bilaterale toepassing van DBS. Daarnaast valt op te merken dat de patiëntengroepen in de studies heterogeen zijn, aangezien er refractaire patiënten van zowel uni- als bipolaire depressie zijn geïncludeerd. Er is een recente review³⁸, maar deze is niet systematisch en is daarom niet geïncludeerd.

Resultaten case series Bewernick et al⁴² en Malone et al⁴³ rapporteerden een respons (gedefinieerd als >50% verlaging van HDRS-28 score) na 12 maanden in respectievelijk 50% (n=10) en 54% (n=15) van de patiënten. In de andere twee studies waren er vergelijkbare resultaten na 6 maanden^{44,45}. Lozano et al⁴⁴ rapporteerden dat er na 12 maanden bij 35% van de patiënten sprake was van een remissie (< 7 HDRS). In de meeste studies was er sprake van een significante verbetering van scores als de MADRS, IDSSR en HAMA score.

Complicaties Malone et al⁴³ rapporteerden 25 ernstige bijwerkingen in 6 patiënten waarvan 4 waren gerelateerd aan de chirurgische ingreep bij DBS (occipitale pijn, gebroken draad). De meest voorkomende niet ernstige bijwerkingen waren een toename van depressieve klachten, suïcidale neigingen, slapeloosheid en hypomanie.

3.c.2. Standpunten en richtlijnen

Standpunten van kenniscentra De enige gevonden standpunten over de toepassing van DBS bij depressie zijn van twee Amerikaanse verzekeraars uit 2009. CIGNA en AETNA beschouwen DBS bij de indicatie OCS nog als experimenteel en onvoldoende effectief en vergoeden deze behandeling niet^{27,26}.

Richtlijnen

Er zijn geen richtlijnen gevonden met betrekking tot DBS bij depressie.

3.c.3. Lopende klinische studies

Er zijn negen lopende klinische studies waarin DBS bij depressie wordt onderzocht, waarvan vijf gerandomiseerde studies (n varieert tussen vijf en 30) waarvan vier cross-over studies. In één van deze studies wordt DBS met ECT vergeleken (n=5). Voor een overzicht van de studies zie bijlage 6.

3.c.4. Conclusie

Om vast te stellen of bij ernstige niet anders behandelbare depressie er voldoende effect te verwachten is van DBS, is methodologisch goed opgezet onderzoek nodig. Het ziekte beloop is onvoorspelbaar waardoor specifieke effecten bepalend kunnen zijn voor de uitkomsten van welke therapie ook. Derhalve is degelijk opgezet onderzoek nodig om een effect te kunnen bepalen.

Het gaat hier om de groep patiënten die niet op enig andere therapie voldoende gereageerd hebben. De last resort behandeling van bewezen waarde is de elektroconvulsieve therapie (ECT).

Er is nog maar zeer beperkt bewijs beschikbaar. De vier case series leveren aanwijzingen op dat DBS een effect kan hebben bij patiënten met therapieresistente depressie. Echter de aantallen zijn nog maar klein (n=51), en een methodologisch verantwoorde opzet met een relevante controlegroep ontbreekt vooralsnog.

Conclusie

Het CVZ acht de effectiviteit van DBS bij therapieresistente depressie op dit moment onvoldoende onderbouwd. De lopende gerandomiseerde studies kunnen in de toekomst misschien meer duidelijkheid geven.

4. Gilles de la Tourette

4.a. Medische achtergrond

Indicatie

Het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) is een neuro-psychiatrische aandoening. Mensen die aan dit syndroom lijden, hebben een onbedwingbare drang bepaalde bewegingen te maken of bepaalde geluiden of woorden te uiten (tics). Men spreekt echter pas van het Tourette syndroom als er minstens twee motorische en één vocale tic gedurende een jaar optreden. Deze tics kunnen wisselen over tijd, maar zijn nooit langer dan 3 maanden afwezig en zijn in principe ontstaan voor het 21e levensjaar³⁷. De exacte oorzaak van GTS is nog niet bekend, maar naast een grote erfelijke component zijn ook omgevingsfactoren van invloed, zoals prenatale complicaties, psychosociale stress en infectieziekten.

Prevalentie/ Incidentie

Recente cijfers betreffende de prevalentie en incidentie van GTS onder de Nederlandse bevolking zijn niet voorhanden. Oudere studies beschrijven een prevalentie van 1:2500 onder de inwoners⁴⁶. Ter indicatie, volgens de Stichting Gilles de la Tourette ligt het aantal patiënten met GTS in Nederland die een arts hebben bezocht, rond 16.000. In meer recent uitgevoerd internationaal onderzoek wordt de prevalentie rond 1% geschat⁴⁷.

Prognose

Mensen met GTS krijgen doorgaans meer prikkels uit hun omgeving mee dan andere mensen en verwerken dit door tics. Ontwikkeling van tics ontstaat doorgaans rond het 6-7e levensjaar, en zullen toenemen in aantal. Rond het 12e levensjaar nemen deze af in aantal en sterkte. Rond het 20e jaar stabiliseert het aantal en de frequentie van de tics zich en zal zo doorgaans in een golvend patroon de rest van het leven aanwezig blijven. Een stabiele leefomgeving kan zorgen voor een vermindering van deze tics³⁷. GTS komt vaak voor in combinatie met (een aantal) andere aandoeningen, waarvan Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) 60%, Obsessief-compulsieve stoornis (OCS) (40%) en Pervasive Developmental Disorder not otherwise specified (PDD-NOS) de meest voorkomende zijn⁴⁸.

Klachten

Patiënten met GTS uiten gedurende de dag meerdere tics. Een tic is een plotselinge en vaak korte, herhalende, stereotype beweging of vocale uiting. Voorbeelden van motorische of bewegingstics zijn extreem knipperen met ogen, schouders of neus optrekken. Voorbeelden van geluidstics zijn snuiven, grommen, kuchen en keelschrapen. Sommige tics kunnen

complexer zijn, zoals het maken van sprongetjes of trekken van grimassen^{37,48}.

Ook kunnen er cognitieve tics zijn. Dit zijn vaak doelloze gedachten, of beelden die zich opdringen. Voorbeelden hiervan zijn het bedenken van woorden die met een bepaalde letter beginnen en het voortdurend maken van optelsommetjes die een bepaalde uitkomst moeten hebben.

Een klassiek beeld is dat tics zich bij kinderen ontwikkelen, na een tijd weer verdwijnen en dan worden opgevolgd door andere vaak meer complexe tics. Bij volwassenen lijkt het aantal en frequentie van de tics stabiel. Behandeling is nodig als de tics normaal functioneren, of de ontwikkeling van een kind in de weg staan^{37,48}.

4.b. Behandelingsmogelijkheden

4.b.1. Standaard behandeling

In Nederland zijn er geen richtlijnen voor de behandeling van GTS. Algemeen kan wel worden gesteld dat behandeling voornamelijk is gericht op het verminderen van symptomen door gedragstherapie en/of medicamenteuze therapie. Bij gedragstherapie worden twee methodes gebruikt. Bij exposure en responspreventie wordt de patiënt geleerd langer de tics te onderdrukken bij blootstelling aan de stressvolle situatie. Bij habitatreversal wordt er een tegenbeweging aangeleerd die onverenigbaar is met de tic, waardoor de tics langzaam zullen verdwijnen. Doel van gedragstherapie is het (tijdelijk) onderdrukken van tics⁴⁹.

Medicamenteuze behandeling bestaat uit antipsychotica zoals haloperidol, pimozide of risperidon, of psychostimulantia zoals clonidine. Deze hebben als doel angst te verminderen en het verminderen van prikkels uit de omgeving. Tevens kan Botox worden gebruikt om prikkeloverdracht van zenuw naar spier te verhinderen en daarmee hele specifieke motorische tics te onderdrukken⁴⁶.

4.b.2. Deep Brain Stimulation

Ook bij de indicatie (therapieresistente) GTS lijken er verschillende doelgebieden in de hersenen in aanmerking te komen voor stimulatie met elektrodes.

Bij patiënten die lijden aan GTS lijkt er een disfunctie te zijn in het cortico-striato-thalamo-corticale circuit. Tot zover zijn er in gepubliceerde studies 5 doelgebieden in 3 structuren in dit circuit gebruikt: mediale deel gebied van de thalamus (kruising van centromediane nucleus, substantia periventricularis en nucleus ventrooralis internus; centromediane nucleus,

parafasciculare nucleus), Globus Pallidus internus (GPi) (posteroventerolaterale en anteromediale deel) en de voorste been van de capsula interna/ nucleus accumbens⁵⁰.

Toepassing DBS Buitenland

Er zijn geen cijfers gepubliceerd over het totaal aantal behandelde patiënten met DBS bij therapieresistente GTS. De tendens lijkt voornamelijk dat DBS wordt toegepast in experimentele setting. In publicaties wordt tot op heden behandeling bij 44 patiënten beschreven^{50,51,52,53}. Wel is er een Nederlands-Vlaamse multidisciplinaire Werkgroep voor de neurochirurgische behandeling van GTS opgericht met als doel (patiënt) selectiecriteria, methodologie en analyse verder uit te werken en te standaardiseren. Voornamelijk is dit gericht ten behoeve van klinische studies⁵⁴.

Toepassing DBS Nederland

In Nederland wordt DBS bij GTS voornamelijk nog in experimentele setting toegepast bij patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op conventionele behandelingen en ernstig worden belemmerd in hun dagelijks functioneren. In overleg met en gesteund vanuit de Nederlandse Vereniging voor Functionele Neurochirurgie bij Bewegingsstoornissen (NVFNB), zijn enkele GTS patiënten geopereerd die niet in een studie zijn opgenomen. Omwille van de hoge lijdensdruk werd chirurgische therapie bij deze patiënten noodzakelijk geacht.

