



Zorginstituut Nederland

## Baroreflex activatie therapie bij therapieresistente essentiële hypertensie

Datum      20 juli 2017  
Status     Definitief



## Colofon

Volgnummer	2017001677 [zaaknummer 2016124366]
Contactpersoon	Mevr. drs. L. Sicking Mevr. dr. I. B. de Groot Mevr. J. Heymans, arts beleid en advies <sup>KNMG</sup> , MPH Mevr. mr. B. Blekkenhorst
Afdeling Team	Zorg
Uitgebracht aan	De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport



## Inhoud

### Colofon—1

### Samenvatting—5

#### **1 Inleiding—6**

- 1.1 Aanleiding—6
- 1.2 Centrale vraag—6

#### **2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9**

- 2.1 De procedure in vogelvlucht—9
- 2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg—9
- 2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
- 2.1.3 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—10

#### **3 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'—11**

- 3.1 3.1 Achtergrondinformatie—11
  - 3.1.1 Beschrijving aandoening: therapieresistente essentiële hypertensie—11
  - 3.1.2 (Patho)fysiologie en risicofactoren—11
  - 3.1.3 Prevalentie en incidentie—12
  - 3.1.4 Spontaan beloop en ernst van de aandoening—12
  - 3.1.5 Klachten en ziektelast—13
  - 3.1.6 Diagnose—13
  - 3.1.7 Gebruikelijke behandeling—14
  - 3.1.8 Beschrijving van de te beoordelen interventie—14
    - 3.1.8.1 Werkingsmechanisme BAT—14
- 3.2 Richtlijnen / standpunten—17
- 3.3 Beoordelingsstappen—18
- 3.4 Zoeken en selecteren van evidence/informatie—18
  - 3.4.1 Scoping—18
  - 3.4.2 PICOT en passend onderzoeksprofiel—18
  - 3.4.3 Minimaal vereist klinisch relevant verschil in uitkomst—21
  - 3.4.4 Zoekstrategie en selectie relevante informatie—21
    - 3.4.4.1 Zoekstrategie—21
    - 3.4.4.2 Resultaten literatuursearch—22
    - 3.4.4.3 Standpunten en richtlijnen andere organisaties—23
    - 3.4.4.4 Lopende klinische studies—23
- 3.5 Kenmerken van de studies—24
- 3.6 Risk of bias—26
- 3.7 Resultaten en toepassing GRADE-methode—28

#### **4 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—35**

- 4.1 Bespreking relevante aspecten—35
- 4.2 Eindconclusie—38

#### **5 Beoordelingsproces en standpunt—39**

- 5.1 Raadpleging partijen—39
- 5.2 Reacties conceptstandpunt—39
  - 5.2.1 Interpretatie klinisch relevant verschil Rheos Pivotal Trial (punt 1, brief NHV)—39
  - 5.2.2 12-maanden data (punt 1 en 2, brief NHV)—40
  - 5.2.3 ABPM data uit cohortstudie(s) is relevant (punt 3, brief NHV)—41
  - 5.2.4 5.2.4 Lange termijn data BAT (punt 4, brief NHV)—41

- 5.2.5 Veiligheid Barostim neo systeem (punt 5, brief NHV)—42
- 5.2.6 RCTs Barostim neo systeem (punt 6, brief NHV)—42
- 5.2.7 Addendum behandeling hypertensie in de 2<sup>e</sup> lijn bij NHG richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement'—43
- 5.2.8 Besluit MWAR—43
- 5.2.9 Kosteneffectiviteit BAT—44
- 5.2.10 Therapietrouw en begrip therapieresistente hypertensie—44
- 5.2.11 Samenvattende reactie ZIN op heroverwogen standpunt—44
- 5.2.12 Kosten BAT—45
- 5.2.13 Zorgactiviteitcodes BAT—45
- 5.3 Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)—45
- 5.4 Standpunt Zorginstituut Nederland—45

## **6 Mogelijkheid tot voorwaardelijke toelating tot het basispakket—47**

- 6.1 Bevoegdheid minister—47
- 6.2 Komt de behandeling voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?—47

## **7 Consequenties voor de praktijk—49**

- 7.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcode—49
- 7.2 Financiële paragraaf—50
- 7.3 Evaluatie en monitoring—50
- 7.4 Overgang voor verzekerden bij wie de behandeling reeds is gestart—50

### **Bijlage 1 – Relevante wet- en regelgeving—55**

### **Bijlage 2 – Zoekstrategie search—57**

### **Bijlage 3 – Overzicht geëxcludeerde studies—59**

### **Bijlage 4 – Overzicht kenmerken geïncludeerde studies—61**

### **Bijlage 5 – Baselinekenmerken geïncludeerde studies—65**

### **Bijlage 6 – Standpunten en richtlijnen andere organisaties—67**

### **Bijlage 7 – Lopende studies—69**

### **Bijlage 8 – Beoordelingsformulier risk of bias voor observationele studies—71**

### **Bijlage 9 - Additionele analyse—73**

### **Bijlage 10 – Reacties op concept standpunt—75**

## Samenvatting

Op aanvragen van de Nederlandse Hypertensie Vereniging (NHV) en Zorgverzekeraars Nederland (ZN) heeft het Zorginstituut beoordeeld of baroreflex activatie therapie (BAT) voor de behandeling van therapieresistente essentiële hypertensie voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Hiertoe heeft het Zorginstituut een systematische review uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van deze behandeling.

BAT (toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling) is een mogelijke behandeling voor patiënten met therapieresistente essentiële hypertensie, bij wie de gebruikelijke behandeling niet of tot een onvoldoende afname van de bloeddruk leidt. Van therapieresistente essentiële hypertensie wordt gesproken wanneer de streefwaarde voor de bloeddruk niet wordt bereikt ondanks het gebruik van drie of meer antihypertensiva en er geen onderliggende oorzaak voor de verhoogde bloeddruk bekend is.

Bij BAT wordt een implanteerbare pulsgenerator subcutaan onder het sleutelbeen geplaatst en een elektrode geïmplanteerd op het buitenoppervlak van de arteria carotis. De pulsgenerator wordt via subcutaan lopende draden verbonden met de elektrode. Met behulp van de pulsgenerator wordt de elektrode gestimuleerd. Ondanks dat het werkingsmechanisme van BAT niet exact bekend is, wordt gedacht dat door de stimulatie van de elektrode de baroreceptoren in de wand van de arteria carotis geactiveerd worden en als gevolg de baroreceptorreflex op gang wordt gebracht, waardoor de bloeddruk daalt.

In de systematische review van de literatuur beoordeelt het Zorginstituut 1 RCT en 4 observationele studies en concludeert dat BAT toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling geen effectieve behandeling is bij therapieresistente essentiële hypertensie en daarmee niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De motivering die hieraan ten grondslag ligt is als volgt:

- 1 Data op de cruciale uitkomstmaten ontbreken;
- 2 Het bewijs omtrent het effect van BAT op de korte en lange termijn is van lage tot zeer lage kwaliteit, waardoor het vertrouwen in de effectschattingen beperkt tot zeer weinig is. Dit betekent dat de effectschattingen kunnen veranderen naar aanleiding van nieuwe resultaten;
- 3 Er heerst onzekerheid over de mate van procedure en systeemgerelateerde complicaties en de veiligheid van BAT op de lange termijn;
- 4 Er bestaat onduidelijkheid over het bestaan van echte therapieresistente hypertensie en uit de literatuur moet blijken bij welke patiënten BAT geïndiceerd is.

Om het werkelijke effect van BAT bij therapieresistente essentiële hypertensie te kunnen beoordelen en de effectiviteit te kunnen onderbouwen, is meer wetenschappelijk onderzoek (in de vorm van een RCT) van voldoende kwaliteit noodzakelijk.

## 1 Inleiding

### 1.1 Aanleiding

In het najaar van 2016 hebben de Nederlandse Hypertensie Vereniging (NHV) en Zorgverzekeraars Nederland (ZN) Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) verzocht om duidelijkheid te geven over de verzekerde status van baroreflex activatie therapie (BAT) voor de behandeling van therapieresistente essentiële hypertensie. Naar aanleiding van deze verzoeken heeft het Zorginstituut besloten om te beoordelen of BAT voor de behandeling van therapieresistente essentiële hypertensie voldoet aan het wettelijk criterium voor 'de stand van de wetenschap en de praktijk'.

### 1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of de toevoeging van baroreflex activatie therapie aan de gebruikelijke behandeling bij patiënten met therapieresistente essentiële hypertensie<sup>1</sup> voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', en daarmee of deze behandeling bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet valt.

---

<sup>1</sup> Therapieresistente essentiële hypertensie = hypertensie waarbij de streefwaarde voor de bloeddruk niet is bereikt ondanks het gebruik van drie of meer antihypertensiva en er geen onderliggende oorzaak voor de verhoogde bloeddruk bekend is.







## 2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

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

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

### 2.1 De procedure in vogelvucht

#### 2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie in dit geval 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. M.a.w: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.<sup>2</sup>

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

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

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

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

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015).<sup>3</sup>

<sup>2</sup> Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

<sup>3</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl>

### 2.1.3

#### *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.<sup>4</sup>

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

---

<sup>4</sup> Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

## 3 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'

### 3.1 3.1 Achtergrondinformatie

#### 3.1.1 *Beschrijving aandoening: therapieresistente essentiële hypertensie*<sup>5</sup>

Bij een volwassen persoon is er sprake van hypertensie wanneer:

1. De systolische bloeddruk (SBP: bovendruk), die gemeten is in de spreekkamer, hoger of gelijk is aan 140 mmHg en/of de diastolische bloeddruk (DBP: onderdruk), die gemeten is in de spreekkamer, hoger of gelijk is aan 90 mmHg. Of:
2. De 24-uurs ambulante (24h ABPM<sup>6</sup>) gemeten SBP hoger of gelijk is aan 130 mmHg en/of de 24h ABPM gemeten DBP hoger of gelijk is aan 80 mmHg<sup>7</sup>.

In ongeveer 95% van de gevallen wordt er geen oorzaak gevonden voor de hypertensie<sup>7,8</sup>. Dit wordt essentiële hypertensie genoemd. Wanneer er wel een specifieke oorzaak voor de hypertensie wordt gevonden, bijvoorbeeld een hormonale afwijking, vernauwde nierslagader of nierfalen, is er sprake van secundaire hypertensie<sup>8</sup>.

Een volwassen persoon heeft therapieresistente hypertensie als de spreekkamer SBP hoger is dan 140 mmHg (of 24h ABPM SBP hoger dan 130 mmHg) ondanks het gebruik van drie antihypertensiva van verschillende klassen (idealerweise inclusief een diureticum) en in adequate doseringen<sup>9</sup>. Als een patiënt als therapieresistent wordt geclassificeerd, blijft het echter onduidelijk of de patiënt daadwerkelijk therapieresistent is of dat de patiënt bijvoorbeeld niet trouw zijn/haar medicijnen (antihypertensiva) inneemt. Uit de SYMPATHY-studie blijkt namelijk dat therapietrouw bij patiënten met therapieresistente hypertensie erg wisselend is en dat patiënten gemiddeld genomen ongeveer de helft van de voorgeschreven medicijnen niet innemen<sup>10</sup>.

#### 3.1.2 *(Patho)fysiologie en risicofactoren*

Onze bloeddruk wordt bepaald door het hartminuutvolume en de perifere weerstand van de weerstandsvaten (arteriolen). Met behulp van verschillende regelmechanismen (o.a. Frank-Starlingmechanisme, sympathicus-parasympathicus-systeem (waaronder baroreceptorreflex), renine-angiotensine-systeem (RAS) en water/zout-homeostase) worden het hartminuutvolume en de perifere weerstand op elkaar afgestemd. Hierdoor wordt onder normale omstandigheden de bloeddruk gereguleerd. Wanneer één of meerdere regelmechanismen zijn verstoord, worden het hartminuutvolume en de perifere weerstand niet goed op elkaar afgestemd, wat kan resulteren in een te hoge bloeddruk en mogelijk in hypertensie<sup>11</sup>.

<sup>5</sup> Vanaf nu zullen we de term therapieresistente hypertensie aanhouden in plaats van de term therapieresistente essentiële hypertensie.

<sup>6</sup> 24h ABPM = 24 uren ambulatory blood pressure monitoring

<sup>7</sup> Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2159-2219.

<sup>8</sup> Carretero OA, Oparil S. Essential Hypertension Part 1: Definition and Etiology. *Circulation*. 2000; 101: 329-335.

<sup>9</sup> NHG. Cardiovasculair risicomanagement (Tweede herziening). *Huisarts Wet.* 2012; 55(1):14-28. Beschikbaar via: [www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomanagement#idp35392](http://www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomanagement#idp35392).

<sup>10</sup> SYMPATHY. Voorwaardelijke toelating tot het basispakket – geneeskundige zorg. Eindverslag. Ingediend bij ZonMw en het Zorginstituut op 26 juli 2016 door P.J. Blankestijn, namens de SYMPATHY onderzoekers. Voor rapport zie bijlage 8: Zorginstituut Nederland. Renale denervatie bij therapieresistente essentiële hypertensie. 2016.

<sup>11</sup> Farmacotherapeutisch Kompas. Hypertensie. Geraadpleegd in januari 2017.

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-hypertensie>.

De meeste patiënten met essentiële hypertensie hebben een normaal hartminuutvolume, maar een verhoogde perifere weerstand door de contractie van de arteriolen. Terwijl er verondersteld wordt dat in de vroege fase van hypertensie de perifere weerstand *niet* verhoogd is, maar de verhoogde bloeddruk veroorzaakt wordt door een toename in het hartminuutvolume. Deze toename is gerelateerd aan sympathische overactiviteit. Er wordt gedacht dat de verhoging in de perifere weerstand vervolgens ontstaat om het capillaire bed te beschermen tegen de verhoogde bloeddruk<sup>12</sup>.

De oorzaak van therapieresistente hypertensie is vrijwel altijd multifactorieel. De belangrijkste risicofactor is leeftijd<sup>9</sup>. Daarnaast kunnen leefstijlfactoren zoals excessief zoutgebruik, excessief alcoholgebruik, onvoldoende lichaamsbeweging, obesitas en insuline resistentie het risico op therapieresistente hypertensie ook verhogen<sup>8,9, 13,14</sup>.