4.c. Effectiviteit Deep Brain Stimulation

4.c.1. Effectiviteit en complicaties

Relevante uitkomstmaten

Vanwege het kleine aantal beschikbare studies is besloten alle uitkomstmaten gebruikt in de literatuur ook te includeren in het systematische overzicht. Een aantal van deze uitkomstmaten hangt samen met het meten van effecten van comorbide aandoeningen, die zoals eerder beschreven, vaak voorkomen in deze patiëntengroep.

De belangrijkste uitkomstmaten hangen samen met het meten van de ernst en hoeveelheid van tics bij patiënten. Hierbij worden in de literatuur veelal twee uitkomstmaten gebruikt: **Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)** en overige videotape gebaseerde ratings, waaronder de **Modified Rush Video-based Rating Scale (mRVRS)**. Bij de videotape based rating wordt het gedrag van een patiënt vastgelegd op video, waarna aantal tics per tijdseenheid wordt geteld. Bij de YGTSS worden naast het aantal ook de ernst intensiteit en complexiteit van de tics meegenomen⁵⁵.

Om de uitkomsten gemeten met deze verschillende 'rating scales' in de studies onderling beter vergelijkbaar te maken, is gekozen om alleen de verandering, uitgedrukt in percentage

afname te gebruiken.

Uitkomstmaten die niet specifiek samenhangen met Tourette, maar wel gebruikt worden voor het bepalen van een effect van DBS behandeling op comorbide aandoeningen en algemene kwaliteit van leven zijn:

Visual Analogue Scale (VAS) is een subjectieve test die een indicatie geeft van sociaal functioneren;

State Trait Anxiety Inventory (STAI) is een subjectieve test om angst te meten in volwassenen;

SF-36 is een meetinstrument om de kwaliteit van leven te bepalen.

Verder worden in studies resultaten en veranderingen in comorbide aandoeningen subjectief beschreven zonder onderbouwing met data.

***Hoogst haalbare
niveau van
bewijskracht***

Om vast te stellen of DBS bij therapieresistente GTS voldoende effect heeft, is methodologisch goed opgezet onderzoek nodig. Blinding van behandelaars is gezien de complexiteit van de operatieve ingreep niet haalbaar. Daarbij is een sham-operatie als controle op een chirurgische ingreep niet ethisch gezien de ingrijpende aard van de behandeling. Studies van niveau A2 worden dan ook niet haalbaar geacht.

Wel is randomisatie van de stimulatie (wel/niet stimuleren) alsmede blinding van behandelaars en patiënten mogelijk door middel van een cross-over design. Ook is blinding van de diagnosestelling en afnemen van de vragenlijsten mogelijk. Het CVZ acht het hoogst haalbare niveau van bewijskracht hiermee van niveau B.

Resultaten search

De literatuursearch leverde 10 relevante abstracts op (zie bijlage 2). Eén studie werd naderhand via de 'related articles' functie toegevoegd. In totaal werden 6 studies geëxcludeerd wegens dubbele publicatie van data en geringe groepsgrootte (case studies).

De geïncludeerde studies bevatten twee cross-over studies, beide met een ongeblindeerde follow-up (niveau B/C)^{56,57}, twee case series^{58,59} (niveau C) en 1 prospective cohort studie (niveau C)⁶⁰. Deze laatste studie is een follow-up van één van de case series.

De kenmerken en resultaten van de studies zijn weergegeven in bijlage 5.

***Kwaliteit van
studies***

Voor het bepalen van de effectiviteit is de kwaliteit van de studies beperkt te noemen. Het aantal en de omvang van de gepubliceerde studies is erg klein. In de geïncludeerde studies zijn slechts resultaten van 29 patiënten gepresenteerd.

Vooral de twee studies die een vorm van cross-over design bevatten waren bijzonder klein van omvang (3-5 patiënten)^{57,56}.

Het is dan niet mogelijk om de interventie statistisch te vergelijken met sham-stimulatie en daarmee non-specifieke en placebo effecten uit te sluiten. Bovendien waren zowel de randomisatiecyclus en de ongeblindeerde follow-up periode bij één van de studies erg kort⁵⁷.

Er is slechts één case serie gepubliceerd van redelijke omvang. Echter, bij case series is er een verhoogde kans op bias door de afwezigheid van een controlegroep.

Daarnaast verschillen ook bij deze indicatie de gebruikte doelgebieden voor behandeling in de hersenen tussen de studies.

Beschrijving resultaten

In de hier geïncludeerde studies zijn resultaten van DBS behandelingen bij in totaal 29 patiënten beschreven. Bij 21 patiënten was een statistische verbetering gerapporteerd in tic scores, vergeleken bij de preoperatieve toestand. Bij een follow-up tussen de 3 maand en 5 jaar werden reducties tussen de 24 en 95% vermeld.

In de grootste case series uitgevoerd door Servello et al⁵⁸ wordt een verbetering bij 15 van de 18 patiënten vermeld, waarvan een progressieve verbetering bij 6 patiënten. Van deze 6 patiënten hadden 3 na DBS behandeling geen medicatie meer nodig. Bij 3 van de 18 patiënten was er onvoldoende effect.

De maximale follow-up periode was hier 18 maanden. De auteurs merken wel op dat er een grote spreiding in resultaten onder de patiënten is.

Reductie van tics lijkt voornamelijk bij bilaterale stimulatie⁵⁷ op te treden en is ook locatieafhankelijk⁵⁶. Ook wordt er melding gemaakt dat de reductie in tics met het verloop van de tijd toe lijkt te nemen^{59,60}.

In meer dan 50% van de patiënten was er sprake van comorbide aandoeningen als OCS, zelfmutilatie, depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen. In alle studies wordt melding gemaakt van verbetering in symptomen van deze aandoeningen, hoewel dit niet altijd goed onderbouwd wordt met data. Ook wordt melding gemaakt van verbetering van sociaal functioneren en vermindering van angst^{60,57}.

Complicaties

Servello et al⁵⁸ melden bij twee patiënten bijwerkingen als gevolg van de chirurgische ingreep. Bij één patiënt⁵⁷ veroorzaakte DBS een acute levensbedreigende psychose. Na de behandeling en na verandering van stimulatie-instellingen (unilateraal naar bilateraal) verdwenen deze weer.

Van de gerapporteerde bijwerkingen geassocieerd met stimulatie-instellingen die werden genoemd zijn: sedatief

effect, verandering in seksueel gedrag, buikklachten, vermoeidheid, wazig zicht^{59,60,58,57}.

Porta et al⁶⁰ melden dat de helft van de patiënten in het cohort (15) intensieve follow-up nodig hadden om de stimulator settings optimaal te krijgen: voldoende voor therapeutisch effect, waarbij bijwerkingen op een acceptabel niveau bleven. In een recent artikel door Servello et al⁶¹ wordt op basis van een grote retrospectieve analyse van 272 behandelde patiënten, een hogere incidentie van infectie (18%) opgemerkt bij Gilles de la Tourette, vergeleken met andere indicaties (3,7%). Compulsies bij deze patiënten als herhaaldelijk de chirurgische littekens en de onderhuidse kabels aanraken worden als mogelijke oorzaak genoemd.

4.c.2. Standpunten en richtlijnen

Standpunten van kenniscentra

De Amerikaanse verzekeraars CIGNA en AETNA beschouwen DBS bij de indicatie therapieresistente Gilles de la Tourette nog als experimenteel en onvoldoende effectief en vergoeden deze behandeling niet^{27 26}.

Richtlijnen

Er zijn geen (officiële) Nederlandse richtlijnen gevonden met betrekking tot de behandeling Deep Brain Stimulation bij de indicatie Gilles de la Tourette.

Wel zijn er richtlijnen beschreven in de eerder genoemde multidisciplinaire Nederlands-Vlaamse Tourette Chirurgie Studie Groep voor DBS bij de indicatie GTS. Vooralnog zijn deze richtlijnen gericht ten behoeve van het uniform uitvoeren van klinische studies⁶².

4.c.3. Lopende klinische studies

Momenteel is er één lopende studie met een dubbel blind gerandomiseerde opzet van de stimulatie, waarin DBS bij 14 patiënten met Gilles de la Tourette wordt onderzocht. Details van deze studie staan vermeld in Bijlage 6.

Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC) maakt melding dat onlangs een studie is voltooid naar de effecten van thalamische DBS (kruising centromediane nucleus-substantia periventricularis en de Voi kern) in patienten met refractair GTS. Het protocol hiertoe is opgesteld door de Nederlands-Vlaamse Tourette Chirurgie Studie Groep en heeft een cross-over design van drie maanden, waarbij twee groepen patiënten worden vergeleken. De resultaten zullen binnenkort ter publicatie worden aangeboden.

4.c.4. Conclusie

Gilles de la Tourette is een neuropsychiatrische aandoening die gepaard gaat met tics. In ernstige gevallen kunnen deze

tics dagelijkse functioneren belemmeren en invaliderend werken. Een kleine groep patiënten met ernstig invaliderende symptomen reageert niet of niet voldoende op conventionele therapieën. In deze groep patiënten wordt onderzoek gedaan naar de mogelijke therapeutische effecten van DBS behandeling.

Om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van DBS bij deze groepen patiënten is onderzoek van methodologisch kwalitatief goede opzet nodig. Het syndroom van Gilles de la Tourette kent een hoge comorbiditeit met andere aandoeningen. Deze aandoeningen kunnen ook invloed hebben op de algemene kwaliteit van leven. Tevens is er de mogelijkheid dat deze bepalend zijn voor de uitkomsten en effecten van behandeling en daarmee de resultaten beïnvloeden. Daarnaast waren er geen gestandaardiseerde inclusiecriteria en dus geen uniforme patiëntenpopulatie in de studies. Om te voorkomen dat hierdoor non-specifieke effecten bepalend zijn voor de uitkomst van DBS behandeling, is dubbel blind gerandomiseerd cross-over of patiënt-gecontroleerd onderzoek van voldoende omvang nodig om conclusies te kunnen trekken over de specifieke effectiviteit.

De tot zover gepubliceerde studies in de literatuur zijn bijzonder klein in aantal en omvang. Bijna een kwart van de gepubliceerde effecten van DBS bij patiënten met Tourette zijn beschreven in case studies⁵⁰. Er zijn nog maar enkele case series en slechts twee kleine dubbel geblindeerde cross-over studies gepubliceerd.

De case series leveren aanwijzingen op dat behandeling met DBS bij patiënten met therapieresistente Tourette effect kan hebben. Ondanks een goede opzet en een lange follow-up termijn⁵⁶ waren bij beide cross-over studies de groepen dermate klein dat er geen conclusies kunnen worden getrokken over specifieke effectiviteit vergeleken met sham stimulatie.

Conclusie

Het CVZ acht de effectiviteit van DBS bij therapieresistente Gilles de la Tourette op basis van de huidige beschikbare literatuur nog onvoldoende onderbouwd.

5. Inhoudelijke consultatie

Voor inhoudelijke consultatie zijn experts op het gebied van neurologie, psychiatrie, en neurochirurgie benaderd. Voor het selecteren van geschikte experts heeft het CVZ de volgende wetenschappelijke verenigingen benaderd: Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), Vereniging voor Neuromodulatie Nederland (VvNN), Nederlandse Vereniging van Neurochirurgen (NVvN), Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) en de Vlaamse Vereniging voor Psychiatrie (VVP). Hun voorstel van te raadplegen deskundigen is opgevolgd. Verder heeft het CVZ ook een HTA deskundige benaderd ter consultatie.

In totaal hebben drie inhoudelijk deskundigen het rapport bekeken, waaronder twee psychiaters, een neurochirurg en een HTA deskundige. Helaas bleek geen van de beoogde deskundige neurologen in de gelegenheid het rapport van commentaar te voorzien. De commentaren van de bovengenoemde deskundigen zijn in het rapport verwerkt. Aanvullende opmerkingen staan onder vermeld.

Vanuit de psychiatrie worden er zorgen geuit dat er voor de therapieresistente OCS patiënt op dit moment in de praktijk geen enkele neurochirurgische behandeling beschikbaar is en dat de behandeling van deze patiëntengroep zich daarmee in een vacuüm bevindt. Om oplossingen hiervoor te vinden zijn een aantal aanbevelingen geformuleerd, die echter buiten het doel van dit rapport vallen. Samengevat zijn deze aanbevelingen gericht op het stimuleren van multicenter gecoördineerd onderzoek naar verschillende behandelalternatieven en verder stimuleren van onderzoek naar de effecten van DBS bij OCS.

Tevens is door de deskundigen nog een additionele studie aangedragen. Deze studie bevatte deels eerder gepubliceerde resultaten, aangevuld met nieuwe data. De resultaten hiervan zijn verwerkt in het dossier.

De bovenstaande commentaren zijn door het CVZ betrokken bij de beoordeling om tot een zorgvuldige weging te komen van het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk

Op basis van de literatuursearch betreffende de effectiviteit van Deep Brain Stimulation bij therapieresistente obsessief-compulsieve stoornis, depressie en Gilles de la Tourette, en de aanvullende commentaren van inhoudelijk deskundigen concludeert het CVZ dat Deep Brain Stimulation bij deze indicaties niet voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

Literatuurlijst

- ¹ Balkom AJLM van, Dyck R van, Schoemaker C. Wat zijn angststoornissen en wat zijn de gevolgen? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, 2005 Geraadpleegd in April 2010 via <http://www.nationaalkompas.nl>.
- ² Schoemaker C, Balkom AJLM van, Gool CH van, et al. Hoe vaak komen angststoornissen voor? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, 2010 Geraadpleegd in April 2010 via <http://www.nationaalkompas.nl>.
- ³ Jenike MA. Clinical practice. Obsessive-compulsive disorder. N Engl J Med 2004; 350: 259-65.
- ⁴ Maj M, et al., (eds). Obsessive-Compulsive Disorder. 2nd ed. Chichester: Wiley, 2002.
- ⁵ Ravelli A, Bijl RV, Zessen G van. Comorbiditeit van psychiatrische stoornissen in de Nederlandse bevolking: resultaten van de Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). Tijdschr Psychiatrie 1998;40:531-44.
- ⁶ College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch kompas. Diemen, 2010.
- ⁷ Griez E, Honing A, Os J van, et al. Beknopte Psychiatrie. 4e dr. Assen: van Gorkum, 2003.
- ⁸ Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ. Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen (eerste revisie). 2010. Geraadpleegd in April 2010 via <http://www.ggzrichtlijnen.nl>.
- ⁹ Denys D and Geus F de, (eds) . Handboek obsessieve-compulsieve stoornissen. Utrecht: De Tijdstroom, 2007.
- ¹⁰ Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN. Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. Neuropsychopharmacology 2010;35:317-36.
- ¹¹ O'Sullivan G and Marks IM. Long-term outcome of phobic and obsessive-compulsive disorders after exposure: a review. In: Noyes R, et al., (eds). Handbook of anxiety. Amsterdam: Elsevier, 1990: 87-108.
- ¹² Kasvikis Y, Marks IM. Clomipramine, self-exposure, and therapist-accompanied exposure in obsessive-compulsive ritualizers: two-year follow-up. J Anxiety Disord 1988;2:291-8.
- ¹³ Visser S, Hoekstra RJ, Emmelkamp PMG. Follow-up study on behavioural treatment of obsessive compulsive disorders. In: Ehlers A, et al., (eds). Perspectives and promises of clinical psychology. New York: Plenum, 1992: 157-70.
- ¹⁴ Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:400-12.
- ¹⁵ Lakhan S, Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. BMC Research Notes 2010;3:60.

-
- ¹⁶ Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008;359:2121-34.
- ¹⁷ Huff W, Lenartz D, Schormann M, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:137-43.
- ¹⁸ Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:510-6.
- ¹⁹ Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003;52:1263-72.
- ²⁰ Le JF, Verin M, N'diaye K, et al. Decrease of prefrontal metabolism after subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 2010;68:1016-22.
- ²¹ Denys D, Mantione M, Figeet M, et al. Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens for Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1061-8.
- ²² Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, et al. Deep Brain Stimulation for Intractable Obsessive Compulsive Disorder: Pilot Study Using a Blinded, Staggered-Onset Design. *Biol Psychiatry* 2010;67:535-42.
- ²³ Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2384-93.
- ²⁴ Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, et al. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:275-82.
- ²⁵ FDA. Reclaim™ Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder (OCD) Therapy - H050003. 2009. Geraadpleegd in April 2010 via <http://www.fda.gov>.
- ²⁶ AETNA. Deep Brain Stimulation. 2009. Geraadpleegd in April 2010 via <http://www.aetna.com>.
- ²⁷ CIGNA. Deep Brain Stimulation. 2009. Geraadpleegd in April 2010 via <http://www.cigna.com>.
- ²⁸ NICE. Deep brain stimulation for OCD. 2009. Geraadpleegd in April 2010 via <http://guidance.nice.org.uk>.
- ²⁹ Okun MS, Mann G, Foote KD, et al. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:310-4.
- ³⁰ Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling GGZ. Richtlijnherziening van de Multidisciplinaire richtlijn Depressie (eerste revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Utrecht, 2010.
- ³¹ Schoemaker C, Poos MJJC, Spijker J, et al. Hoe vaak komt depressie voor? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas . Bilthoven: RIVM, 2010 Geraadpleegd in April 2010 via <http://www.nationaalkompas.nl>.

-
- ³² Graaf R de, Have M ten, Dorsselaer S van. De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking. NEMESIS-2: Opzet en eerste resultaten. Utrecht: Trimbos Instituut, 2010.
- ³³ Land H van, Schoemaker C, Ruiter C de, (red.). Trimbos zakboek psychische stoornissen. 2e, herz. en uitgebreide dr. Utrecht: De Tijdstroom, 2008
- ³⁴ Trimbos Instituut. Verloop van depressie. Utrecht, 2009. Geraadpleegd in Apr. 2010 via <http://www.trimbos.nl>.
- ³⁵ Spijker J. Chronic depression. Determinants and consequences of major depression in the general population. Utrecht, 2002. [Dissertation]
- ³⁶ van Weel-Baumgarten EM, Schers HJ, van den Bosch WJ, et al. Long-term follow-up of depression among patients in the community and in family practice settings. A systematic review. *J Fam Pract* 2000;49:1113-20.
- ³⁷ American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Arlington, 2000.
- ³⁸ Andrade P, Noblesse LH, Temel Y, et al. Neurostimulatory and ablative treatment options in major depressive disorder: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;152:565-77.
- ³⁹ Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999;156:675-82.
- ⁴⁰ Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003;65:193-207.
- ⁴¹ Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, et al. Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage* 2004;22:409-18.
- ⁴² Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:110-6.
- ⁴³ Malone DAJ, Dougherty DD, Rezai AR, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:267-75.
- ⁴⁴ Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008;64:461-7.
- ⁴⁵ Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45:651-60.
- ⁴⁶ Wetering BJM van de, Cath DC, Buitelaar JK. Klinische presentatie, epidemiologie en comorbiditeit. In: Buitelaar JK and Wetering BJM van de, (eds). *Syndroom van Gilles de la Tourette, een leidraad voor diagnostiek en behandeling*. Assen: Van Gorcum, 1996: 6-13.
- ⁴⁷ Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: The epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res* 2008;65:461-72.