### 3.1.3 *Prevalentie en incidentie*

Gemiddeld heeft 31% van de Nederlanders tussen de 30-70 jaar hypertensie. Het percentage mannen met hypertensie is gemiddeld hoger (37,4%) dan het percentage vrouwen met hypertensie (26,2%)<sup>15</sup>. Volgens de ESH/ESC richtlijn ligt de prevalentie van therapieresistente hypertensie tussen de 5-30% van de totale hypertensie populatie<sup>16</sup>. De studie van Sarafidis et al., 2013 komt met een exacter percentage en geeft aan dat 8-12% van de volwassen patiënten met hypertensie in de Verenigde Staten therapieresistente hypertensie heeft<sup>17</sup>. Het blijft echter onduidelijk of deze patiënten daadwerkelijk therapieresistent zijn of dat ze bijv. niet trouw hun medicijnen (antihypertensiva) innemen<sup>18</sup>. Het percentage patiënten met echte therapieresistente hypertensie ligt dus mogelijk nog lager.

### 3.1.4 *Spontaan beloop en ernst van de aandoening*

Hypertensie gaat gepaard met een sterk verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte. Met een bloeddruk vanaf 115/75 mmHg verdubbelt het risico op cardiovasculaire ziekte bij elke toename van 20 mmHg SBP of 10 mmHg DBP<sup>19</sup>. Daarnaast is wereldwijd ongeveer 51% van de sterfte door een CVA en 45% van de sterfte door ischemische hartziekte toe te schrijven aan een hoge systolische bloeddruk<sup>20</sup>.

In Nederland zijn cardiovasculaire ziekte de belangrijkste oorzaak van sterfte bij vrouwen en de tweede oorzaak van sterfte bij mannen. In 2009 stierven er ruim 40.000 Nederlanders aan cardiovasculaire ziekte. Dit is ongeveer 30% van alle

<sup>12</sup> Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. ABC of hypertension - the pathophysiology of hypertension. *BMJ*. 2001; 322: 912-16.

<sup>13</sup> William B, Kannel MD. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Special Communications*. 1996; 275(24):1571-76.

<sup>14</sup> World Health Organisation. *Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva, 2009.

<sup>15</sup> Nationaal Kompas Volksgezondheid. Geraadpleegd in januari 2017: <https://www.volksgezondheidzorg.info/onderwerp/bloeddruk/cijfers-context/huidige-situatie#node-verhoogde-bloeddruk-naar-leeftijd>

<sup>16</sup> Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2159-2219.

<sup>17</sup> Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension – its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9(1):51-8.

<sup>18</sup> De onderzoekers van de SYMPATHY-studie hebben aangegeven dat sommige patiënten in werkelijkheid niet therapieresistent zijn. Deze groep bestaat uit: witte jassen hypertensie, niet gediagnosticeerde secundaire vormen van hypertensie, slecht gedoseerde medicatie en sterk wisselende therapietrouw.

<sup>19</sup> Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective study. *Lancet*. 2002; 360 (9349):1903-13.

<sup>20</sup> World Health Organisation. *Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva, 2009.

sterfte<sup>21</sup>. Mogelijk ligt bij patiënten met therapieresistente hypertensie het risico op cardiovasculaire ziekte nog hoger, doordat deze patiënten meestal te maken hebben met langdurige ernstige hypertensie en andere comorbiditeiten zoals diabetes mellitus, slaapapneu, chronisch nierfalen en linkerventrikelhypertrofie<sup>21</sup>.

### 3.1.5 *Klachten en ziektelast*

Hypertensie wordt ook wel een 'sluipmoordenaar' genoemd. Mensen kunnen jaren een (veel) te hoge bloeddruk hebben, zonder hier last van te ondervinden. Hypertensie geeft namelijk zelden klachten. Bij een extreem hoge bloeddruk kan men de volgende klachten ervaren: duizeligheid, hoofdpijn, misselijk en wazig zien.

De ernst van een specifieke aandoening (ziektelast) kan bepaald worden met de disability weights van de WHO. Hiermee wordt de ernst van een aandoening weergegeven op een schaal tussen de 0 en 1, waarbij 0 staat voor geen ziektelast en 1 een hoge ziektelast (1=equivalent aan sterfte). Voor hypertensie hebben wij geen ziektelast gegevens (disability weights) gevonden. Voor de gevolgen van hypertensie zoals hartfalen en beroerte zijn er wel disability weights. De disability weights voor hartfalen zijn: 0.037 (hartfalen mild); 0.07 (hartfalen gematigd); 0.186 (hartfalen ernstig). De disability weights voor een beroerte zijn: 0.021 (beroerte mild); 0.076 (beroerte gematigd); 0.312 (beroerte gematigd + cognitieve problemen); 0.539 (beroerte ernstig); 0.567 (beroerte ernstig + cognitieve problemen).

### 3.1.6 *Diagnose*

In het algemeen wordt de diagnose hypertensie gebaseerd op meerdere bloeddrukmetingen die op verschillende dagen gemeten zijn<sup>22</sup>. In de dagelijkse praktijk wordt de bloeddruk gemeten door een arts, doktersassistente, verpleegkundige, praktijkondersteuner in de huisartsenpraktijk of in het ziekenhuis (spreekkamerbloeddrukmeting) of door de patiënt zelf thuis (thuisbloeddrukmetingen). Naast de spreekkamerbloeddrukmetingen en thuisbloeddrukmetingen, bestaan er ook ambulante bloeddrukmetingen (ABPM). Bij deze metingen worden automatische herhaaldelijke metingen (bijv. elk halfuur) over een bepaalde periode (bijv. 24 uur) buiten de setting van de kliniek of huisartsenpraktijk uitgevoerd<sup>23</sup>.

Voor het bepalen of een patiënt therapieresistent is, moet niet alleen de spreekkamer SBP hoger zijn dan 140 mmHg en de patiënt 3 antihypertensiva van verschillende klassen (idealerweise inclusief een diureticum) en in adequate doseringen gebruiken, ook staan in de Nederlandse behandelrichtlijn de volgende aandachtspunten:

1. Evalueer de therapietrouw.
2. Evalueer en intensiveer zo mogelijk de behandeling van bijdragende leefstijlfactoren: obesitas; lichamelijke activiteit; excessief alcoholgebruik; zoutinname.
3. Stop of verminder (zo mogelijk) potentiële bloeddrukverhogers.
4. Overweeg de mogelijkheid van secundaire hypertensie.
5. Intensiveer de medicamenteuze behandeling door:
  - bevordering van therapietrouw: therapietrouw neemt toe bij minder pillen. Medicijnuitgifte middels een baxter, éénmaal daags toedienen van medicatie, frequente controles en thuisbloeddrukmetingen.

<sup>21</sup> NHG. Cardiovasculair risicomanagement (Tweede herziening). Huisarts Wet. 2012; 55(1):14-28.

<sup>22</sup> Bij een zeer ernstig verhoogde bloeddruk (>200 mmHg) kan de diagnose worden gesteld op basis van drie metingen tijdens één consult.

<sup>23</sup> NHG. Cardiovasculair risicomanagement (Tweede herziening). Huisarts Wet. 2012; 55(1):14-28.

- Toevoeging van spironlacton 12,5-50 mg/d aan de medicatie (bij bijwerkingen eventueel vervangen door eplerenon of amiloride 2,5-10 mg/d), wat vaak leidt to een effectieve bloeddrukdaling; cave hyperkaliëmie, niet starten als serumkalium >5.0 mmol/l.

Volgens het stappenplan dient een huisarts te overwegen om een patiënt door te verwijzen naar een internist als er een hoog risico op hart – en vaatziekte is en er gedurende > 6 maanden persisterende (therapieresistente) hypertensie bestaat bij:

- patiënten jonger dan 65 jaar;
- patiënten van 65 jaar en ouder, bij een SBP > 160 mg<sup>24</sup>.

### 3.1.7 *Gebruikelijke behandeling*

Het doel van de behandeling bij (therapieresistente) hypertensie, is het verlagen van de bloeddruk bij patiënten met (therapieresistente) hypertensie en daarmee het risico op cardiovasculaire ziekte en complicaties en sterfte als gevolg van cardiovasculaire ziekte.

De gebruikelijke behandeling bij therapieresistente hypertensie bestaat uit leefstijladviesing (o.a. over gezond eten, alcoholgebruik, gewichtbeheersing, voldoende lichamelijke activiteit, stoppen met roken en het voorkomen van stress), behandeling van secundaire hypertensie en gebruik van verschillende combinaties van antihypertensiva<sup>25,26</sup>.

### 3.1.8 *Beschrijving van de te beoordelen interventie*

In de afgelopen jaren zijn een aantal niet-medicijn gerelateerde interventies voor de behandeling van therapieresistente hypertensie ontwikkeld als therapeutische optie, waaronder baroreflex activatie therapie (BAT). Het werkingsmechanisme van BAT is niet exact bekend, maar berust o.a. op de elektrische activatie van de baroreceptorreflex<sup>27</sup>.

#### 3.1.8.1 *Werkingsmechanisme BAT*

De baroreceptorreflex is een essentiële component in de regulatie van de bloeddruk. In de wand van de aorta en de arteria carotis liggen rekgevoelige baroreceptoren. Bij een verhoging van de bloeddruk worden deze receptoren geactiveerd, waardoor afferente elektrische signalen via de sinus carotis zenuw naar de medulla (medulla oblongata) in de hersenen worden gestuurd die de autonome tonus reguleren. De verwerking van de afferente elektrische signalen in de medulla oblongata zorgen voor een afname in de sympathische tonus en een toename in de parasympathische tonus. Dit veroorzaakt een lagere hartslag en relaxatie van de arteriolen (vasodilatatie), waardoor de bloeddruk daalt<sup>28,29</sup>. Met andere woorden, de baroreceptorreflex bestaat uit een negatieve feedbackloop die door activatie van de baroreceptoren in de aorta of arteria carotis resulteert in een bloeddrukdaling<sup>30</sup>.

<sup>24</sup> Het onderscheid naar leeftijd wordt gemaakt, omdat bij individuen ouder dan 65 jaar arteriële verstijving een steeds belangrijkere oorzaak wordt van systolische hypertensie en van therapieresistente hypertensie.

<sup>25</sup> NHG. Cardiovasculair risicomangement (Tweede herziening). Huisarts Wet. 2012; 55(1):14-28.

<sup>26</sup> De gebruikelijke behandeling is niet bij alle patiënten effectief. In sommige gevallen houden patiënten zich niet goed aan de leefstijlinterventies of zijn ze niet voldoende therapietrouw. In andere gevallen zou er hypothetisch gezien sprake kunnen zijn van echte therapieresistente hypertensie

<sup>27</sup> Alnima T, Leeuw de PW & Kroon AA. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Drug-Resistant Hypertension: New Developments. Cardiology Research and Practice. 2012; 587194.

<sup>28</sup> Papademetriou V, Doumas M, Faslis C, Tsioufis C, Douma S, Gkaliagkousi E, et al. Carotid Baroreceptor Stimulation for the Treatment of Resistant Hypertension. International Journal of Hypertension. 2011.

<sup>29</sup> Schmidli J, Allmen von RS & Mohaupt MG. Electrical carotid baroreceptor stimulation. Wien Med Wochenschr. 2014; 164: 508-514.

<sup>30</sup> Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J. Treatment strategies for Resistant Arterial Hypertension. Dtsch Arztebl Int. 2011; 108(43):725-731.



Lange tijd werd er gedacht dat de baroreceptorreflex alleen invloed had op de bloeddrukregulatie op de korte termijn. Recent onderzoek veronderstelt echter dat de baroreceptorreflex ook lange termijn invloed kan hebben op de bloeddrukregulatie. Hierop berust de rationale van BAT<sup>29</sup>.

De eerste ervaringen met BAT zijn opgedaan met het Rheos systeem (figuur 1). Dit systeem bestaat uit een implanteerbare pulsgenerator die subcutaan onder het sleutelbeen wordt geplaatst en twee elektrodes, die bilateraal (links en rechts) geïmplant worden op het buitenoppervlak van de arteria carotis<sup>29,31,32</sup>. De pulsgenerator wordt via subcutaan lopende draden verbonden met de elektrodes. Met behulp van de pulsgenerator worden de elektrodes gestimuleerd, waardoor gedacht wordt dat de baroreceptoren in de wand van de arteria carotis worden geactiveerd en als gevolg de baroreceptorreflex op gang wordt gebracht. De pulsgenerator wordt vaak 2-4 weken na implantatie geprogrammeerd met een stimulus amplitude tussen de 1-6 Volt.

Omdat het Rheos systeem niet volledig voldeed aan de gestelde veiligheidseisen werd een tweede generatie baroreceptorstimulatie apparaten ontwikkeld: het Barostim *neo* systeem<sup>33,34</sup>. Vergeleken met het Rheos systeem heeft het Barostim *neo* systeem een kleinere implanteerbare pulsgenerator met een verlengde batterijduur<sup>35</sup> en een kleinere elektrode, die unilateraal geplaatst wordt<sup>30,36</sup> (figuur 2 en figuur 3). Door de kleinere elektrode is er een kleinere incisie in het halsgebied noodzakelijk en wordt de blootstelling van de arteria carotis geminimaliseerd. Hierdoor is de kans op complicaties kleiner. Bovendien neemt door de unilaterale stimulatie de duur van de operatie en de kans op complicaties verder af. Daarnaast hoeft er voor de kleinere pulsgenerator een kleinere subcutane pocket onder het sleutelbeen te worden gemaakt. Al met al betekent dit dat de implantatie van het Barostim *neo* systeem een simpelere en veiligere procedure betreft dan het Rheos systeem<sup>28,30,37,38</sup>. Programmering en activatie van het Barostim *neo* systeem komt overeen met het Rheos systeem, maar het Barostim *neo* systeem kan wel draadloos aangestuurd worden. Het Barostim *neo* systeem heeft het Rheos systeem volledig vervangen (het Barostim *neo* systeem heeft in 2011 een CE-markering ontvangen voor gebruik in Europa).

BAT betreft een persoonsgebonden therapie. Met andere woorden, stimulatie van de elektrodes (amplitude, frequentie en impulswijdte) kan per persoon verschillen en wordt per persoon ingesteld<sup>39</sup>.

---

<sup>31</sup> Bij het implanteren van de elektrodes wordt intra-operatief getest op welke plek de elektrodes de beste hemodynamische response geven (mapping). Op deze plek worden de elektrodes vastgehecht.

<sup>32</sup> Alnima T, Leeuw de PW & Kroon AA. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Drug-Resistant Hypertension: New Developments. *Cardiology Research and Practice*. 2012; 587194.

<sup>33</sup> Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind randomized placebo controlled Rheos Pivotal Trial. *JACC*. 2011; 58(7):765-773.

<sup>34</sup> Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim *neo* trial. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2012: 1-7.

<sup>35</sup> De huidige batterijduur is ongeveer 5 jaar. Bij vervanging van de batterij moet de pulsgenerator volledig vervangen worden.

<sup>36</sup> De elektrode wordt meestal geplaatst op de rechter arteria carotis.

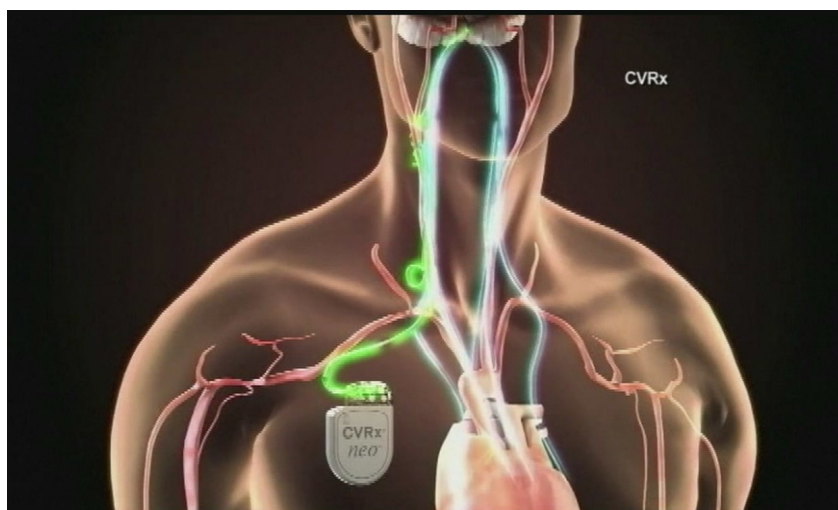
<sup>37</sup> De operaties die nodig zijn om het barostim *neo* systeem te implanteren worden doorgaans uitgevoerd door vasculaire chirurgen.

<sup>38</sup> Yoruk A, Bisognano JD & Gassler JP. Baroreceptor Stimulation for Resistant Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2016:1-6.

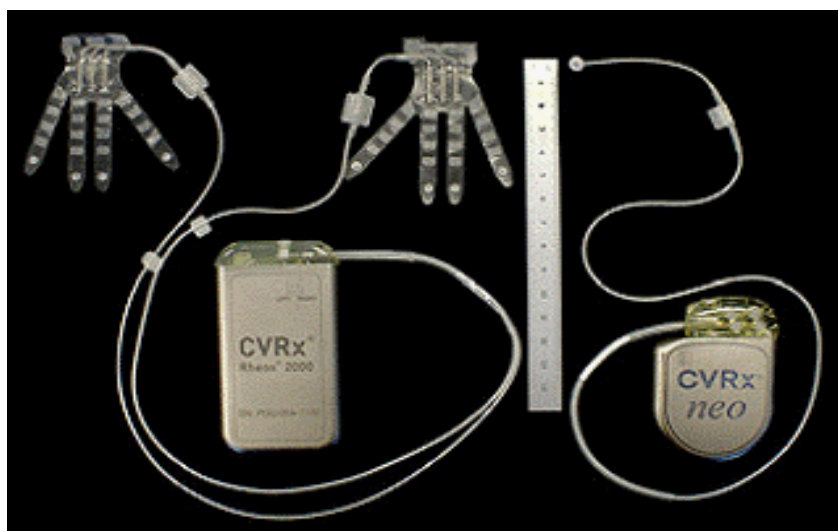
<sup>39</sup> Tordoir JHM, Scheffers I, Schmidli J, Savolainen H, Liebeskind U, Hansky B, et al. An implantable carotid sinus baroreflex activating system: surgical technique and short-term outcome from a multi-center feasibility trial for the treatment of resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007; 33:414-421.



Figuur 1: *het Rheos systeem*



Figuur 2: *het Barostim neo systeem*



Figuur 3: *Verschil Rheos systeem en Barostim neo systeem*

### 3.2 Richtlijnen / standpunten

#### Positionering BAT in het behandeltraject

BAT (toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling) is een mogelijke behandeling voor patiënten met therapieresistente hypertensie, bij wie de gebruikelijke behandeling niet – of tot een onvoldoende afname van de bloeddruk leidt. Naast de gebruikelijke behandeling is er voor deze patiëntengroep geen alternatieve behandeling.

#### Nationaal

In de Nederlandse richtlijn van de NHG 'Cardiovasculair risicomanagement' wordt de toepassing van BAT bij therapieresistente hypertensie niet beschreven.

#### Internationaal

In de Europese richtlijn 'ESH and ESC Guidelines' is BAT als aanvullende therapie opgenomen voor de behandeling van therapieresistente hypertensie (class IIB en level C). In de richtlijn staat dat BAT als behandeloptie *overwogen zou kunnen worden* ('may be considered') als bij een patiënt de bloeddruk niet gecontroleerd kan worden ondanks optimale medicijntherapie en dit volledig gedocumenteerd is. De richtlijn beveelt aan om BAT alleen te overwegen bij patiënten met 'echte' therapieresistente hypertensie met een spreekkamer SBP van  $\geq 160$  mmHg of spreekkamer DBP  $\geq 110$  mmHg en een bloeddruk verhoging bevestigd met ABPM. Daarnaast moet BAT beperkt worden tot patiënten met therapieresistente hypertensie die een hoog risico hebben op cardiovasculaire ziekte. Het is fundamenteel dat van te voren bepaald wordt of de afname in de bloeddruk gepaard gaat met de afname in incidentie in cardiovasculaire morbiditeit en fatale gebeurtenissen. BAT mag alleen uitgevoerd worden door ervaren professionals en de diagnosestelling en follow-up moet beperkt worden tot geselecteerde hypertensie centra. Daarnaast is de ESH/ESC van mening dat data over de lange termijn effectiviteit en veiligheid van BAT nog onvoldoende is en dat meer gegevens nodig zijn om hierover conclusies te kunnen trekken.

In 2015 heeft de NICE een 'guidance' geschreven over de toepassing van BAT voor de behandeling van therapieresistente hypertensie. De NICE is van mening dat het huidige bewijs met betrekking tot de veiligheid en effectiviteit van BAT voor de behandeling van therapieresistente hypertensie ontoereikend is. Daarom zou BAT, volgens de NICE, alleen gebruikt moeten worden in onderzoeksverband. Verder beveelt de NICE aan om in toekomstig onderzoek (naar BAT bij therapieresistente hypertensie) de patiëntselectie gedetailleerd te beschrijven en de gebruikte apparaten en technieken te specificeren. Ook moet in toekomstig onderzoek beschreven worden welke bloeddrukveranderingen het resultaat zijn van barostimulatie en welke bloeddrukeffecten veroorzaakt worden door andere factoren. Ten slotte beveelt de NICE aan om de volgende uitkomsten te rapporteren: de duur van het effect van baroreflex stimulatie, levensduur pulsgenerator en complicaties van de hypertensie (bijv. myocard infarct en beroerte)<sup>40</sup>.

<sup>40</sup> NICE. Implanting a baroreceptor stimulation device for resistant hypertension. 2015. geraadpleegd in januari 2017 via <https://www.nice.org.uk/guidance/IPG533/chapter/1-Recommendations>

### 3.3 Beoordelingsstappen

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

- Zoeken en selecteren van evidence/informatie (zie onderdeel 3.4);
- Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs (zie onderdeel 3.7);
- Vaststellen eindbeoordeling (zie onderdeel 4).

### 3.4 Zoeken en selecteren van evidence/informatie

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

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

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

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

#### 3.4.1 Scoping

We hebben een concept PICOT voorgelegd aan relevante partijen (zie paragraaf 5.1). Na de scoping is een definitieve PICOT vastgesteld, welke we hebben weergegeven in de paragrafen 3.4.2 t/m 3.4.3. Vervolgens hebben we een systematische review uitgevoerd naar de effectiviteit van BAT bij therapieresistente hypertensie.

#### 3.4.2 PICOT en passend onderzoeksprofiel

<b>P = patients</b>	<p>Patiënten met therapieresistente essentiële<sup>41</sup> hypertensie.</p> <p><i>Definitie therapieresistente hypertensie:</i> Spreekkamer SBP <math>\geq</math> 140 mmHg of 24h ABPM SBP <math>\geq</math> 130 mmHg ondanks het gebruik van ten minste 3 antihypertensiva van verschillende klassen (idealiter inclusief een diureticum), en in adequate doseringen<sup>42</sup>.</p> <p><i>Definitie essentiële hypertensie:</i> Er is geen oorzaak voor de onderliggende hypertensie. Als er wel een specifieke oorzaak wordt gevonden, zoals bijvoorbeeld een vernauwing van de nierslagader of een hormonale afwijking, dan spreekt men van secundaire hypertensie.</p>
---------------------	--

<sup>41</sup> Secundaire hypertensie moet zijn uitgesloten

<sup>42</sup> NHG. Cardiovasculair risicomanagement (Tweede herziening). Huisarts Wet. 2012; 55(1): 14-28.

<b>I = intervention</b>	Baroreflex activatie therapie (BAT) toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling.
<b>C = comparator</b>	Gebruikelijke behandeling <sup>43</sup> (zonder of met placebobehandeling (sham-gecontroleerd)).
<b>O = outcome</b>	<p><u>Cruciaal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Cardiovasculaire gebeurtenissen<sup>44</sup> (o.a. herseninfarct, hartinfarct, hartfalen, plotseling overlijden, perifere slagaderziekte, hypertensieve eindorgaanschade en eindstadium nierziekte<sup>45</sup>).</li> <li>◆ Bloeddruk<sup>46</sup> in mmHg (24h ABPM SBP en DBP en ter ondersteuning spreekkamer SBP en DBP en/of BpTRU SBP en DBP<sup>47</sup>).</li> <li>◆ Complicaties van de behandeling (gemeten als ernstige complicaties, alle complicaties en procedure en systeem gerelateerde complicaties. Ernstige complicaties zijn gedefinieerd als: sterfte, levensbedreigende gebeurtenissen, ziekenhuisopname, verlenging van ziekenhuisopname en permanent functionele of structurele schade).</li> </ul> <p><u>Belangrijk:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Medicijntherapie en adherentie aangetoond in het bloed van de patiënt.</li> <li>◆ Kwaliteit van leven.</li> </ul>
<b>T = time</b>	<p><u>Korte termijn effecten:</u> ≥ 6 maanden<sup>48</sup>.</p> <p><u>Lange termijn effecten:</u> ≥ 24 maanden<sup>49</sup>.</p>

<sup>43</sup> De gebruikelijke behandeling bestaat uit leefstijlinterventies, behandeling van secundaire hypertensie en medicijntherapie. In dit geval betreft de medicijntherapie het gebruik van ten minste 3 antihypertensiva van verschillende klassen (idealiter inclusief een diureticum) en in adequate doseringen.

<sup>44</sup> Het effect op cardiovasculaire gebeurtenissen wordt alleen in lange termijn studies onderzocht, omdat een lange follow-up duur vereist is. Dergelijke studies zijn praktisch gezien lastig uitvoerbaar en komen niet veel voor.

<sup>45</sup> Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2159-2219.

<sup>46</sup> Bloeddruk is een internationaal geaccepteerde intermediaire uitkomstmaat voor cardiovasculaire gebeurtenissen.

<sup>47</sup> BpTRU = een eerste meting wordt uitgevoerd in de aanwezigheid van de arts, vervolgens worden er 5 metingen uitgevoerd zonder aanwezigheid van de arts en wordt een gemiddelde van deze 5 metingen genomen. Wij zijn van mening dat ABPM bloeddrukmetingen betrouwbaarder zijn dan de bloeddruk gemeten in de spreekkamer. Daarom gebruiken we de resultaten van de spreekkamer SBP en DBP en BpTRU SBP en DBP alleen om te checken of deze overeenkomen met die van de ABPM bloeddrukmeting.

<sup>48</sup> Om de relatieve effectiviteit van BAT te bepalen – zie hoofdstuk 2.

<sup>49</sup> Om te beoordelen of het effect van BAT beklijft op de cruciale uitkomstmaten.

<b>S = study design</b>	<p><u>Korte termijn effecten:</u> RCT met een sham of geen sham gecontroleerde vergelijkende arm<sup>50</sup>.</p> <p><u>Lange termijn effecten:</u> RCT en/of eenarmige niet vergelijkende cohort studie die bijvoorbeeld voortkomt uit een RCT en/of eenarmige niet vergelijkende cohort studie en waarin het effect op lange termijn (bijv. T ≥ 24 maanden) wordt vergeleken met het effect op de korte termijn (bijv. T = 6 maanden).</p> <p><u>Veiligheid:</u> Voor het beoordelen van de veiligheid van BAT, nemen wij ook case series mee in de beoordeling.</p>
-------------------------	---

Om het effect van BAT bij therapieresistente hypertensie te bepalen, zullen wij nagaan wat de relatieve effectiviteit (voor uitleg zie hoofdstuk 2) van BAT toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling vergeleken met alleen de gebruikelijke behandeling is. Daarnaast zullen wij ook bepalen of het effect van BAT beklijft. De relatieve effectiviteit op de cruciale uitkomstmaten zal bepaald worden bij ten minste 6 maanden en zal gebruikt worden om te beoordelen of deze interventie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De lange termijn data (ten minste 24 maanden) zal slechts gebruikt worden om te bepalen of het effect van BAT op de cruciale uitkomstmaten beklijft. Met andere woorden, het beoordelen van de stand van de wetenschap en praktijk zal bij deze interventie primair berusten op de relatieve effectiviteit bij ten minste 6 maanden. Het lange termijn effect (beklijven effect) speelt in de beoordeling slechts een ondersteunende rol. Voor het bepalen van de relatieve effectiviteit is een RCT het benodigde onderzoeksdesign. Voor het bepalen van het beklijven van het effect is een RCT en/of eenarmige niet vergelijkende cohortstudie die bijvoorbeeld voortkomt uit een RCT en/of eenarmige niet vergelijkende cohortstudie en waarin het effect op de lange termijn (T≥24 maanden) wordt vergeleken met het effect op de korte termijn (T=6 maanden) het benodigde onderzoeksdesign.