-
- ⁴⁸ First MB, Tasman A. Clinical guide to the diagnosis and treatment of mental disorders. Chichester: John Wiley & Sons 2006
- ⁴⁹ Hengeveld MW, Van Balkom AJLM. Leerboek Psychiatrie. Utrecht: De Tijdstroom 2005
- ⁵⁰ Neuner I, Podoll K, Janouschek H, et al. From psychosurgery to neuromodulation: deep brain stimulation for intractable Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:366-76.
- ⁵¹ Burdick A, Foote KD, Goodman W, et al. Lack of benefit of accumbens/capsular deep brain stimulation in a patient with both tics and obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* 2010;aheadofprint:1-10.
- ⁵² Martinez-Torres I, Hariz MI, Zrinzo L, et al. Improvement of tics after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 2009;72:1787-9.
- ⁵³ Neuner I, Podoll K, Lenartz D, et al. Deep brain stimulation in the nucleus accumbens for intractable Tourette's syndrome: follow-up report of 36 months. *Biol Psychiatry* 2009;65:e5-e6.
- ⁵⁴ Visser-Vandewalle V, Ackermans L, van der Linden C, et al. Deep brain stimulation in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurosurgery* 2006;58:E590.
- ⁵⁵ Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:566-73.
- ⁵⁶ Welter ML, Mallet L, Houeto JL, et al. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol* 2008;65:952-7.
- ⁵⁷ Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, et al. Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg* 2007;107:1004-14.
- ⁵⁸ Servello D, Porta M, Sassi M, et al. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:136-42.
- ⁵⁹ Visser-Vandewalle V, Temel Y, Boon P, et al. Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. *J Neurosurg* 2003;99:1094-100.
- ⁶⁰ Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, et al. Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: two-year outcome. *Neurology* 2009;73:1375-80.
- ⁶¹ Servello D, Sassi M, Gaeta M, et al. Tourette syndrome (TS) bears a higher rate of inflammatory complications at the implanted hardware in deep brain stimulation (DBS). *Acta Neurochir (Wien)* 2010;
- ⁶² Visser-Vandewalle V, Ackermans L, van der Linden C, et al. Deep brain stimulation in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurosurgery* 2006;58:E590.

Bijlage 1: Doorzochte databases en websites van organisaties

Database	URL
Medline via Pubmed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?holding=inlcvzlib
Embase Drugs and Pharmacology	http://web5s.silverplatter.com/webspirs/start.ws
Cochrane library	http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0
DARE	http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm#DARE
TRIP-database	http://www.tripdatabase.com
INAHTA	http://www.inahta.org/
Instantie	
AETNA	http://www.aetna.com/cpb/cpb_alpha.html
CBO	http://www.cbo.nl/home_html
Centers for Medicare and Medicaid Services	http://www.cms.hhs.gov/center/coverage.asp
CIGNA	http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/index.html
DIMDI	http://www.dimdi.de/dynamic/de/hta/db/index.htm
FDA	http://www.fda.gov/
G-BA	http://www.g-ba.de/informationen/
Gezondheidsraad	http://www.gr.nl/index.php
IQWiG	http://www.iqwig.de/
National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
NICE	http://www.nice.org.uk/
OHTAC	http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/mas_mn.html
Regence Group	http://www.regence.com/trgmedpol/medicine/index.html
Lopende klinische studies	
Clinical trials	http://clinicaltrials.gov/ct/gui/c/w2b?JServSessionIdcs_current=a5j9yzk86e

Bijlage 2: Literatuursearch effectiviteit

Deep Brain Stimulation bij therapieresistente obsessieve compulsieve stoornis, depressie en Gilles de la Tourette

- **Searchdatum:** 24 - 02 -2010
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed) en Cochrane Library
- **Zoektermen:**
 - **Medline:**
 - deep brain stimulation OR DBS) AND ((obsessive compulsive AND (disorder OR disorders)) OR "Depressive Disorder/therapy"[Mesh] OR depression[Mesh] OR Tourette)
 - (deep brain stimulation OR DBS) AND Depression AND (in process[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb])
 - **EMBASE:**
 - **Cochrane Library:**
- **Limieten:**

<p>Aanvullende literatuursearch effectiviteit Deep Brain Stimulation bij therapieresistente obsessieve compulsieve stoornis, depressie en Gilles de la Tourette</p> <ul style="list-style-type: none"> • Searchdatum: 24 - 02 -2010 • Databases/websites: Medline (Pubmed) en Cochrane Library • Zoektermen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Medline: ((subthalamic OR accumbens OR BA25 OR BA24A OR cingulate OR caudate OR ventral OR thalamus OR globus pallidus OR internal capsule) AND ((OCD OR obsessive compulsive disorder) OR Tourette OR depressive disorder/therapy) AND stimulation) ○ EMBASE: ○ Cochrane Library: • Limieten: 2003, RCT's
--

Referentie	Geinclud	Reden van exclusie
Systematische reviews		
1. Andrade P, Noblesse LH, Temel Y, et al. Neurostimulatory and ablative treatment options in major depressive disorder: a systematic review. Acta Neurochir (Wien) 2010; (aheadofprint): Jan 26.		Niet-systematische review
Klinische studies/RCT's		
1. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 2010; 67(2): 110-6.	x	
2. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. N Engl J Med. 2008 Nov 13;359(20):2121-34. Erratum in: N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):1027. Comment in: N Engl J Med. 2009 Feb 26;360(9):931; author reply 932. N Engl J Med. 2009 Feb 26;360(9):931-2; author reply 932.	x	
3. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. N Engl J Med 2008; 359(20): 2121-34.	x	
4. Welter ML, Mallet L, Houeto JL, et al. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. Arch Neurol 2008; 65(7): 952-7.	x	
5. Okun MS, Mann G, Foote KD, et al. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78(3): 310-4.		Geen uitkomstmaten gericht op effectiviteit
6. Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, et al. Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. J Neurosurg 2007; 107(5): 1004-14.	x	
7. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive	x	

disorder. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2006; 31(11): 2384-93.		
8. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. <i>Biol Psychiatry</i> 2005; 57(5): 510-6.	x	
9. Houeto JL, Karachi C, Mallet L, et al. Tourette's syndrome and deep brain stimulation. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2005; 76(7): 992-5.		Case studie
Vergelijkende/ overige studies		
1. Burdick A, Foote KD, Goodman W, et al. Lack of benefit of accumbens/capsular deep brain stimulation in a patient with both tics and obsessive-compulsive disorder. <i>Neurocase</i> 2010; aheadofprint(Febr. 22): 1-10.		Case studie
2. Huff W, Lenartz D, Schormann M, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. <i>Clin Neurol Neurosurg</i> 2010; 112(2): 137-43.	X	
3. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, et al. Deep Brain Stimulation for Intractable Obsessive Compulsive Disorder: Pilot Study Using a Blinded, Staggered-Onset Design. <i>Biol Psychiatry</i> 2010; (aheadofprint): Jan, 28.	X	
4. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DAJ, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. <i>Mol Psychiatry</i> 2010; 15(1): 64-79.	X	
5. Hamani C, Mayberg H, Snyder B, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus for depression: anatomical location of active contacts in clinical responders and a suggested guideline for targeting. <i>J Neurosurg</i> 2009; 111(6): 1209-15.		Doel is niet bepalen effectiviteit
6. Jimenez-Ponce F, Velasco-Campos F, Castro-Farfan G, et al. Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. <i>Neurosurgery</i> 2009; 65(6 Suppl): 203-9.		Case Studie
7. Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, et al. Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: two-year outcome. <i>Neurology</i> 2009; 73(17): 1375-80.	X	
8. Martinez-Torres I, Hariz MI, Zrinzo L, et al. Improvement of tics after subthalamic nucleus deep brain stimulation. <i>Neurology</i> 2009; 72(20): 1787-9.		Case studie
9. Neuner J, Podoll K, Lenartz D, et al. Deep brain stimulation in the nucleus accumbens for intractable Tourette's syndrome: follow-up report of 36 months. <i>Biol Psychiatry</i> 2009; 65(4): e5-e6.		Case studie
10. Malone DAJ, Dougherty DD, Rezaei AR, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. <i>Biol Psychiatry</i> 2009; 65(4): 267-75.	X	
11. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. <i>Biol Psychiatry</i> 2008; 64(6): 461-7.	X	
12. Dehning S, Mehrkens JH, Muller N, et al. Therapy-refractory Tourette syndrome: beneficial outcome with globus pallidus internus deep brain stimulation. <i>Mov Disord</i> 2008; 23(9): 1300-2.		Case studie
13. McNeely HE, Mayberg HS, Lozano AM, et al. Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: preliminary results over 12 months. <i>J Nerv Ment Dis</i> 2008; 196(5): 405-10.		Doel is niet bepalen effectiviteit
14. Servello D, Porta M, Sassi M, et al. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2008; 79(2): 136-42.	X	
15. Shahed J, Poysky J, Kenney C, et al. GPi deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities. <i>Neurology</i> 2007; 68(2): 159-60.		Case studie
16. Visser-Vandewalle V, Temel Y, Boon P, et al. Chronic bilateral thalamic stimulation : a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. <i>J Neurosurg</i> 2003; 99: 1094-1100.	X	
17. Diederich NJ, Kalteis K, Stamenkovic M, et al. Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report. <i>Mov Disord</i> 2005; 20(11): 1496-9.		Case studie
18. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for	X	

treatment-resistant depression. <i>Neuron</i> 2005; 45(5): 651-60.		
19. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. <i>J Neurosurg</i> 2004; 101(4): 682-6.		Case studie
20. Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, et al. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2003; 107(4): 275-82.	X	
21. Cosyns P, Gabriels L, Nuttin B. Deep brain stimulation in treatment refractory obsessive compulsive disorder. <i>Verh K Acad Geneesk Belg</i> 2003; 65(6): 385-99.		Zelfde patiënten als art.nr 20
Overige bronnen		
1. AETNA. Deep Brain Stimulation. 2009. Geraadpleegd in Feb. 2010	X	
2. CIGNA. Deep Brain Stimulation. 2009. Geraadpleegd in Feb. 2010	X	