Bloeddruk is een internationaal geaccepteerde intermediaire uitkomstmaat voor cardiovasculaire gebeurtenissen. Bloeddruk kan op verschillende manieren gemeten worden. Wij zijn van mening dat de resultaten zoals gemeten met de 24-uurs bloeddrukmetingen betrouwbaarder zijn dan die (eenmalig) zijn gemeten in de spreekkamer. Daarnaast kunnen spreekkamer bloeddrukmetingen resulteren in onecht hoge bloeddrukmetingen door het zogenaamde witte jas hypertensie effect. Waar mogelijk laten wij de resultaten op de bloeddruk zien die gedurende 24 uur zijn gemeten (24h ABPM systolische (SBP) en diastolische (DBP)) en in de spreekkamer (spreekkamer systolische (SBP) en diastolische (DBP)). Indien zowel 24-uurs als spreekkamer bloeddrukmetingen beschikbaar zijn, zullen de spreekkamer bloeddrukmetingen alleen gebruikt worden om te checken of deze overeenkomen met die van de 24-uurs bloeddrukmeting.

<sup>50</sup> Onze voorkeur gaat uit naar een sham gecontroleerde studie, omdat niet geblindeerde interventie - en controlegroepen tot vertekening van het effect kunnen leiden.

### 3.4.3 *Minimaal vereist klinisch relevant verschil in uitkomst*

Voor de uitkomstmaten cardiovasculaire gebeurtenissen en complicaties van de behandeling (ernstige complicaties en alle complicaties) hebben wij geen minimaal vereist klinisch relevant verschil kunnen bepalen. Daarom houden wij voor deze uitkomstmaten de default waarden die GRADE hanteert aan. Dit is een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25. Dit komt overeen met een matig tot redelijk effect. Voor de procedure en systeem gerelateerde complicaties hanteren wij, net zoals Bisognano et al., 2011, een procedure of systeem adverse event free rate van 82%. Dit percentage komt overeen met de procedure veiligheid voor implanteerbare cardioverter defibrillators en pacemakers<sup>51</sup>.

Op de 24h (ABPM) SBP vinden wij een minimaal vereiste afname van 10 mmHg noodzakelijk om te kunnen spreken over een klinisch relevant effect. Hetzelfde verschil hebben wij aangehouden voor de spreekkamer SBP. Voor de 24h (ABPM) DBP en spreekkamer DBP vinden wij een minimaal vereiste afname van 5 mmHg noodzakelijk om te kunnen spreken over een klinisch relevant effect. Bovenstaande waardes worden aangehouden omdat een bloeddrukdaling van 10/5 mmHg (systolisch/diastolisch) door de beroepsgroep over het algemeen beschouwd wordt als een klinisch relevante reductie. Daarnaast laat de meta-analyse van Zanchetti et al., 2015 zien dat een afname van 10 mmHg SBP/5 mmHg DBP gepaard gaat met een daling in het risico op een beroerte, hartfalen, cardiovasculaire mortaliteit en ischemisch coronairlijden van respectievelijk 36%, 43%, 18% en 16%<sup>52</sup>. Ondanks dat wij een afname van 10mmHg SBP en 5 mmHg DBP als klinische relevantiegrens aanhouden, zijn wij eigenlijk van mening dat grotere bloeddrukafnames als klinische relevantiegrens gerechtvaardigd zouden zijn. Bloeddruk is weliswaar een internationaal geaccepteerde intermediaire uitkomstmaat voor cardiovasculaire gebeurtenissen, maar het gaat toch om een risico-inschatting omdat de 'harde' uitkomsten ontbreken. Daarnaast betreft het implanteren van het Barostim *neo* systeem een invasieve ingreep en moet de pulsgenerator om ongeveer de 5 jaar in zijn geheel vervangen worden in verband met de batterijvervanging.

### 3.4.4 *Zoekstrategie en selectie relevante informatie*

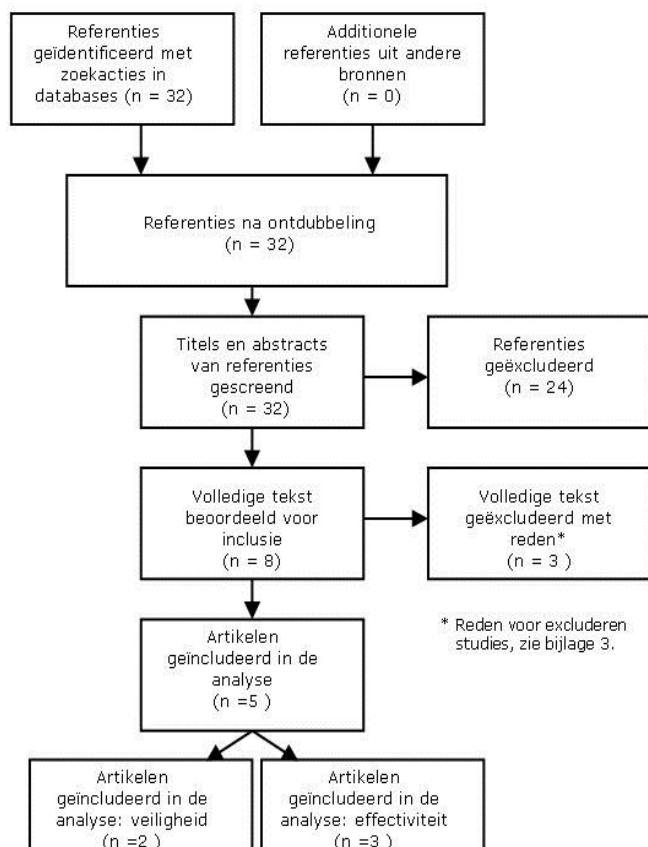
#### 3.4.4.1 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in februari 2017 een literatuursearch gedaan. Wij hebben toen ook gezocht naar standpunten en richtlijnen van andere organisaties en naar lopende klinische studies die betrekking hebben op BAT voor de behandeling van therapieresistente hypertensie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 2.

<sup>51</sup> Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind randomized placebo controlled Rheos Pivotal Trial. JACC. 2011; 58(7):765-773.

<sup>52</sup> Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized Controlled Trials of Blood Pressure Lowering in Hypertension: A Critical Reappraisal. Circulation research. 2015;116: 1058 -1073.

### 3.4.4.2 Resultaten literatuursearch



Om de effectiviteit van BAT te beoordelen, zijn studies uitgevoerd met het Rheos systeem en het Barostim neo systeem geselecteerd, omdat wij van mening zijn dat op het gebied van effectiviteit het Barostim neo systeem een doorontwikkeling is van het Rheos systeem. Daarentegen is voor het beoordelen van de veiligheid ervoor gekozen om alleen studies met het Barostim neo systeem te selecteren, omdat de verbeteringen in het Barostim neo systeem ten opzichte van het Rheos systeem hebben geleid tot een minder invasieve procedure (zie 3.1.8.1)<sup>53</sup>.

In onze beoordeling hebben wij vijf studies, die voldoen aan de (vastgestelde) PICOT, opgenomen. Voor het beoordelen van de effectiviteit van BAT zijn drie studies geïnccludeerd. Eén studie betreft een RCT en zal gebruikt worden om de relatieve effectiviteit van BAT bij ten minste 6 maanden te bepalen<sup>54</sup>. De andere twee studies betreffen eenarmige niet vergelijkende studies en zullen gebruikt worden om te bepalen of het effect van BAT beklijft (lange termijn effect)<sup>55</sup>. Daarnaast zijn er twee studies geïnccludeerd voor het beoordelen van de veiligheid van het Barostim *neo* systeem. Redenen voor het excluderen van studies

<sup>53</sup> Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim *neo* trial. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2012: 1-7.

<sup>54</sup> De relatieve effectiviteit van BAT bij ten minste 6 maanden op de cruciale uitkomstmaten zal gebruikt worden om een oordeel te vormen over de stand van de wetenschap en praktijk.

<sup>55</sup> Een oordeel over het beklijven van het effect speelt in de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk geen primaire rol, maar een ondersteunende rol.



beschrijven wij in bijlage 3(\*). In bijlage 4 beschrijven wij de kenmerken van de geïnccludeerde studies en in bijlage 5 de baselinekarakteristieken.

#### 3.4.4.3 Standpunten en richtlijnen andere organisaties

Verschillende Amerikaanse verzekeraars beschouwen BAT als een experimentele behandeling en vinden dat er in de literatuur onvoldoende bewijs is om de effectiviteit van BAT voor de behandeling van therapieresistente hypertensie te ondersteunen<sup>56,57,58</sup>. De Australische HTA organisatie ASERNIP-S is het hiermee eens en vindt eveneens dat er onvoldoende kosteneffectiviteitsdata met betrekking tot het gebruik van BAT bij therapieresistente hypertensie beschikbaar is<sup>59</sup>. De Canadese HTA organisatie CADTH benadrukt dat behandeling met BAT bij niet alle patiënten met therapieresistente hypertensie leidt tot de beoogde bloeddrukdaling. Daarom vinden zij, net zoals de NICE, dat er ook meer onderzoek gedaan moet worden voor welke patiënten BAT geïndiceerd zou moeten worden<sup>60</sup>. Meer informatie over de relevante standpunten van buitenlandse organisaties is weergegeven in bijlage 6.

#### 3.4.4.4 Lopende klinische studies

Op dit moment worden er in de Verenigde Staten en Scandinavië twee studies uitgevoerd waarin de effectiviteit van BAT bij therapieresistente hypertensie wordt onderzocht. De kenmerken van deze studies staan in bijlage 7. De resultaten van deze studies worden tussen eind 2017 en 2020 verwacht. Eén studie betreft een dubbelblinde sham-gecontroleerde studie waarin BAT ON toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling wordt vergeleken met BAT OFF en de gebruikelijke behandeling. De andere studie is een gecontroleerde gerandomiseerde studie waarin BAT toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling wordt vergeleken met de gebruikelijke behandeling alleen. Beide studies onderzoeken het effect van BAT op de bloeddruk. De follow-up periode van de klinische studies ligt tussen de 6 en 16 maanden en het aantal te includeren patiënten tussen de 100 en 310 patiënten. Beide studies voldoen gedeeltelijk aan de PICOT zoals opgesteld in deze beoordeling voor wat betreft de korte termijn effecten. In deze studies wordt het effect van BAT op cardiovasculaire aandoeningen niet onderzocht. Hierbij moeten we opmerken dat het lastig is om een uitspraak te doen op harde cardiovasculaire uitkomstmaten, omdat een groot aantal cardiovasculaire events nodig is en een lange follow-up duur dus vereist<sup>61</sup>.

Naast de twee klinische studies is er ook een register opgezet in Duitsland om het effect van BAT bij therapieresistente hypertensie te evalueren. In dit register zullen ongeveer 500 patiënten opgenomen worden. De follow-up periode is maximaal 3 jaar en de resultaten worden in 2021 opgeleverd. Ook loopt er in Frankrijk nog een kosteneffectiviteitsstudie, waarin 128 patiënten geïnccludeerd zullen worden. De resultaten van deze studie worden in 2018 opgeleverd.

<sup>56</sup> Aetna. Carotid Sinus Stimulation for Hypertension. 2016. Geraadpleegd in januari 2017 via [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800\\_899/0820.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0820.html)

<sup>57</sup> Anthem. Carotid Sinus Baroreceptor Stimulation Devices. 2016. Geraadpleegd in januari 2017 via [https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp\\_pw\\_c139287.htm](https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_c139287.htm)

<sup>58</sup> CIGNA. Chronic baroreceptor stimulation of the carotid sinus. 2016. Geraadpleegd in januari 2017 via [https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm\\_0504\\_coveragepositioncriteria\\_omni\\_bus\\_codes.pdf](https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0504_coveragepositioncriteria_omni_bus_codes.pdf)

<sup>59</sup> ASERNIP-S. Implantable carotid sinus baroreflex device for the treatment of drug-resistant hypertension. 2014. Geraadpleegd in januari 2017 via [https://www.health.qld.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0026/433772/wp066\\_update.pdf](https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0026/433772/wp066_update.pdf)

<sup>60</sup> CADTH. Baroreflex Activation Therapy for Treatment Resistant Hypertension: the Barostim *neo*. 2015. Geraadpleegd januari 2017 via

[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0027\\_Baroreflex\\_Therapy\\_for\\_TRH\\_e\\_rev.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0027_Baroreflex_Therapy_for_TRH_e_rev.pdf)

<sup>61</sup> Zorginstituut Nederland. Renale denervatie bij therapieresistente essentiële hypertensie. 2016.

### 3.5

#### Kenmerken van de studies

Om de relatieve effectiviteit en het beklijven van het effect van BAT te bepalen zijn drie studies geïnccludeerd: Bisognano et al., 2011 (Rheos Pivotal Trial – relatieve effectiviteit), Bakris et al., 2011 (beklijven effect) en Scheffers et al., 2010 (DEBuT-HT trial – beklijven effect).

**Bisognano et al., 2011 (De Rheos Pivotal Trial)**<sup>62</sup> is een dubbelblinde gerandomiseerde multicenter placebo-gecontroleerde fase III studie. De studie had als doel om de (relatieve) effectiviteit en veiligheid van BAT met het Rheos systeem bij patiënten met therapieresistente hypertensie te bepalen. Naast de gebruikelijke behandeling werden patiënten gerandomiseerd (2:1) voor BAT ON (n = 181) of BAT OFF (n = 84)<sup>63</sup>. De interventiegroep startte 1 maand na implantatie met BAT therapie en de controlegroep startte 7 maanden na implantatie met BAT therapie<sup>64</sup>. Gedurende de studie kon de medicijntherapie aangepast worden. De gemiddelde spreekkamer SBP was bij aanvang in de interventie - en controlegroep respectievelijk 169 (SD 26) en 168 (SD 24) mmHg. De bloeddruk bij 6 en 12 maanden follow-up werd vergeleken met de bloeddruk die gemeten is, nadat het Rheos systeem was geïmplanteerd, maar nog niet geactiveerd (*post implant, pre-activation*). Dit is het baseline tijdstip. Responders werden gedefinieerd als patiënten, waarbij de spreekkamer SBP bij 6 maanden met ten minste 10 mmHg was afgenomen vergeleken met baseline.

**Bakris et al., 2011**<sup>65</sup> is een niet vergelijkende multicenter cohort studie en voortzetting van de Rheos Pivotal Trial, waarin het lange termijn effect van BAT op de bloeddruk wordt onderzocht. Alle patiënten die deel hadden genomen aan de Rheos Pivotal trial konden deelnemen aan deze lange termijn studie<sup>66,67</sup>. Patiënten werden geclassificeerd als Responders (n=244), Indeterminate (n=32) of Withdrawn (n=46). De Responder groep bestond uit patiënten waarbij de SBP na 6 maanden BAT therapie was afgenomen tot  $\leq 140$  mmHg (of  $\leq 130$  mmHg bij patiënten met diabetes en nierziekten), patiënten waarbij de SBP was afgenomen met 20mmHg of meer, patiënten waarbij de SBP toenam met 20mmHg of meer nadat het Rheos systeem werd uitgeschakeld, patiënten die een hypertensieve crisis met een SBP van 220 mmHg doormaakten nadat het Rheos systeem was uitgeschakeld en geen hypertensieve crisis doormaakten wanneer het Rheos systeem ingeschakeld was en patiënten die voldeden aan de protocol criteria voor het vervangen van het Rheos systeem i.v.m. een batterijvervanging. Bij patiënten in de Respondersgroep kon de pulsgenerator vervangen worden i.v.m. een batterijvervanging. De Indeterminate groep bestond uit patiënten, die (nog) niet aan de responder criteria voldeden en waarbij de pulsgenerator nog niet vervangen hoefde te worden. De Withdrawn groep bestond uit patiënten die niet langer deelnamen aan de studie, maar waarvan de bloeddruk wel nog gemeten werd. Gedurende de studie kon de medicijntherapie aangepast worden. Bij aanvang van de studie was de spreekkamer SBP 168-169

<sup>62</sup> Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind randomized placebo controlled Rheos Pivotal Trial. JACC. 2011; 58(7):765-773. Deze studie zal gebruikt worden om de relatieve effectiviteit van BAT bij ten minste 6 maanden te bepalen.

<sup>63</sup> 326 patiënten voldeden aan de inclusiecriteria. Hiervan kregen er 322 het Rheos systeem geïmplanteerd, waarvan er 265 gerandomiseerd werden.

<sup>64</sup> De stimulatie was bilateraal (25%) of unilateraal (75%).

<sup>65</sup> Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex Activation Therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. 2012. J Am Soc Hypertens. 2012; 6(2): 152-8. Deze studie zal gebruikt worden om te bepalen of het effect van BAT beklijft (lange termijn effect).

<sup>66</sup> Tenzij de behandelend arts adviseerde om BAT therapie stop te zetten.

<sup>67</sup> Naast de 265 patiënten die in de studie van Bisognano et al., 2011 gerandomiseerd werden, waren er nog 57 patiënten bij wie het Rheos systeem geïmplanteerd was (n=322). Ook deze patiënten zijn onderdeel van de Rheos Pivotal trial en konden deelnemen aan de vervolgstudie, waardoor dus meer patiënten deelnamen aan de vervolgstudie dan aan de RCT.

(SD 24-26) mmHg. De spreekkamer bloeddruk (BpTRU meting) werd gemeten bij 12 maanden follow-up en tijdens de 'last visit'. De spreekkamer bloeddruk bij 12 maanden follow-up en tijdens de 'last visit' werd vergeleken met de spreekkamer bloeddruk die gemeten is, voordat het Rheos systeem geïmplanteerd werd (*pre-implant*). Gemiddeld was de 'last visit' 28 (SD 9) maanden na implantatie met een maximum van 53 maanden.

**Scheffers et al., 2010 (De DEBuT-HT trial)**<sup>68</sup> is een Europese multicenter niet vergelijkende voor-na studie met 45 patiënten en had als doel om te beoordelen of het Rheos systeem bij patiënten met therapieresistente hypertensie de bloeddruk veilig kon verlagen. Alle deelnemers kregen, naast de gebruikelijke behandeling, het Rheos systeem geïmplanteerd. Gedurende de studie kon, indien medisch noodzakelijk, de medicijntherapie worden aangepast. Bij aanvang van de studie was de gemiddelde spreekkamer bloeddruk 179 (SD 29) mmHg. Het effect en de veiligheid van BAT werd bepaald na 3 maanden, 1 jaar en 2 jaar. De bloeddruk bij 3 maanden, 1 jaar en 2 jaar follow-up werd vergeleken met de bloeddruk die gemeten is, nadat het Rheos systeem geïmplanteerd was, maar voordat het Rheos systeem geactiveerd werd (*post-implant, pre-activation*). Dit is het baseline tijds punt. Zowel 24h ABPM als spreekkamer bloeddrukmetingen werden uitgevoerd.

Om de veiligheid van BAT te beoordelen hebben wij twee studies in de analyse geïnccludeerd: de studie van Hoppe et al., 2012 en de studie van Wallbach et al., 2016.

**Hoppe et al., 2012**<sup>69</sup> is een multicenter niet vergelijkende voor - na studie waarin 30 patiënten geïnccludeerd werden met therapieresistente hypertensie. De studie had als doel om de effectiviteit en veiligheid van BAT met het Barostim *neo* systeem aan te tonen. Alle patiënten kregen naast de gebruikelijke behandeling het Barostim *neo* systeem geïmplanteerd<sup>70</sup>. De behandelde artsen werden aangemoedigd om het medicijnregiem van de patiënten tijdens de studie te hanteren, maar aanpassingen waren wel toegestaan wanneer medisch noodzakelijk. Bij aanvang van de studie was de gemiddelde spreekkamer SBP 172 (SD 20) mmHg. Bij 6 maanden follow-up werden veranderingen in spreekkamer bloeddruk (BpTRU meting) gemeten en de systeem- en procedure-gerelateerde complicaties beschreven. De spreekkamer bloeddruk bij 6 maanden werd vergeleken met de spreekkamer bloeddruk die gemeten is, voordat het Barostim *neo* systeem geïmplanteerd werd (*pre-implant*). Dit is het baseline tijds punt.

**Wallbach et al., 2016**<sup>71</sup> is een niet vergelijkende voor - na studie waarin 44 patiënten met therapieresistente hypertensie geïnccludeerd werden. In de studie werd het effect en de veiligheid van BAT met het Barostim *neo* systeem onderzocht na 6 maanden follow-up. Bij alle patiënten werd naast de gebruikelijke behandeling het Barostim *neo* systeem geïmplanteerd. De medicijntherapie nam tijdens de studie

<sup>68</sup> Scheffers IJM, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoi JJM, Mohaupt MG, et al. Novel Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56(15):1254-8. Deze studie zal gebruikt worden om te bepalen of het effect van BAT beklijft (lange termijn effect).

<sup>69</sup> Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim *neo* trial. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2012: 1-7.

<sup>70</sup> Bij 90% van de patiënten werd de elektrode van het Barostim *neo* systeem op de rechter arteria carotis geïmplanteerd (rechts stimulatie).

<sup>71</sup> Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Luders S, Bohning E, Muller GA. Effects of baroreflex activation therapy on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2016; 67.

af. Bij aanvang van de studie was de gemiddelde spreekkamer SBP 171 (SD 24) mmHg. Patiënten werden gedefinieerd als responders wanneer de spreekkamer SBP afnam met  $\geq 10$  mmHg en/of de ABPM SBP afnam met  $\geq 5$  mmHg. Het baseline tijds punt van de studie was niet bekend.

### **Samenvatting kenmerken studies**

De studies zijn vergelijkbaar voor wat betreft de baselinekenmerken van de studies (bijlage 5) en de patiënten die geïnccludeerd zijn in de studies lijken allemaal te voldoen aan de criteria voor therapieresistente hypertensie<sup>72</sup>. In de studies lag de spreekkamer SBP tussen de 169 mmHg en 179 mmHg, de gemiddelde leeftijd tussen de 52 en 57 jaar, het percentage vrouwen tussen 36% en 53%, de gemiddelde BMI tussen de 30 en 32.6 en het antihypertensiva gebruik tussen de 5 en 6.5 antihypertensiva per patiënt. Wij zijn ons ervan bewust dat de verschillen in de baselinekenmerken de resultaten van de analyse(s) mogelijk (iets) kunnen beïnvloeden. Daarnaast is in de studies geen informatie opgenomen over hoe lang de patiënten welke medicijnen slikken, hoe lang zij ingesteld waren op hun huidige therapie en kon in alle studies de medicijntherapie aangepast worden<sup>73</sup>.

## **3.6**

### **Risk of bias**

Het risico op bias van de Rheos Pivotal Trial (bisognano et al., 2011) is beoordeeld met de 'Cochrane Risk of Bias tool'. Het risico op bias van de niet vergelijkende cohort studie en de niet vergelijkende voor-na studies is beoordeeld aan de hand van de 'key criteria for observational studies' uit het GRADE Handbook<sup>74</sup> (bijlage 8).

**Bisognano et al., 2011 (Rheos Pivotal Trial):** Het risico op bias van de Rheos Pivotal Trial is beoordeeld als matig. De randomisatieprocedure wordt niet goed beschreven. Hierdoor kunnen wij niet opmaken of de randomisatiereeks voorspelbaar en of mogelijk manipuleerbaar is geweest. Wel zijn de groepen bij aanvang vergelijkbaar op baselinekarakteristieken (bijlage 5). Alle deelnemers en de onderzoekers<sup>75</sup> werden geblindeerd tot en met 12 maanden follow-up. Er was berekend dat bij zes maanden follow-up 148 patiënten in de interventiegroep en 74 in de controlegroep nodig waren. Dit aantal is behaald. De uitval in beide armen is klein en vergelijkbaar. Tevens is er is een intention-to-treat analyse uitgevoerd. De primaire uitkomstmaten in de studie komen overeen met de beschrijving van de studie op [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)<sup>76</sup>. De secundaire uitkomstmaten, zoals beschreven op [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), worden niet weergegeven in de studie<sup>77</sup>. Daarnaast was het toegestaan om de medicijntherapie van de deelnemers tijdens de studie aan te passen. Uit de studie werd niet duidelijk in hoeverre dit ook daadwerkelijk is gebeurd en mogelijk de resultaten heeft beïnvloed. Tenslotte is de studie gesponsord door de fabrikant CVRx en is het onduidelijk welke rol de fabrikant heeft gespeeld bij het uitvoeren van de studie.

<sup>72</sup> In geen enkele studie is dit echter bevestigd door de medicijnadherentie aan te tonen in het bloed.

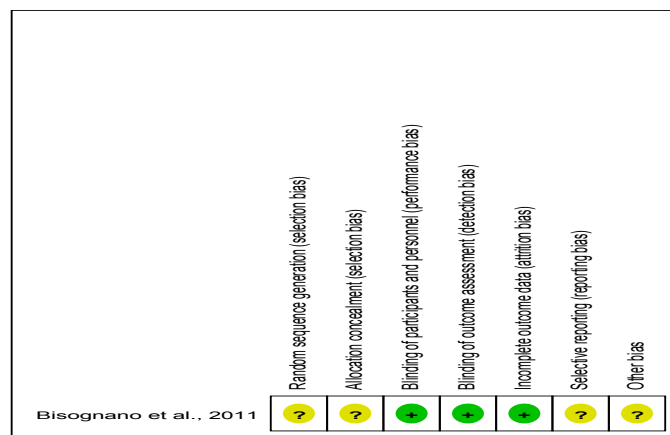
<sup>73</sup> In de studies van Scheffers et al., 2010 en Hoppe et al., 2012 werd de medicijntherapie alleen aangepast indien medisch noodzakelijk.

<sup>74</sup> GRADE Handbook. 2013. Geraadpleegd in februari 2017 via: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.m9385o5z3li7>

<sup>75</sup> De onderzoekers zijn tevens de uitkomstbeoordelaars.

<sup>76</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00442286?term=pivotal+AND+hypertension&rank=1>

<sup>77</sup> O.a. missen de 24h ABPM metingen.



Figuur 4: *Risico op bias Rheos Pivotal Trial*

**Bakris et al., 2011 & Scheffers et al., 2010 (DEBuT-HT-trial):** Het risico op bias van de niet vergelijkende multicenter cohortstudie en de niet vergelijkende voor – en na studie, die het lange termijn effect van BAT op de bloeddruk onderzoeken (beklijven effect), is beoordeeld als matig. In de studie van Bakris et al., 2011 kan de medicijntherapie tijdens de studie aangepast worden. Dit kan mogelijk het effect van BAT op de bloeddruk beïnvloeden en tot een over of onderschatting van het effect leiden. Hiervoor wordt niet gecorrigeerd. In de studie van Scheffers et al., 2010 kon, indien medisch noodzakelijk, ook de medicijntherapie aangepast worden. Ondanks dat geen significante veranderingen in de medicijntherapie hebben plaatsgevonden, kunnen we niet uitsluiten dat de medicijntherapie onaangepast is gebleven. In de studie van Scheffers et al., 2010 is er sprake van grote loss to follow-up (18%, 30% en 35%), waardoor de kans op vertekening van de resultaten groot is. In de studie van Bakris et al., 2011 is de follow-up duur van de deelnemers niet gelijk. De gemiddelde follow-up duur is 28 (SD 9) maanden met een maximum van 53 maanden. Bovendien zijn beide studies gesponsord door CVRx en is er mogelijk een conflict of interest. In de studie van Bakris et al., 2011 hebben wij het conflict of interest zelfs beoordeeld als groot, aangezien 4 van de 6 onderzoekers 'paid consultants' bij CVRx zijn en 1 onderzoeker een medewerker van CVRx is.