Deep Brain Stimulation bij therapieresistente obsessieve compulsieve stoornis, depressie en Gilles de la Tourette

- **Searchdatum:** 18 - 11 -2010
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed) en Cochrane Library
- **Zoektermen:**
 - **Medline:**
 - deep brain stimulation OR DBS) AND ((obsessive compulsive AND (disorder OR disorders)) OR "Depressive Disorder/therapy"[Mesh] OR depression[Mesh] OR Tourette)
 - (deep brain stimulation OR DBS) AND Depression AND (in process[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb])
 - Opmerking: op Tourette en OCD is in de eerste search al free-text naar de nog niet geïndexeerde artikelen gezocht, bij depressie is dat niet mogelijk (omdat depressie een bijwerking van DBS kan zijn). Vandaar een aparte search free text.
 - **EMBASE:**
 - **Cochrane Library:**
- **Limieten:**

Aanvullende literatuursearch effectiviteit
Deep Brain Stimulation bij therapieresistente obsessieve compulsieve stoornis, depressie en Gilles de la Tourette
<ul style="list-style-type: none"> • Searchdatum: 18 - 11 -2010 • Databases/websites: Medline (Pubmed) en Cochrane Library • Zoektermen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Medline: ((subthalamic OR accumbens OR BA25 OR BA24A OR cingulate OR caudate OR ventral OR thalamus OR globus pallidus OR internal capsule) AND ((OCD OR obsessive compulsive disorder) OR Tourette OR depressive disorder/therapy) AND stimulation) ○ EMBASE: ○ Cochrane Library: • Limieten: 2003, RCT's

Referentie	Geinclud	Reden van exclusie
Systematische reviews		
1. Lakhan S, Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. <i>BMC Research Notes</i> 2010;3:60.	X	
Klinische studies/RCT's		
1. Denys D, Mantione M, Figeo M, et al. Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens for Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2010;67:1061-8.	X	
2. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. <i>Biol Psychiatry</i> 2010;67:535-42.		Reeds geinclud

<i>Vergelijkende/ overige studies</i>		
1. Le Jeune F, Verin M, N'diaye K, et al. Decrease of prefrontal metabolism after subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study. <i>Biol Psychiatry</i> 2010;68:1016-22.		
2. Servello D, Sassi M, Gaeta M, et al. Tourette syndrome (TS) bears a higher rate of inflammatory complications at the implanted hardware in deep brain stimulation (DBS). <i>Acta Neurochir (Wien)</i> 2010;	X	
3. Ackermans L, Duits A, Temel Y, et al. Long-term outcome of thalamic deep brain stimulation in two patients with Tourette syndrome. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2010;81:1068-72.		Case study
4. Haq IU, Foote KD, Goodman WG, et al. Smile and laughter induction and intraoperative predictors of response to deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. <i>Neuroimage</i> 2010;		Ander doel: identificeren neveneffecten
5. Haq IU, Foote KD, Goodman WK, et al. A case of mania following deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder. <i>Stereotact Funct Neurosurg</i> 2010;88:322-8.		Case study

Bijlage 3: Overzicht kenmerken studies OCS

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Relevante resultaten	Commentaar	Level of evidence
Lakhan 2010 ¹⁵	Systematische review Literatuur tot mei 2009 geïnccludeerd:	Totaal N=110, waarvan 42 patiënten met OCD en 1 patiënt met OCS en therapie-resistente depressie Follow-up 3-39 maanden	DBS. Geen selectie op studie-design.	OCS. Geen selectie op inclusie criteria.	Alleen opsomming van bevonden resultaten DBS op psychiatrische symptomen. Niet mogelijk om data te poolen door grote diversiteit aan uitkomstmaten. Samenvattend rapporteren de geïnccludeerde studies verbetering in 60-100% en recovery in 25-100% van de patiënten. Deze resultaten zijn afkomstig van stimulatie van verschillende doelgebieden, na verschillende follow-up duur . Daarnaast worden verschillende definities gehanteerd van verbetering en recovery tussen studies.	Ook inclusie case studies, hierdoor mogelijk bias in effect. DBS wordt als veelbelovende nieuwe behandeling gezien, die nog in onderzoeksfase verkeert. Door kleine omvang studies niet mogelijk optimale stimulatie locatie of patiënten-selectie te bepalen.	Gebaseerd op B/C
Denys 2010 ²¹	Cross-over studie	N=16 Op basis power analyse, om klinisch verschil van 9 punten Y-BOCS score te detecteren. 2/16 geen participatie dubbel blind sham stimulatie. Follow-up 12 maand	DBS vs sham-stimulatie nucleus accumbens (bilateraal) 3 fases: 8 maand open stimulatie; 2x 2 weken geblindeerde (on gevolgd door off of vv) stimulatie; 12 maand open stimulatie.	Refractaire OCS Inclusie criteria: DSM IV gediagnosticeerd, >5jr, >28 Y-BOCS, < 45 GAF Geen of onvolgende respons op > 4 typen medicatie en cognitieve therapie	Primaire effectiviteit verandering Y-BOCS tov baseline. Recovery >35% verandering. Pre-operatieve gemiddelde baseline waarde Y-BOCS 33,7 (SD 3,6) Stimulatie open fase Gemiddelde daling Y-BOCS score 15,7 punten (SD 10,8; 95%CI 9,9-21,5)/ 46%. 9 patiënten responders, 6/9 finale Y-BOCS score <10 punten. Daling Y-BOCS responders 23,7 punten(SD 7)/ 72% vs non-responders 5,4 punten (SD 3,1)/ 24%. Geen van de patiënten verslechterde.	Patiënten met MDD(6/16) en milde (2/16)angststoornissen geïnccludeerd. Als DBS daling van >6 punten Y-BOCS induceerde, dan cognitieve therapie toegevoegd. Geblindeerde allocatie stimulatiestatus in randomisatiefase.	B/C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Relevante resultaten	Commentaar	Level of evidence
					<p>Cross-over fase Gemiddeld verschil on/sham stimulatie 8,8 (SD 9,1) punten (95%CI 3,6-14,1. p=0,003)</p> <p>2^e open stimulatiefase Gemiddelde verandering tov pre-operatieve baseline score 17,5 (SD 8,3, 95%CI 13,1-22. p=0,001) Daarnaast alle secundaire uitkomstmaten significant verlaagd, waaronder angst (HAM-A) en depressie (HAM-D)</p> <p>Complicaties onderverdeeld in chirurgie, stimulator, en stimulatiegerelateerd. Tijdelijke effecten: hypomanie (8/16), buikpijn (4/16), vermindering smaak (3/16), slaapproblemen (3/16), paresthesie in handen of voeten (3/16) Permanente effecten waren stimulatiegerelateerd: vergeet-achtigheid (5/16), problemen met woorden vinden (3/16), verhoogd libido (7/16).</p>	<p>Oorspronkelijke crossover periode 2x 3 maanden. Teruggebracht tot 2x 2 weken na observatie grote effecten in de open fase.</p> <p>Geen wash-out periode tussen cross-over periodes.</p> <p>Blinding sham stimulatie in 4/8 patiënten opgeheven, na acute verslechtering van symptomen</p>	
Le Jeune 2010 ²⁰	Cross-over studie Doel: naast meten effect DBS op klinische uitkomstmaten, ook effect DBS	N=10 Geen follow-up na studie protocol	DBS vs sham-stimulatie subthalamische nucleus (STN) (bilateraal) 3 maanden post-operatief start geblindeerde	Ernstig refractaire OCS, therapie resistent. Inclusie criteria: Beschreven in Mallet 2008 ¹⁶	Mediane Y-BOCS alle patiënten sham-stimulatie: 31 (18-36) Mediane Y-BOCS alle patiënten on-stimulatie: 19 (0-30). p=0.05, net statistisch verschil. Geen effect volgorde (sham) stimulatie (p=0.16) of carryover effect (p=0.23)	Onduidelijk klinische relevantie (mate van respons) daling Y-BOCS. Verandering Y-BOCS bij DBS lijkt gecorreleerd met daling metabolisme orbito-frontale cortex en	B/C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Relevante resultaten	Commentaar	Level of evidence
	op activiteit prefrontale cortex ahv PET-scan		randomisatie 2x 3 maanden on/sham stimulatie, gescheiden door 1 maand wash-out periode			mediale prefrontale cortex.	
Goodman 2010 ²²	Prospectieve klinische studie, Staggered onset	N=6 Follow-up min 12 maanden	DBS vs sham-stimulatie in ventrale capsule en ventrale striatum (bilateraal) Na 30 dagen postoperatief start van geblindeerde stimulatie (stimulatie of sham), na 60 dagen werd iedereen gestimuleerd. (ongeblindeerde voortzetting).	Ernstige refractaire OCS Inclusie criteria: > 28 Y-BOCS, verder als boven	4/6 patiënten responders ^b na 12 maanden stimulatie, waarvan 3 binnen 3 maanden. Na 12 maanden was er sprake van een significante verbetering van POMS-V, POMS-F, SF-36-vitality). Er was geen significant verschil in de overall POMS score. Bij 1 patiënt was er sprake van een ernstige bijwerking	Dubbelblind gerandomiseerde stimulatie met staggered onset (na 30 dagen) en ongeblindeerde voortzetting na 60 dagen. De vergelijkende periode was echter zeer kort (1 maand) en hiervan zijn geen statistische gegevens gepresenteerd Apparatuur is gesponsord door fabrikant en auteurs geven een mogelijke conflict of interest aan	B/C
Huff 2010 ¹⁷	Cross-over studie	N=10 2x 3 maanden exposure Follow-up van 6 maanden	DBS (unilateraal) vs sham in nucleus accumbens	Chronische ernstige therapie resistente OCS Inclusie criteria: Y-BOCS ≥ 25, <35% verbetering	Y-BOCS score reduceerde van 32,2 (±4,0) naar 25,4(±6,7) na 12 maanden (p<0,05) In 5/10 patiënten was er sprake van > 25% verbetering.	Dubbelblind gerandomiseerde (sham) stimulatie Er zijn statistische gegevens van de	B/C