**Hoppe et al., 2012 & Wallbach et al., 2016:** Het risico op bias in de (multicenter) niet vergelijkende voor-na studies, waarmee we de veiligheid van BAT beoordelen, is ingeschat op matig. Beide studies zijn (deels) gesponsord door CVRx. De mate van conflict of interest is in de studie van Hoppe et al., 2012 beoordeeld als groot aangezien 7 van de 9 onderzoekers 'paid consultants or advisors' bij CVRx zijn en 2 onderzoekers zijn medewerkers van CVRx. In de studie van Wallbach et al., 2016 is de mate van conflict of interest lager aangezien maar 3 van de 8 onderzoekers betrokken zijn bij CVRx. Daarnaast wordt in de studie van Wallbach et al., 2016 niet goed beschreven hoe de veiligheid en de complicaties zijn gemeten en kan tijdens de studie de medicijntherapie worden aangepast. Hiervoor wordt niet gecorrigeerd. In de studie van Hoppe et al., 2012 neemt de medicijntherapie per patiënt af met 0.3 ( $\pm 0.3$ ) medicijnen. Ondanks dat dit geen significante verandering is, bleef de medicijntherapie dus niet onveranderd. Hiervoor werd niet gecorrigeerd.

	To develop and apply eligibility criteria	Adequate measurements (of both exposure and outcome)	Adequately control confounding	Complete or adequate follow-up	Other biases
Bakris et al., 2011	+	+	?	?	-
Hoppe et al., 2012	+	+	?	+	-
Scheffers et al., 2010	+	+	?	-	?
Wallbach et al., 2016	+	?	?	+	-

Figuur 5: Risico op bias lange termijn effect en veiligheid BAT

### 3.7

#### Resultaten en toepassing GRADE-methode

De kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs is beoordeeld met GRADE. GRADE bepaalt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat op basis van het risico op bias, inconsistentie, indirectheid van bewijs, imprecisie (onnauwkeurigheid) en publicatie bias. De mate van de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat is weergegeven in tabel 3.

#### Confounding

In de geïncludeerde studies worden verschillende baseline tijdstippen gebruikt. Sommige studies vergelijken de bloeddruk na (bijv.) 6 maanden follow-up met de bloeddruk die gemeten is, nadat het BAT systeem geïmplanteerd was, maar voordat het BAT systeem geactiveerd werd (*post-implant, pre-activation*). Andere studies vergelijken de bloeddruk na (bijv.) 6 maanden follow-up met de bloeddruk die gemeten is, voordat het BAT systeem geïmplanteerd werd (*pre-implant*). Uit de studie van Bisognano et al., 2011 blijkt dat de bloeddruk bij *pre-implant* hoger is dan de bloeddruk bij *post-implant, pre-activation* (verschil is ongeveer 10 mmHg; zie figuur 6 en figuur 7). Echter, het is onduidelijk of de lagere bloeddruk bij *post-implant, pre-activation* (alleen) veroorzaakt wordt door het implanteren van het BAT-systeem of dat andere (confounding) factoren hier ook een rol in spelen (bijv. verhoogde therapietrouw, hawthorne-effect). Dit zou in toekomstig onderzoek verder onderzocht moeten worden. Tevens moet onderzocht worden of de daling van de bloeddruk bij *post-implant, pre-activation* blijvend is.

#### Cruciale uitkomstmaten

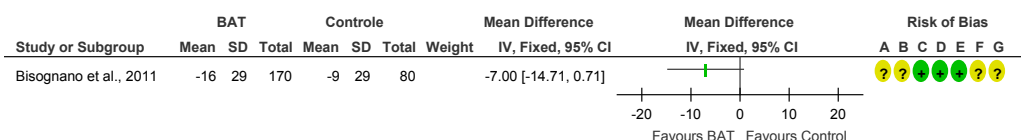
#### Cardiovasculaire gebeurtenissen

In geen van de geïncludeerde studies wordt het effect van BAT op het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen (zoals hartinfarct, hartfalen, beroerte plotseling overlijden, perifere slagaderziekte, hypertensieve eindorgaanschade en eindstadium nierziekte) beschreven. Voor deze uitkomstmaat is er dus geen effectschatting. Wij achten deze effectschatting wel van groot belang om conclusies over de meerwaarde van BAT ten opzichte van de gebruikelijke behandeling te kunnen trekken. Immers is het doel van BAT om de bloeddruk te verlagen en daarmee het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen. Maar wij zijn ons ook bewust dat

dergelijke studies lastig uitvoerbaar zijn, aangezien een groot aantal cardiovasculaire events en een lange follow-up duur nodig zijn om een uitspraak te kunnen doen over harde cardiovasculaire uitkomstmaten<sup>78</sup>. Deze uitkomstmaat is daarom slecht terug te vinden in de literatuur.

### Bloeddruk: Spreekkamer systolische bloeddrukmeting<sup>79</sup> bij 6 maanden follow-up

Op de korte termijn<sup>80</sup> verlaagt BAT, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling, mogelijk (lage kwaliteit van bewijs) de systolische bloeddruk zoals gemeten in de spreekkamer<sup>81</sup> (figuur 6). De gemiddelde afname is 7 mmHg (95% CI: -14.71, 0.71). Dit is een niet klinisch relevant effect (klinische relevantiegrens is -10 mmHg). Daarnaast bleek uit de studie van Bisognano et al., 2011 dat bij 54% van de patiënten behandeld met BAT, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling, en 46% van de patiënten alleen behandeld met de gebruikelijke behandeling de systolische bloeddruk zoals gemeten in de spreekkamer met 10 mmHg of meer afneemt. Het verschil in responders tussen de interventie- en controlegroep is dus slechts 8%.



#### Risk of bias legend

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

Figuur 6: Spreekkamer SBP bij 6 maanden follow-up

Zoals beschreven in hoofdstuk 3.5 wordt in de studie van Bisognano et al., 2011 de spreekkamerbloeddruk bij 6 maanden follow-up vergeleken met de spreekkamerbloeddruk die gemeten is, nadat het Rheos systeem geïmplanteerd was, maar voordat het Rheos systeem geactiveerd werd (*post-implant, pre-activation*). Dit is het baseline tijdstip. Als aanvullende analyse heeft Bisognano et al., 2011 ook de spreekkamerbloeddruk bij 6 maanden follow-up vergeleken met de spreekkamerbloeddruk, voordat het Rheos systeem geïmplanteerd werd (*pre-implant*). Deze analyse is weergegeven in bijlage 9. De conclusie op basis van de aanvullende analyse komt overeen met de conclusie op basis van de primaire analyse.

Er zijn geen gegevens (effectschattingen) over de effectiviteit van BAT op de 24h ABPM SBP, 24h ABPM DBP en spreekkamer DBP gerapporteerd. Hierover kunnen wij dus geen conclusies trekken.

### Bloeddruk: 24h ABPM en spreekkamer bloeddrukmetingen bij ten minste 24 maanden follow-up

<sup>78</sup> Zorginstituut Nederland. Renale denervatie bij therapieresistente essentiële hypertensie. 2016.

<sup>79</sup> De spreekkamer SBP is gemeten met een BpTRU meting.

<sup>80</sup> Om de relatieve effectiviteit van BAT te bepalen.

<sup>81</sup> In de studie van Bisognano et al., 2011 is alleen de spreekkamer SBP gemeten. Geen 24h ABPM bloeddrukmetingen of spreekkamer DBP bloeddrukmetingen zijn gerapporteerd.

Door de heterogeniteit<sup>82</sup> van de studies hebben wij de resultaten niet samengevoegd, maar beschrijven wij de resultaten narratief. Voor het beoordelen van de lange termijn effectiviteit<sup>83</sup> gaan wij, in eerste instantie, uit van de 24h ABPM bloeddrukmetingen (SBP en DBP) uit de studie van Scheffers et al., 2010<sup>84</sup>.

Wij zijn onzeker over de hoogte van de bloeddrukafname bij 24 maanden follow-up (zeer lage kwaliteit van bewijs) en daarmee zijn wij ook onzeker of het bloeddrukverlagende effect van BAT over een periode van 2 jaar beklijft. In de studie van Scheffers et al., 2010 lijkt de 24h SBP en DBP bloeddrukdaling bij  $\geq 24$  maanden follow-up (SBP: -24; SD 8. DBP: -13; SD 5) groter dan die bij 12 maanden follow-up<sup>85</sup> (SBP: -13; SD 3. DBP: -8; SD 2). Dit (toenemende) effect van BAT zien wij ook terug in de systolische en diastolische spreekkamerbloeddrukmetingen (tabel 1). We moeten echter voorzichtig zijn met het vergelijken van de groepen bij 12 maanden follow-up en bij 24 maanden follow-up, omdat de patiëntenaantallen zeer laag zijn. De studies van Scheffers et al., 2010 en Bakris et al., 2011 lijken beide een vermindering van de SBP bloeddruk, zoals gemeten in de spreekkamer, tussen de -33mmHg en -35 mmHg te laten zien bij 24 maanden follow-up (tabel 1 en tabel 2). Ondanks dat bij 24 maanden follow-up een (grote) afname op zowel de 24h als spreekkamerbloeddruk wordt gevonden hebben wij door de zeer lage kwaliteit<sup>86</sup> van het bewijs (tabel 3) geen inzicht in het werkelijke effect van BAT en weten wij niet in hoeverre bovengenoemde resultaten daadwerkelijk optreden.

Tabel 1: Lange termijn effect BAT op de bloeddruk – Scheffers et al., 2010. Cijfers zijn weergegeven als mean (SD).

•	3 maanden (n = 26)	1 jaar (n = 15)	2 jaar (n = 8)
24h ABPM SBP	- 6 (3) <sup>87</sup> mmHg	- 13 (3) mmHg	- 24 (8) mmHg
24h ABPM DBP	- 4 (2) mmHg	- 8 (2) mmHg	- 13 (5) mmHg
	3 maanden (n = 37)	1 jaar (n = 26)	2 jaar (n = 17)
Spreekkamer SBP	- 21 (4) mmHg	- 30 (6) mmHg	- 33 (8) mmHg
Spreekkamer DBP	- 12 (2) mmHg	- 20 (4) mmHg	- 22 (6) mmHg

<sup>82</sup> In de studie van Bakris et al., 2011 en Scheffers et al., 2010 wordt de bloeddruk op verschillende manieren gemeten. Daarnaast worden de bloeddrukwaarden bij (ten minste) 24 maanden follow-up in de studie van Scheffers et al., 2010 vergeleken met de post-implantatie waarden en in de studie van Bakris et al., 2011 vergeleken met pre-implantatie waarden (zie 3.5. De pre – en post implantatie waarden kunnen bij patiënten verschillen. Implantatie van het BAT-systeem kan mogelijk al tot een verlaging van de bloeddruk leiden: hawthorne-effect). Tevens betreft de studie van Bakris et al., 2011 een voortzetting van een cross-over studie, waar bij 12 maanden follow-up de interventiegroep en de controlegroep samengevoegd worden in een eenarmige niet vergelijkende cohortstudie.

<sup>83</sup> Om te beoordelen of het effect van BAT beklijft.

<sup>84</sup> Zoals aangegeven in paragraaf 3.4 hebben de 24h ABPM bloeddrukmetingen de voorkeur boven de spreekkamerbloeddrukmetingen. Indien beide metingen beschikbaar zijn, zullen de spreekkamerbloeddrukmetingen alleen gebruikt worden ter bevestiging van de 24h ABPM bloeddrukmetingen.

<sup>85</sup> Data mbt 6 maanden follow-up ontbreekt zowel in de studie van Scheffers et al., 2010 en Bakris et al., 2011.

<sup>86</sup> De (grote) bloeddrukafname kan een resultaat zijn van selectiebias. Voor selectiebias wordt gecorrigeerd door te downgraden op risk of bias en onnauwkeurigheid, waardoor de kwaliteit van de studie zeer laag is.

<sup>87</sup> Alleen de 24h ABPM SBP meting bij 3 maanden was niet significant tov baseline. Alle andere metingen waren wel significant tov baseline.



Tabel 2: Lange termijn effect BAT op de bloeddruk – Bakris et al., 2011. Cijfers zijn weergegeven als mean (SD).

<b>Gemiddelde afname in spreekkamer SBP in mmHg bij last visit vergeleken met pre-implant in Responders, Indeterminate en Withdrawn groep</b>			
	<b>Responders (n=239)</b>	<b>Indeterminate (n=32)</b>	<b>Withdrawn (n=29)</b>
Spreekkamer SBP	-35 (16) mm Hg	-19 (10) mmHg	- 33(14) mmHg

### **Complicaties van de behandeling**

In de studies van Hoppe et al., 2012 en Wallbach et al., 2016 worden de complicaties en bijwerkingen van het (implanteren van het) Barostim *neo* systeem beschreven. In beide studies worden de complicaties en bijwerkingen niet op eenzelfde manier gerapporteerd. Daarom zullen wij de complicaties uit de individuele studies niet samenvoegen, maar apart beschrijven.

Over de mate van procedure en systeem gerelateerde complicaties bestaat onzekerheid (zeer lage kwaliteit van bewijs, tabel 3). Er is een grote range waarbinnen de procedure en systeem gerelateerde complicaties kunnen liggen. Daarnaast zijn wij onzeker in hoeverre deze percentages overeenkomen met de werkelijkheid.

In de studie van Hoppe et al., 2012 wordt er onderscheid gemaakt tussen complicaties die binnen een periode van 30 dagen na operatie plaatsvinden (peri-operatieve complicaties) en complicaties die na de peri-operatieve periode tot ongeveer 6 maanden plaatsvinden (lange termijn complicaties). In de peri-operatieve periode van 30 dagen bleef 90% van de patiënten complicatie vrij. Slechts bij drie patiënten traden er complicaties op. Dit waren: een pulsgenerator pocket hematoom, een complicatie aan de operatiewond (zelf toegebracht) en discomfort op de plek van de pulsgenerator, waardoor de patiënt verzocht om de pulsgenerator te repositioneren. Na de perioperatieve periode van 30 dagen tot en met 6 maanden follow-up bleven 29 van de 30 patiënten vrij van complicaties (97%). Slechts 1 patiënt ervoer intermitterende pijn vlakbij de pulsgenerator. In totaal vonden er dus 4 (13%) procedure gerelateerde complicaties<sup>88</sup> plaats bij 30 patiënten in een periode van 6 maanden. Deze complicaties konden allemaal verholpen worden zonder restverschijnselen.