^b Responder is gedefinieerd als ≥ 35% verlaging van de Y-BOCS score en een eindscore < 16 (mild/ moderate symptomen).

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Relevante resultaten	Commentaar	Level of evidence
				in Y-BOCS na 4 verschillende behandelingen	Er was significante verbetering van depressie, globaal functioneren en kwaliteit van leven binnen een jaar, maar er was geen significante verbetering van angst, globale symptomen en cognitieve functie. Bij 1 patiënt was er sprake van een ernstige bijwerking	vergelijkende periodes gepresenteerd Studie is (deels) gesponsord door fabrikant	
Mallet 2008 ¹⁶	Cross-over studie	N=16 Follow-up is 3 maanden	DBS vs sham-stimulatie in de subthalamische nucleus 2 x 3 maanden behandel cyclus (on/off of vice versa), gescheiden door 1 maand 'washout' periode. Medicatie was voortgezet tijdens studie. Aanvang eerste (sham)stimulatie was 2 maanden na plaatsen van elektrodes	Ernstige refractaire OCS Inclusie criteria: DSM IV gediagnosticeerd, > 5 jr , > 25 Y-BOCS, < 40 GAF, > 4 CGI Geen respons op medicatie en cognitieve therapie	Y-BOCS : 19 (+/- 8) vs 28 (+/- 7), p=0,001 GAF: 56 (+/-14) vs 43 (+/-8), p=0,005 GCI was significant lager in actieve groep vs sham. Er was geen significant verschil tussen stimulatie en sham groepen wat betreft MADRS, Brief Scale for Anxiety, neuropsychological rating, en de Sheehan Disability Scale Ernstige bijwerkingen in 11 van 17 patiënten (zoals intracerebrale bloeding en infecties waardoor de elektroden moesten worden verwijderd)	Dubbelblind gerandomiseerde (sham) stimulatie Verskil tussen pre- en postoperatieve Y-BOCS scores zijn wel gemeten maar niet beschreven. De auteurs concluderen dat DBS een effect kan hebben maar dat dit gepaard gaat met een aanzienlijke kans op ernstige bijwerkingen Investigator meetings zijn gesponsord door fabrikant en auteurs geven een mogelijke conflict of interest aan	B/C
Abelson 2005 ¹⁸	Cross-over studie	n=4	DBS van anterieure limb interale	Ernstige refractaire OCS	Te kleine groep om statistisch	Dubbelblind gerandomiseerde	B/C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Relevante resultaten	Commentaar	Level of evidence
		Follow-up 4-24 maanden	capsule 12 weken dubbel blind on-off design: 4 opeenvolgende periodes van 3 weken gerandomiseerd 2x on, 2x off. Gevolgd door 'open' lange termijn behandeling.	Inclusie criteria: Y-BOCS >25	significante effecten tussen off en on stimulatie te kunnen verkrijgen Bij 1/4 patiënten was er een effect > 35% Y-BOCS tijdens geblindeerde fase Bij 2/4 patiënten was er een effect > 35% Y-BOCS tijdens open fase.	(sham) stimulatie gevolgd door open label lange termijn stimulatie 3/4 patiënten hadden comorbide MDD Korte stimulatie periodes en kort achtereen. Wash-out periode was goed geweest. Risico op placebo-effect voor patiënten. Te kleine groep om significante effecten tussen off en on stimulatie te kunnen verkrijgen Karakter van een pilot studie. Apparatuur is gesponsord door fabrikant	
Greenberg 2010	Prospectieve case serie Multicenter studie, waarbij data van 4 centra met vergelijkbaar	N=26 Follow-up tot 36 maanden (gemiddeld 31 maand) Deel van de	DBS (bilateraal). anterieure limb en ventrale striatum.	Ernstige refractaire OCS Inclusie criteria: Y-BOCS >28 (3/4 centra) en >30 (1/4) geen respons op	Na 36 maanden significante daling YBOCS schaal: 20.9 ±2.4. Deze mate van daling was na 3 maand stimulatie bereikt. Bij 62% van de patiënten was er >35% afname van de YBOCS score. Daarnaast had 27% >25% afname van	Resultaten van 14/26 patiënten zijn eerder gerapporteerd (Nuttin 2003, Greenberg 2006). Resultaten van cross-over studie worden niet	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Relevante resultaten	Commentaar	Level of evidence
	protocol zijn samengevoegd	groep heeft een opzet van 2x3 maand cross-over design gevolgd door open label stimulatie		medicatie en cognitieve therapie	de YBOCS score. Verbetering van depressie, angst en GAF scores. Totaal 23 bijwerkingen gerapporteerd, waarvan 4 gerelateerd aan de chirurgische procedure (kleine bloedinge, beroerte en wondinfectie), 1 aan materiaal (kabelbreuk), in 8 patiënten stimulatie-gerelateerde hypomanie.	besproken, alleen lange termijn effecten. 21/26 patiënten hadden comorbide MDD	
Greenberg 2006 ²³	Prospectieve case serie	N=10 Follow-up 36 maanden bij 8 patiënten	DBS bilateraal (8/10) in ventrale capsule en ventrale striatum en unilateraal (2/10) DBS werd gestart 3 weken na chirurgische interventie.	Ernstige refractaire OCS Inclusie criteria: Y-BOCS >28, geen respons op medicatie en cognitieve therapie	Na 36 maanden significante daling op Y-BOCS schaal: 23.3 ± 2.1 (moderate), waarbij gedurende 1 ^e 3 maanden stimulatie sterkste verbetering. Bij 4/8 patiënten was er > 35% afname van de Y-BOCS Bij 2/8 patiënten was er een afname van 25-35% Verbetering van depressie, angst, Global Assessment of Functioning scores, zelfverzorging, onafhankelijk leven, werk, school en sociaal functioneren was significant. Bijwerkingen: Hersenbloeding, beroerte, wondinfectie. Droefheid, angst, euforie, motorische effecten.	8/10 patiënten hadden comorbide MDD (DSM IV) Geen controles uitgevoerd op effect stimulatie (geen sham-stimulatie) In alle patiënten blijft klinisch OCS, angst en depressie aanwezig. Medicatie constant gehouden gedurende 3 maanden, daarna variatie. Ook veel variatie tussen patiënten. Deels gesponsord door fabrikant.	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Relevante resultaten	Commentaar	Level of evidence
Gabriels 2003 ²⁴	Prospectieve case serie	N=3 Follow-up van 33 - 39 maanden	DBS van anterieure limb external capsule. Als alternatief voor anterieure capsulotomie	Ernstige refractaire OCS Inclusie: Y-BOCS > 30, verder zie boven	Bij 2/3 patiënten was er sprake van > 35% reductie van de Y-BOCS score Er waren geen ernstige bijwerkingen gedurende de follow-up periode	Medicatie teruggebracht tot minimum en gehele jaar constant gehouden. Baseline vs postoperatief Y-BOCS waarden missen. Te laag patiënten aantal om statistisch significante uitspraken over effect te doen.	C
Nuttin 2003 ¹⁹	Cross-over studie	N=6, waarvan 4/6 participatie in cross-over design Follow-up 21 maanden	DBS anterieure limb internal capsule 2x3 maand on/off stimulatie Bij 2 patiënten duurde off-periode 5 en 10 weken respectievelijk.	Ernstige refractaire OCS Inclusie Y-BOCS >30, GAF <45 voor min 5 jr.	Bij 3/4 patiënten was er sprake van >35% reductie van de Y-BOCS score tijdens geblindeerde fase.	Dubbelblind gerandomiseerde (sham) stimulatie. Comorbide MDD (2/6), somatofrom disorder (1/6) Te kleine groepsgrootte om statistisch significante uitspraken over effect te doen	B/C

Afkortingen: Y-BOCS= Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; CGI= Clinical Global Impression; DBS= Deep Brain Stimulation; DSM= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GAF= Global Assessment of Functioning; HRDS= Hamilton Depression Rating Scale; MADRS= Montgomery Asberg Depression Rating Scale; MDD= Major Depressive Disorder; OCS= ObsessieveCompulsieve Stoornis; POMS= Profile of Mood States Fatigue, SF-36 = Short Form (36) Health Survey