In de studie van Wallbach et al., 2016 bleef 98% van de patiënten vrij van grote neurologische en cardiovasculaire complicaties. Door behandeling met BAT kreeg één patiënt een contralaterale beroerte (2%). Daarnaast ervoeren 10 patiënten (23%) kleine procedure gerelateerde complicaties. 5 patiënten hadden een verstoring van de wondgenezing, bij 4 patiënten ontstond er een post-operatief hematoom en één patiënt had kort een hematoom op de stembanden. Naast de procedure gerelateerde complicaties (23%) ervoeren 2 patiënten (5%) kleine apparaat gerelateerde complicaties. Bij één patiënt bewoog de pulsgenerator, waardoor deze gerepositioneerd moest worden en één patiënt moest een heroperatie ondergaan doordat deze patiënt de neiging had om keloïdes te vormen. Alle patiënten herstelden volledig van de complicaties en bij geen van de patiënten moest het Barostim *neo* systeem verwijderd worden.

De data lijken te suggereren dat het percentage procedure en systeem gerelateerde complicaties tussen de 13%-30% ligt, waarvan 0-2% ernstige complicaties betreffen. Door de zeer lage kwaliteit van het bewijs (tabel 3) zijn wij echter onzeker over dit effect en is het aannemelijk dat het werkelijke percentage

<sup>88</sup> Er vonden geen systeem gerelateerde complicaties plaats.

procedure en systeem gerelateerde complicaties hoger of lager ligt. Er is geen data gevonden over de veiligheid van het Barostim *neo* systeem op de lange termijn inclusief het meermaals vervangen van de pulsgenerator.

#### Belangrijke uitkomstmaten

##### **Medicijntherapie en adherentie aangetoond in het bloed van de patiënt**

Om het effect van BAT te bepalen is het niet alleen belangrijk dat de veranderingen in de medicijntherapie tijdens de studie worden bijgehouden, maar ook de therapietrouw. In de SYMPATHY-studie werd namelijk aangetoond dat therapietrouw bij patiënten met therapieresistente hypertensie erg wisselend is. Gemiddeld genomen blijkt dat patiënten ongeveer de helft van de voorgeschreven medicijnen niet inneemt<sup>89</sup>.

In de geïncludeerde studies is de medicijntherapie en de adherentie (therapietrouw) in het bloed niet onderzocht. Daarentegen is in de studies wel naar het medicijngebruik van de patiënten gevraagd en hoe dit in de loop van de studies veranderde. In de studie van Bisognano et al., 2011 gebruikten de deelnemers bij aanvang van de studie gemiddeld 5.2 (SD 1.7) medicijnen. In hoeverre de medicijntherapie tijdens de studie in de controle en interventiegroep werd aangepast is onbekend. In de studie van Bakris et al., 2011 gebruikte de deelnemers bij aanvang van de studie ook gemiddeld 5.2 (SD 1.7) medicijnen, was de medicijntherapie bij 12 maanden follow-up gedaald tot 4.7 (SD 2.1) medicijnen in de respondersgroep, maar bij 28 maanden follow-up was de medicijntherapie weer toegenomen tot 5.0 (SD 2.0) medicijnen in de respondersgroep. In de studie van Scheffers et al., 2010 veranderde de medicijntherapie niet significant en bestond deze uit 5 antihypertensiva per persoon. In de studie van Hoppe et al., 2012 nam de medicijntherapie per patiënt af met 0.3 ( $\pm 0.3$ ) medicijnen. Ondanks dat dit geen significante verandering is, bleef de medicijntherapie dus niet onveranderd. In de studie van Wallbach et al., 2016 nam tijdens de studie de medicijntherapie af van 6.5 (SD 1.5) op baseline naar 6.0 (SD 1.8) bij 6 maanden follow-up antihypertensiva per persoon.








##### **Kwaliteit van leven**

In de studies is geen informatie opgenomen over de kwaliteit van leven van de patiënten en veranderingen hierin.

---

<sup>89</sup> Sympathy. Voorwaardelijke toelating tot het basispakket – geneeskundige zorg Eindverslag. Ingediend bij ZonMw en het Zorginstituut op 26 juli 2016 door P.J. Blankestijn, namens de SYMPATHY onderzoekers. Voor rapport zie bijlage 8: Zorginstituut Nederland. Renale denervatie bij therapieresistente essentiële hypertensie. 2016.

Tabel 3: GRADE evidence profile

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	BAT	Gebruikelijke behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Bloeddruk: spreekkamer SBP (follow-up: gemiddeld 6 maanden; vastgesteld met: BpTRU meting)												
1	gerandomiseerde trials <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	170	80	-	MD 7 mmHg lager (14.71 lager tot 0.71 hoger)	 LAAG	CRUCIAAL
Bloeddruk: 24h SBP (follow-up: gemiddeld 24 maanden; vastgesteld met: 24h ABPM bloeddrukmeting)												
1	observatieve studies	ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	De 24h bloeddrukdaling na 2 jaar follow-up is 24 (8) mmHg. Dit is groter dan het effect bij 1 jaar follow-up: -13 (3) mmHg. N = 8.			 ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Bloeddruk: 24h DBP (follow-up: gemiddeld 24 maanden; vastgesteld met: 24h ABPM bloeddrukmeting)												
1	observatieve studies	ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	De 24h bloeddrukdaling (DBP) na 2 jaar follow-up is 13 (5) mmHg. Dit is groter dan het effect bij 1 jaar follow-up: -8 (2) mmHg. N = 8.			 ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Bloeddruk: spreekkamer SBP (follow-up: gemiddeld 24 maanden; vastgesteld met: reguliere spreekkamer bloeddrukmeting)												
1	observatieve studies	ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	De spreekkamer SBP bloeddrukdaling na 2 jaar follow-up is 33 (8) mmHg. Dit is iets groter dan het effect bij 1 jaar follow-up: -30 (6) mmHg. N = 17.			 ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Bloeddruk: spreekkamer DBP (follow-up: gemiddeld 24 maanden; vastgesteld met: reguliere spreekkamer bloeddrukmeting)												
1	observatieve studies	ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	De spreekkamer DBP bloeddrukdaling na 1 jaar follow-up is 22 (6) mmHg. Dit is iets groter dan het effect bij 1 jaar follow-up: -20 (4) mmHg. N = 17.			 ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Bloeddruk: spreekkamer SBP (follow-up: gemiddeld 24 maanden; vastgesteld met: BpTRU meting)												
1	observatieve studies	ernstig <sup>g</sup>	niet ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	De bloeddrukdaling tijdens de last visit (t = gemiddeld 28 (9) maanden) in de Respondersgroep is 35 (16) mmHg (N = 239), in de Indeterminate groep 19 (10) mmHg (N = 32) en in de Withdrawn groep 33 (14) mmHg (N = 29). Deze afnames komen overeen met de afnames bij t=12 maanden.			 ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Complicaties van de behandeling (vastgesteld met: procedure en systeem gerelateerd)												
2	observatieve studies	ernstig <sup>h</sup>	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>i</sup>	niet gevonden	De procedure en systeem gerelateerde complicaties lijken tussen de 13%-30% te liggen. 0-2% van de procedure en systeem gerelateerde complicaties lijken ernstige complicaties te betreffen.			 ZEER LAAG	CRUCIAAL	

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

a. In de observatieve studies waarin het effect van het barostim *neo* systeem op de bloeddruk onderzocht wordt, wordt een bloeddrukafname (spreekkamer SBP) tussen de 20 - 26 mmHg gevonden.

b. De randomisatieprocedure wordt niet beschreven, veranderingen in medicijntherapie zijn niet beschreven, studie is gesponsord door de firma CVRx en de betrokkenheid van CVRx bij het uitvoeren van de studie is onduidelijk.

c. Omdat het 1 studie betreft, wordt er niet gedowngraded voor inconsistentie.

d. Het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens van -10 mmHg.

e. Lost to follow-up is groot (18%, 30% en 35%), mogelijk conflict of interest en medicijntherapie kon aangepast worden..

f. Relatief kleine studie. Bij twee jaar follow-up: n = 8-17.

g. Medicijntherapie kan tijdens de studie aangepast worden en hiervoor wordt niet gecorrigeerd, follow-up duur voor alle deelnemers is niet gelijk, conflict of interest is mogelijk groot.

h. Mogelijk sprake van een conflict of interest, de manier waarop veiligheid is gemeten is niet goed beschreven, medicijntherapie kan worden aangepast en hiervoor wordt niet gecorrigeerd.

i. De procedure en systeem gerelateerde complicaties hebben een grote range en het betreft relatief kleine studies (n=30 en n=44).



## 4 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

#### *Positionering interventie (of beoogde plek) in het behandeltraject*

BAT (toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling) is een mogelijke behandeling voor patiënten met therapieresistente hypertensie<sup>90</sup>, bij wie de gebruikelijke behandeling niet - of tot een onvoldoende afname van de bloeddruk leidt. In de Nederlandse richtlijn is BAT niet opgenomen als behandeloptie bij therapieresistente hypertensie. De Europese richtlijn 'ESH and ESC Guidelines' heeft BAT daarentegen wel opgenomen als aanvullende therapie<sup>91</sup> voor de behandeling van therapieresistente hypertensie. BAT kan echter alleen als behandeloptie *overwogen worden* ('may be considered') als bij een patiënt de bloeddruk niet gecontroleerd kan worden ondanks optimale medicijntherapie en dit volledig gedocumenteerd is. Daarnaast moet BAT beperkt worden tot patiënten met echte therapieresistente hypertensie<sup>92</sup> die een hoog risico hebben op cardiovasculaire ziekte. Ten slotte is de ESH/ESC van mening dat meer gegevens over BAT nodig zijn om conclusies te kunnen trekken over de veiligheid en effectiviteit van BAT. Ook beveelt de NICE in haar guidance uit 2015 aan om BAT alleen in te zetten in onderzoeksverband, omdat het huidige bewijs met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid van BAT nog ontoereikend is.

#### *Werkingsmechanisme BAT*

Het werkingsmechanisme van BAT is niet exact bekend<sup>93</sup>. Gedacht wordt dat door activatie van de baroreflex de sympatische tonus afneemt en de parasympatische tonus toeneemt, waardoor de bloeddruk wordt verlaagd en daarmee de kans op cardiovasculaire ziekte en sterfte als gevolg van cardiovasculaire ziekte afneemt<sup>94</sup>.

#### *Batterij vervanging*

BAT betreft een jarenlange behandeling. De implanteerbare pulsgenerator moet na ongeveer 5 jaar volledig vervangen worden, in verband met de batterijvervanging. In de literatuur ontbreken gegevens over mogelijke complicaties die kunnen optreden bij het (meermaals) vervangen van de pulsgenerator. Daarnaast is het onbekend of het jarenlang toepassen van BAT veilig is.

#### *Ontbrekende data*

Er zijn geen gegevens gerapporteerd over de effectiviteit van BAT op het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen. Deze data is echter wel van groot belang om conclusies over de meerwaarde van BAT (toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling) ten opzichte van de gebruikelijke behandeling te kunnen trekken. Immers is het doel van BAT om de bloeddruk te verlagen en daarmee de kans op cardiovasculaire gebeurtenissen. Ondanks dat cardiovasculaire gebeurtenissen vaak alleen in (zeer) lange termijn studies gemeten kunnen worden en deze studies lastig uitvoerbaar zijn (zie 3.7), zijn wij wel van mening dat deze uitkomstmaat in toekomstig onderzoek meegenomen moet worden. Tevens ontbreken er gegevens over de effectiviteit van BAT op de spreekkamer DBP, 24h ABPM SBP en 24h ABPM

<sup>90</sup> spreekkamer SBP  $\geq$  140 mm Hg of 24h ABPM SBP  $\geq$  130 mm Hg ondanks het gebruik van ten minste 3 antihypertensiva van verschillende klassen (idealerweise inclusief een diureticum), en in adequate doseringen.

<sup>91</sup> Naast medicijntherapie en leefstijlinterventies

<sup>92</sup> Alleen patiënten die therapietrouw zijn komen dus in aanmerking.

<sup>93</sup> Alnima T, Leeuw de PW & Kroon AA. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Drug-Resistant Hypertension: New Developments. *Cardiology Research and Practice*. 2012; 587194.

<sup>94</sup> Dit is een belangrijke bijdrage aangezien deze doelgroep een hoog risico op cardiovasculaire ziektes heeft.

DBP. Ook deze uitkomstmaten zouden in toekomstig onderzoek gerapporteerd moeten worden.

#### *Gunstige effecten*

BAT verlaagt op de korte termijn<sup>95</sup> (6 maanden follow-up) mogelijk de SBP bloeddruk zoals gemeten in de spreekkamer (7mmHg ten gunste van BAT met een CI: -14.71, 0.71. MID = 10 mmHg) in vergelijking met de gebruikelijke behandeling, maar dit effect is niet klinisch relevant. Daarnaast bestaat er grote onzekerheid over het lange termijn effect van BAT. Ondanks dat bij twee jaar follow-up een grote afname op zowel de 24h ABPM en spreekkamer bloeddruk wordt gevonden, zijn wij onzeker over dit effect en is het niet duidelijk of het bloeddrukverlagende effect van BAT, zoals gerapporteerd in deze studies, ook daadwerkelijk over een periode van 2 jaar beklijft.

#### *Ongunstige effecten*

Het risico op procedure en systeemgerelateerde complicaties wordt geschat op 13% - 30%. Ondanks dat deze schattingen twijfelachtig zijn en de percentages zeer uiteenlopen, vinden wij de percentages aan de hoge kant aangezien wij voor procedure en systeem gerelateerde complicaties een adverse event free rate van 82% hanteerden<sup>96</sup>. De complicaties betroffen in 98-100% van de gevallen geen ernstige complicaties, maar kleine complicaties die allemaal zonder restverschijnselen verholpen konden worden. Met andere woorden, ondanks dat het implanteren van het Barostim *neo* systeem een invasieve procedure is en het Zorginstituut onzeker is over de mate van complicaties gevonden in de studies (zie tabel 3), *lijkt* deze behandeling wel een relatieve veilige behandeling te zijn.