Bijlage 4: Overzicht kenmerken studies depressie

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Relevante resultaten	Commentaar	Level of evidence
Lakhan 2010 ¹⁵	Systematische review Literatuur tot mei 2009 geïncludeerd	Totaal N=110, waarvan 67 patiënten met OCD en 1 patiënt met OCS en therapie-resistente depressie Follow-up 3-39 maanden	DBS. Geen selectie op studie-design, of doelgebieden	Therapie-resistente depressie. Geen selectie op inclusie criteria.	Alleen opsomming van bevonden resultaten DBS op psychiatrische symptomen mogelijk door grote diversiteit aan uitkomstmaten. Twee van de geïncludeerde 8 studies rapporteren verbetering; 60% in een case serie en 100% in een case studie. Recovery rates tussen 35-66% werden gerapporteerd in drie case series. Case studies en 1 kleine (n=3) studie vermelden 100% recovery rate.	Algemeen, zie Bijlage 3 Ook inclusie case studies, hierdoor mogelijk bias in effect. Tussen studies verschillende maten gehanteerd wat verbetering en recovery is. Resultaten studies afkomstig van DBS bij verschillende doelgebieden	Gebaseerd op B/C
Bewernick 2010 ⁴²	Case serie	n= 10 Follow-up 12 maanden (gem f.u. is niet weergegeven)	DBS NAc, bipolair	Therapie resistente depressie Inclusie criteria: geen respons op farmacotherapie, psychotherapie en ECT, Unipolair. >21 HDRS, GAF <45	Na 1 maand 3 patiënten >50% verlaging van HDRS-28 score, na 12 maanden 5 patiënten. Er was een significante verbetering van de MADRS, IDSSR en HAMA score	Sham-stimulatie werd als onwenselijk beschouwd, gezien ernst van symptomen.	C
Malone 2009 ⁴³	Case serie,	n= 15 Follow-up minstens 12	DBS VS/VC bipolair	Therapie resistente depressie	Gemiddelde HDRS-28, MADRS en GAF score daalde in 6 maanden ten opzichte van baseline (significantie is niet weergegeven).	Multicenter Niet voor alle gegevens zijn is het significantie	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Relevante resultaten	Commentaar	Level of evidence
		maanden (gem f.u. is niet weergegeven)		Inclusie criteria: 18-55 jaar, > 5 jaar chronische of recidiverende depressie, > 21 HDRS, geen respons op farmacotherapie, psychotherapie en ECT	<p>Na 6 maanden 40% >50% verlaging van HDRS-28 score. Na 12 maanden, 54% van de patiënten.</p> <p>Remissie (<10 MADRS,HDRS): 20% bij 6 maanden en 40% bij 12 maanden</p> <p>Na 6 maanden significante verbetering van IDSSR score.</p> <p>Er zijn 25 ernstige bijwerkingen gerapporteerd in 6 patiënten waarvan 4 gerelateerd aan DBS (occipitale pijn, gebroken draad en hypomanie). De meest voorkomende niet ernstige bijwerkingen waren toename depressie, suïcidale neigingen, slapeloosheid en hypomanie.</p>	<p>niveau gerapporteerd.</p> <p>Deels gesponsord door fabrikant.</p>	
Lozano 2008 ⁴⁴	Case Series	<p>n= 20 (6 +14, data gepooled, bevat de n=6 serie van Mayberg)</p> <p>Follow-up van maximaal 12 maanden (gem f.u. is niet weergegeven)</p>	DBS Subcallosal Cingulate Gyrus (SCG) monopolair	<p>Majeure depressieve stoornis</p> <p>Inclusie criteria: > 20 HDRS, geen respons op minstens 4 eerdere behandelingen (incl farmacotherapie, psychotherapie en ECT)</p>	<p>Na 1 week 40% van de patiënten >50% reductie HDRS (responder) en 1 patiënt < 7 HDRS (remissie).</p> <p>Na 6 maanden 60% van de patiënten responder en 35% in remissie.</p> <p>Na 12 maanden 55% responders, 35% remissie.</p> <p>Er was sprake van een significante verbetering van de BAI en CGI score.</p> <p>Bij 13 patiënten was er sprake van gerapporteerde bijwerkingen waarvan 1 een beroerte en 3 wondinfecties.</p>	<p>Auteurs geven aan dat het initiële effect (na 1 week) veroorzaakt kan zijn door microlaesie.</p> <p>Geen verklaring in onderliggende oorzaak non-responders. Te kleine patiënten groep om verschil tussen deze groepen te identificeren.</p> <p>Deels gesponsord door fabrikant.</p>	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Relevante resultaten	Commentaar	Level of evidence
Mayberg 2005 ⁴⁵	Case series	n=6 Follow-up 6 maanden (gem f.u. is niet weergegeven)	DBS Subgenuaal Congulate Region (BA25), bilateraal Evaluierend artsen waren geblindeerd voor parameter instellingen patiënten	Majeure depressieve stoornis Inclusie criteria: >20 HDRS, geen respons op minstens 4 eerdere behandelingen (inclusief farmacotherapie, psychotherapie en ECT)	Na 1 maand 2/6 patiënten respons (>50% reductie HDRS). Na 2 maanden 5/6 patiënten respons. 6 maanden 4/6 patiënten respons waarbij in 3 patiënten totale/ partiële remissie. Bij 2 patiënten is na 6 maanden de neurostimulator verwijderd vanwege aanhoudende infecties.		C

Afkortingen: CGI= Clinical Global Impression; DBS= Deep Brain Stimulation; DSM= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ECT= Electro-Convulsive Therapy
GAF= Global Assessment of Functioning; HDRS= Hamilton Depression Rating Scale; MADRS= Montgomery Asberg Depression Rating Scale.

Bijlage 5: Overzicht kenmerken studies Gilles de la Tourette

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Relevante Resultaten	Commentaar	Level of evidence
Welter 2008 ⁵⁶	Cross-over Studie	N = 3 Follow-up 20-60 mnd	DBS bilateraal (centromediaan en parafasciculair complex) en Gpi (ventromediaal deel) 4 electrodes 8 maanden dubbel blind on/off design: 4 opeenvolgende periodes van 2 maand Set-up : bilateraal thalamus vs bilateraal Gpi vs bilateraal thalamus + Gpi vs sham stimulatie 2 mnd/ cyclus	Therapie resistente TS	Bij 3/3 patiënten reductie 65-95% in tics (gemeten bij YGTSS en video-based rating) bij stimulatie GPI. Stimulatie thalamus leidde tot 30-64% reductie. Gecombineerde stimulatie 43-76% Plaatsing electrodes had geen invloed op ernst en aantal tics	Karakter pilot studie. Goede opzet, te kleine omvang voor bepalen significante effecten tussen on en shamstimulatie. Comorbiditeit depressie, zelfmutilatie, angst- en persoonlijkheidsstoornis. Bij 1/3 patiënten medicatie gestopt, bij 2 patiënten tot 1/3 gereduceerd. Stimulatie GPI – geen vermindering comorbide symptomen. Bij DBS thalamus of thalamus + Gpi wel.	B/C
Maciunas 2007 ⁵⁷	Cross-over studie	N = 5 Follow-up 3 maanden	DBS bilateraal thalamus (Centromedian-parafasciculair complex) Start geblindeerde stimulatie 17-21 dagen postoperatief. 4 weken dubbel blind on/off design:	Therapieresistente TS Geen resons op minimaal 2 dopamine blockers; Tic frequentie >1/min Comorbiditeit ADHD, OCS toegestaan.	Primair: Bij 3/5 patiënten reductie tics gemeten (mRVRS) bij bilaterale stimulatie met gemiddeld 66%. Geen reductie tics bij unilaterale stimulatie. Bij 2/5 patiënten ook reductie in tics na alleen plaatsing van electrodes. Geen treshhold wanneer klinisch relevante reductie.	Zeer korte cycli in gerandomiseerde periode. Comorbiditeit ADHD (3/5), OCS (4/5), depressie (5/5). Bijwerkingen unilaterale stimulatie: acute psychose, spontane terugkeer van tics	B/C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Relevante Resultaten	Commentaar	Level of evidence
			4 opeenvolgende periodes van 1 week (uni-/bilateraal/ off), gevolgd door 3 maand ongeblindeerde voortzetting.		Verbetering sonische en motorische tics, YGTSS, SF-36 (kwaliteit van leven). Vermelding van verbeteringen in angst, depressie, OCS na stimulatie.	tijdens ongeblindeerde stimulatiefase (2/5). Deels gesponsord door fabrikant	
Servello 2010	Retrospective case serie Studie naar complicaties (infectieus + hardware) per indicatie bij alle behandelde patiënten in één centrum	N=272, waarvan n=39 met TS	DBS bilateraal	Tourette Syndroom	Totaal 10/272 patiënten infectie, waarvan 7 met TS. Incidence rate infectie bij TS 18% Incidence rate infectie hele groep 3,7% 3/7 patiënten staphylococce infectie. In alle 7 gevallen heeft revisie van de hardware plaatsgevonden. Bij 5 uiteindelijk verwijdering.	Studie alleen gericht op in kaart brengen incidentie hardware-gerelateerde complicaties. Verklaring voor vaker voorkomen bij TS, wordt gegeven door compulsies om draden en wonden aan te raken. Daarnaast wordt een afwijkend immuunsysteem	C
Porta 2009 ⁶⁰	Prospective cohort study (Case series)	N=15 2 jaar follow-up bij 15/18 patiënten beschreven door Servello et al 2008 ⁵⁸	Zie Servello (2008)	Zie Servello (2008)	Bij 15/15 patiënten reductie in YGTSS scores en tics. Bij 14/15 patiënten subjectieve toename in sociaal functioneren (VAS), afname depressie, angst (STAI) en OCS.	3 patiënten van het originele cohort (18) waren niet geïncludeerd wegens ontevredenheid met de resultaten van DBS. > 50% van de patiënten had intensieve follow-up nodig om simulator settings acceptabel te krijgen.	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Relevante Resultaten	Commentaar	Level of evidence
						Investigator meetings zijn gesponsord door fabrikant en auteurs geven een mogelijke conflict of interest aan	
Servello 2008 ⁵⁸	Case series	N = 18 Follow-up 3-18 mnd	DBS bilateraal thalamus (centromedian-parafascicular en ventralis oralis complex) Na 9 maand open label stimulatie wordt bij 9/18 patiënten een korte ongeblindeerde off, en sham-off stimulatie uitgevoerd.	Therapie-resistente TS Inclusie criteria: Diagnose gesteld ahv Diagnose Confidence Index (DCI). Tics waren de primaire oorzaak van invaliditeit. > 6 maand therapie-resistent.	Bij 15/18 patiënten reductie van tics 24-79% (YGTSS), waarvan 6 'progressieve verbetering' en 3 patiënten geen medicatie meer behoeften. Bij 12/18 patiënten terugkerende tics. Bij 4/18 patiënten onvoldoende resultaat na 3-6 maanden follow-up. Toename van tics bij korte 'off' stimulatie. Toename angst en onrust bij 'sham-off' stimulatie. Daling comorbide symptomen na DBS. Dit wordt slecht onderbouwd met data	Grote spreiding in effecten DBS bij patiënten. Comorbiditeit OCS (9/18 patiënten), zelfmutilatie, angst en depressie (9/18). Bijwerkingen: Complicaties van chirurgie bij 2/18 patiënten. Vermoeidheid, buikklachten, wazig zicht waren geassocieerd met stimulatie parameters. Toename angst en onrust bij sham-off indicatie non-specifieke effecten DBS.	C
Visser-Vandewalle 2003 ⁵⁹	Case series	N = 3 Follow-up 8 maand - 5 jaar	Open label bilaterale stimulatie thalamus (centromedian nucleus, substantia paraventricularis,	Therapieresistente TS	Bij 3/3 patiënten 53-90% reductie in Video-based tic rating op korte termijn tot 72-90% op lange termijn. Auteurs vermelden zelfmutilatie en	Bij 2/3 patiënten lichte comorbiditeit van zelfmutilatie en compulsies	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Relevante Resultaten	Commentaar	Level of evidence
			nucleus ventrooralis internus)		compulsies bij beide patiënten verdwenen	Bijwerkingen: Sedatief effect bij stimulatie op optimaal niveau om tics te reduceren Bij 2/3 patiënten verandering sexueel gedrag; dysfunctie bij de één, toename bij de ander.	

Afkortingen: YGTSS= Yale Global Tic Severity Scale; mRVRS = modified Rush Video Rating Scale; YBOCS= Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; TS= Tourette syndrome; OCD= Obsessieve Compulsieve Stoornis; DBS= Deep Brain Stimulation; VAS= Visual Analogue Assessment; STAI= State Trait Anxiety Inventory; SF-36= Short Form (36) Health Survey; DCI= Diagnose Confidence Index

Bijlage 6: Lopende klinische studies

OCS

Recruiting [Effectiveness of Deep Brain Stimulation for Treating People With Treatment Resistant Obsessive-Compulsive Disorder](#)

Condition: Obsessive-Compulsive Disorder
Intervention: Device: Deep brain stimulation (DBS)
Sponsor: National Institute of Mental Health (NIMH)
Number Enrolled: 30
Funded By: NIH
Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized;
Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
Intervention Model: Parallel Assignment;
Masking: Double Blind (Subject, Outcomes Assessor);
Primary Purpose: Treatment
Start Date: March 2008
Completion Date: September 2013

Active, not recruiting [Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Obsessive Compulsive Disorder](#)

Condition: Obsessive-Compulsive Disorder
Intervention: Procedure: Deep Brain Stimulation
Sponsor: National Institute of Mental Health (NIMH)
Number Enrolled: 6
Funded By: NIH
Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Non-Randomized;
Control: Uncontrolled;
Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
Intervention Model: Single Group Assignment;
Masking: Open Label;
Primary Purpose: Treatment
Start Date: January 2001
Completion Date: July 2009

Depressie

Enrolling by invitation [Deep Brain Stimulation for Depression](#)

Condition: Depression
Intervention: Device: Deep Brain Stimulation
Sponsors: The Cleveland Clinic; Medtronic
Gender: Both
Number Enrolled: 10
Funded By: OTHER / INDUSTRY
Study Type: Interventional
Study Design: Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
Intervention Model: Single Group Assignment;
Masking: Open Label;
Primary Purpose: Treatment
Start Date: January 2004
Completion Date: January 2009

Active, not recruiting [Reclaim Deep Brain Stimulation Clinical Study for Treatment-Resistant Depression](#)

Condition: Depression
Intervention: Device: Reclaim™ DBS System
Sponsor: MedtronicNeuro
Gender: Both

Number 30
Enrolled:
Funded By: INDUSTRY
Study Type: Interventional
Study Allocation: Randomized; Intervention Model: Parallel Assignment;
Design: Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor);
Primary Purpose: Treatment
Start Date: February 2009
Completion Date: October 2014

Active, not
recruiting

[Electrical Stimulation of the Internal Capsule for Intractable Depression](#)

Condition: Depression
Intervention: Device: Deep Brain Stimulation System
Sponsors: Butler Hospital; Medtronic
Gender: Both
Number Enrolled: 5
Funded By: OTHER / INDUSTRY
Study Type: Interventional
Study Design: Control: Uncontrolled;
Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
Intervention Model: Single Group Assignment;
Masking: Open Label;
Primary Purpose: Treatment
Start Date: December 2002
Completion Date:

Active,
not
recruiting

[Deep Brain Stimulation for Treatment-Refractory Major Depression](#)

Condition: Depression
Intervention: Device: Deep Brain Stimulation with Medtronic Activa
Neurostimulator
Sponsors: University Hospital, Bonn; Medtronic
Gender: Both
Number Enrolled: 12
Funded By: OTHER / INDUSTRY
Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized; Control: Placebo Control;
Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
Intervention Model: Crossover Assignment;
Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Outcomes Assessor);
Primary Purpose: Treatment
Start Date: July 2005
Completion Date: August 2011

Recruiting

[Deep Brain Stimulation for Treatment Resistant Depression](#)

Condition: Major Depressive Disorder
Intervention: Device: Deep Brain Stimulator, implantable
Sponsors: Emory University;
Stanley Medical Research Institute;
The Dana Foundation;
The Robert W. Woodruff Foundation
Gender: Both
Number Enrolled: 20
Funded By: OTHER
Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Non-Randomized;
Control: Uncontrolled;
Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
Intervention Model: Single Group Assignment;
Masking: Single Blind (Subject);
Primary Purpose: Treatment
Start Date: September 2006
Completion Date: September 2011

Recruiting [Berlin Deep Brain Stimulation Depression Study](#)

Condition: Therapy Resistant Major Depression
 Intervention: Device: DBS of Cg25
 Sponsors: Charite University, Berlin, Germany; Medtronic
 Gender: Both
 Number Enrolled:
 Funded By: OTHER / INDUSTRY
 Study Type: Interventional
 Study Design: Allocation: Randomized; Control: Placebo Control;
 Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
 Intervention Model: Crossover Assignment;
 Masking: Double Blind (Subject, Investigator, Outcomes Assessor);
 Primary Purpose: Treatment
 Start Date: September 2007
 Completion Date: September 2010

Not yet recruiting [Effects of Deep Brain Stimulation in Treatment Resistant Major Depression](#)

Condition: Major Depression
 Interventions: Device: DBS; Device: No Stimulation (Sham)
 Sponsor: University Hospital, Bonn
 Gender: Both
 Number Enrolled: 8
 Funded By: OTHER
 Study Type: Interventional
 Study Design: Allocation: Randomized; Control: Placebo Control;
 Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
 Intervention Model: Crossover Assignment;
 Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor);
 Primary Purpose: Treatment
 Start Date: June 2010
 Completion Date: June 2014
 Date:

Active, not recruiting [Epidural Cortical Stimulation for Depression](#)

Condition: Treatment Resistant Depression
 Interventions: Device: Electroconvulsive therapy (ECT);
 Device: Synergy, Epidural cortical stimulation
 Sponsors: Medical University of South Carolina;
 Medtronic; National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression
 Gender: Both
 Number Enrolled: 5
 Funded By: OTHER / INDUSTRY
 Study Type: Interventional
 Study Design: Allocation: Non-Randomized;
 Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
 Intervention Model: Parallel Assignment;
 Masking: Open Label;
 Primary Purpose: Treatment
 Start Date: October 2007
 Completion Date: December 2009

Tourette

Condition: Gilles de la Tourette Syndrome
Intervention: Device: Deep brain stimulation
Sponsor: Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
Number Enrolled: 14
Funded By: OTHER
Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized; Control: Placebo Control;

Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
Intervention Model: Parallel Assignment;
Masking: Double Blind (Subject, Investigator);
Primary Purpose: Treatment

Start Date: November 2007
Completion Date: December 2011