#### *Passend onderzoeksprofiel*

Om de effectiviteit van BAT toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling ten opzichte van de gebruikelijke behandeling alleen aan te tonen is een dubbelblinde randomized controlled trial (RCT) met sham procedure nodig en haalbaar. Momenteel is er één dubbel blinde sham gecontroleerde RCT uitgevoerd (Rheos Pivotal Trial). In deze studie wordt de effectiviteit van het Rheos systeem onderzocht. Naast de RCT van Bisognano et al., 2011 zijn er geen andere RCTs beschikbaar waarin de effectiviteit van BAT onderzocht wordt<sup>97</sup>. Door de onzekerheid in de huidige effectschatter achten wij meer wetenschappelijk onderzoek (in de vorm van een RCT) van voldoende omvang en kwaliteit noodzakelijk voor de onderbouwing van de effectiviteit van BAT.

#### *Lopende studies*

Op dit moment worden er twee gerandomiseerde studies uitgevoerd, waarin de effectiviteit en veiligheid van het Barostim *neo* systeem wordt onderzocht. Deze studies voldoen (deels) aan de opgestelde PICOT, voor wat betreft het korte termijn effect (relatieve effectiviteit). De resultaten van deze studies zullen eind 2017 en 2020 beschikbaar zijn. Wij verwachten dat de resultaten van deze studies de huidige gevonden effectschatter zal beïnvloeden, waardoor wij een beter inzicht krijgen in het werkelijke effect van BAT. Echter, ook in deze studies worden cardiovasculaire gebeurtenissen niet meegenomen als uitkomstmaat.

- *Indicatie BAT*

<sup>95</sup> Relatieve effectiviteit BAT op spreekkamer SBP.

<sup>96</sup> Dit percentage komt overeen met de procedure veiligheid voor implanteerbare cardioverter defibrillators en pacemakers

<sup>97</sup> Er zijn tevens nog geen RCTs beschikbaar waarin het Barostim *neo* systeem onderzocht wordt.

In de studie van Bisognano et al., 2011 wordt 54% van de patiënten, die behandeld zijn met BAT, geassocieerd als een responder<sup>98</sup>. Met andere woorden, bij 46% van de patiënten wordt er geen afname van 10 mmHg of meer gevonden van de spreekkamer SBP bij 6 maanden follow-up. Het lijkt er dus op dat patiënten gevarieerd op BAT therapie reageren. Deze variatie zou toegeschreven kunnen worden aan het feit dat wellicht niet alle patiënten in de studie daadwerkelijk therapieresistent waren. Ondanks dat in de studie van Bisognano et al., 2011 alle patiënten aan de eisen van 'therapieresistente hypertensie' voldeden is het medicatiegebruik en de adherentie in het bloed niet onderzocht. Over het algemeen heersen er twijfels over het bestaan van echte therapieresistente hypertensie. Deze twijfels worden bevestigd door de SYMPATHY-studie. Uit deze studie bleek dat gemiddeld genomen patiënten ongeveer de helft van hun hypertensie medicijnen niet slikken en dat 'echte' therapieresistente hypertensie tamelijk zeldzaam is. Daarom lijkt het erop dat patiënten heel zorgvuldig geselecteerd moeten worden, er nauwkeurig onderzocht moet worden bij welke patiënten BAT echt geïndiceerd is of zou kunnen zijn en er meer duidelijkheid moet komen over de term 'therapieresistentie'. Tevens moet er meer duidelijkheid komen over hoe lang patiënten ingesteld moeten zijn op hun medicijntherapie, voordat zij therapieresistent genoemd kunnen worden.

#### *Hoogte klinische relevantiegrens bloeddruk*

In dit standpunt werd voor zowel de spreekkamer als de 24h ABPM bloeddruk een klinische relevantiegrens van -10/-5 mmHg (SBP/DBP) aangehouden. Ondanks dat wij deze grens hebben aangehouden, vinden wij dat een hogere bloeddrukafname als klinische relevantiegrens gerechtvaardigd zou zijn. De klinische relevantiegrens moet namelijk afgezet worden tegen de nadelen en mogelijke complicaties van de interventie. Hiervan uitgaande moet de klinische relevantiegrens eigenlijk hoger zijn, omdat het implanteren van het Barostim *neo* systeem een invasieve ingreep is en de pulsgenerator om ongeveer de 5 jaar in zijn geheel vervangen moet worden in verband met de batterijvervanging. Daarnaast vragen wij ons af of een afname van 10 mmHg bij een SBP van 190 mmHg even klinisch relevant is als eenzelfde afname bij een SBP van 140 mmHg. Kortom, moet de bloeddrukafname niet hoger zijn naarmate de patiënt een hogere baselinebloeddruk heeft en wellicht moet het doel gesteld worden om de bloeddruk onder de 140 mmHg SBP te krijgen. Bovenstaande overwegingen zouden meegenomen moeten worden in toekomstig onderzoek.

#### *De balans van alle overwegingen*

Het doel van BAT is om de bloeddruk bij patiënten met therapieresistente hypertensie te verlagen en daarmee de kans op cardiovasculaire ziekte en sterfte als gevolg van cardiovasculaire ziekte. Wij concluderen dat BAT (toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling) vooralsnog niet de gestelde doelen bereikt en de meerwaarde van BAT ten opzichte van de gebruikelijke behandeling nog niet is aangetoond.

De motivering die hieraan ten grondslag ligt, is als volgt:

- Data over het effect van BAT op het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen ontbreken.
- Op de korte termijn<sup>99</sup> verlaagt BAT (toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling), in vergelijking met de gebruikelijke behandeling, mogelijk de systolische bloeddruk, zoals gemeten in de spreekkamer, maar dit verschil is niet klinisch relevant. Bovendien is de effectiviteit van BAT op de spreekkamer DBP, 24h ABPM SBP en 24h ABPM DBP onbekend.

<sup>98</sup> Responders werden gedefinieerd als patiënten waarbij de spreekkamer SBP met ten minste 10 mmHg afnam bij 6 maanden vergeleken met baseline.

<sup>99</sup> Relatieve effectiviteit

- Wij zijn onzeker over de grootte van de bloeddrukafnames van BAT op de lange termijn en daarmee zijn wij ook onzeker of het bloeddrukverlagende effect van BAT over een periode van 2 jaar beklijft.
- Ondanks dat deze invasieve behandeling een veilige behandeling *lijkt* te zijn, is er onzekerheid over de mate van procedure en systeemgerelateerde complicaties. Tevens ontbreken er in de literatuur gegevens over de veiligheid van het (meermaals) vervangen van de pulsgenerator en het jarenlang toepassen van BAT therapie.
- BAT betreft een jarenlange behandeling, waarbij de implanteerbare pulsgenerator om ongeveer de 5 jaar vervangen moet worden.
- Er bestaat onduidelijkheid over het bestaan van echte therapieresistente hypertensie en er moet nauwkeurig onderzocht worden bij welke patiënten BAT echt geïndiceerd is of zou kunnen zijn.
- In toekomstig onderzoek moet bij dit soort invasieve ingrepen overwogen worden om de klinische relevantiegrens mogelijk hoger af te stellen.

#### 4.2

##### **Eindconclusie**

Baroreflex activatie therapie toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling bij therapieresistente essentiële hypertensie voldoet daarmee niet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' en kan niet worden vergoed danwel verstrekt ten laste van de basisverzekering.



## 5 Beoordelingsproces en standpunt

### 5.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met therapieresistente hypertensie hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.

- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging Voor Cardiologie (NVVC)
- Nederlandse Hypertensie Vereniging (NHV)
- Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN)
- De Hart & Vaatgroep
- Hartpatiënten Nederland
- Zorgverzekeraar Nederland (ZN)

### 5.2 Reacties conceptstandpunt

Op 18 april 2017 legden wij het conceptstandpunt ter consultatie voor aan de NIV, NVVC, NHV, NFN, de Hart & Vaatgroep, Hartpatiënten Nederland en ZN. Wij hebben een reactie ontvangen van de NVVC, NHV, NFN, de Hart & Vaatgroep en ZN.

De NFN heeft aangegeven geen oordeel te vormen over het conceptstandpunt, omdat het standpunt buiten het expertise gebied van de NFN ligt. De NVVC, de Hart & Vaatgroep en ZN hebben laten weten het standpunt en de conclusie dat BAT voor de behandeling van therapieresistente essentiële hypertensie niet behoort tot de stand van de wetenschap en praktijk (momenteel) te onderschrijven. Ook is ZN het eens om voor BAT geen VT-traject te starten.

De NHV heeft een beroep op het Zorginstituut gedaan om de conclusie van het standpunt te heroverwegen en de behandeling wel beschikbaar te stellen als 'last resort' voor een zeer goed geselecteerde groep patiënten in een beperkt aantal tertiaire centra die ervaring hebben met deze behandeling. Op hoofdlijnen hebben wij hieronder de argumenten van de NHV samengevat en voorzien van een reactie. In bijlage 10 treft u de volledige reactie van de NHV en ZN.

#### 5.2.1 *Interpretatie klinisch relevant verschil Rheos Pivotal Trial (punt 1, brief NHV)*

De NHV stelt dat de interpretatie van het minimaal vereiste klinische relevante verschil in de Rheos Pivotal Trial uiterst belangrijk is. De NHV geeft aan dat de beroepsgroep overtuigd is dat het niet klinisch relevante verschil in bloeddrukrespons een gevolg is van de opzet van de trial, doordat mogelijk een zogenaamd Hawthorne-effect een rol heeft gespeeld en het feit dat in de sham-groep de medicatie aangepast kon worden als de bloeddruk onvoldoende daalde.

#### Reactie ZIN:

Het Zorginstituut is zich bewust van de mogelijke confounding factoren die de resultaten van de Rheos Pivotal Trial hebben beïnvloed. Echter, volgens het Zorginstituut, is het niet duidelijk hoe en in welke mate deze factoren de resultaten hebben beïnvloed. Zo wordt in de studie van Bisognano inderdaad gesteld '*as part of ongoing subject medical management, investigators were not prevented from changing antihypertensive medications during the course of the trial*', maar in de studie van Bisognano et al., 2011 wordt er niet aangegeven of, hoe en in welke mate de medicijntherapie is aangepast in zowel de interventie als controlegroep. Verder is

onduidelijk in hoeverre een mogelijk Hawthorne-effect of bijvoorbeeld een verhoogde therapietrouwheid de resultaten in zowel de controle als interventiegroep mogelijk hebben beïnvloed. Doordat de opzet van de trial de resultaten van de studie (mogelijk) heeft beïnvloed en door aanvullende argumenten (zie hoofdstuk 3.5) heeft het Zorginstituut het risico op bias in de Rheos Pivotal Trial afgewaardeerd met -1, waardoor o.a. de kwaliteit van het bewijs van deze studie op 'laag' uitkwam (zie tabel 3). Een lage kwaliteit van bewijs betekent dat er beperkt vertrouwen is in de schatting van het effect en dat nieuwe resultaten kunnen leiden tot een andere effectschatting. Met andere woorden, het Zorginstituut heeft beperkt vertrouwen in het gevonden effect van de Rheos Pivotal Trial en heeft beperkt vertrouwen dat dit overeenkomt met het werkelijke effect. Het blijft dus onduidelijk of het werkelijke effect hoger of lager is. Door deze onzekerheid in de effectschatter is een RCT van voldoende omvang en kwaliteit nodig voor de onderbouwing van de effectiviteit.

#### 5.2.2

##### *12-maanden data (punt 1 en 2, brief NHV)*

De NHV heeft in haar brief aangegeven dat de 12-maanden data belangrijk zijn voor een goede indruk van de effectiviteit. De NHV betoogt dat BAT een gepersonaliseerde therapie is en het vaak meerder maanden kost voordat een bevredigend resultaat wordt bereikt. In de praktijk wordt er nagenoeg bij iedereen een lagere bloeddruk op 12 maanden na de implantatie vergeleken met 6 maanden post-implantatie gezien. Ook stelt de beroepsgroep dat dit teruggezien wordt in de studie van Bisognano et al., 2011 en Scheffers et al., 2010.

##### Reactie ZIN:

Het Zorginstituut deelt de mening dat de 12-maanden data belangrijk zijn. Daarom heeft het Zorginstituut deze data ook meegenomen in de beoordeling. Deze data is echter alleen gebruikt om te bepalen of het effect van BAT beklijft (lange termijn effect). Het Zorginstituut vond zowel bij de 24h ABPM als spreekkamer bloeddrukmetingen bij 12 en 24 maanden grote afnames. Maar, vanwege de zeer lage kwaliteit van het bewijs (tabel 3), zijn wij zeer onzeker over de grootte en geloofwaardigheid van dit effect en is voor ons niet duidelijk of dit bloeddrukverlagende effect van BAT overeenkomt met de werkelijkheid. Een uitspraak over het lange termijn effect (beklijven effect) van BAT op basis van deze data kunnen wij dan ook niet doen.

Tevens kunnen wij de 12-maanden data niet gebruiken om de relatieve effectiviteit van BAT aan te tonen. Voor het bepalen van 'de stand van de wetenschap en praktijk' gaan wij na of het behandelbeleid gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling. Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenst, relevante toevoeging en groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt? Het gaat dus om de zogenoemde relatieve effectiviteit van een interventie. Om de relatieve effectiviteit aan te kunnen tonen moet er een vergelijking gemaakt worden tussen de te beoordelen interventie en de standaard of gebruikelijke behandeling. In dit geval zou het effect van het toevoegen van BAT aan de gebruikelijke behandeling op de bloeddruk bij 12 maanden moeten worden vergeleken met een controlegroep die alleen de gebruikelijke behandeling heeft ontvangen. Omdat een dergelijke vergelijking alleen in de Rheos Pivotal Trial tot 6 maanden gemaakt is, kunnen wij alleen de relatieve effectiviteit van BAT bepalen tot 6 maanden en niet tot 12 maanden. De 12-maanden data kunnen wij dus alleen gebruiken om te bekijken of het effect beklijft. Om een uitspraak te doen over de relatieve effectiviteit van BAT tot 12 maanden zou een dergelijke vergelijking onderzocht moeten worden in een

gerandomiseerde vergelijkende studie met een follow-up van minimaal 12 maanden, waarbij de controlegroep 12 maanden lang alleen de gebruikelijke behandeling ontvangt en de interventiegroep gedurende 12 maanden zowel BAT als gebruikelijke behandeling ontvangt.

In het kort, het Zorginstituut vindt de 12-maanden data uiterst relevant, maar kan deze niet gebruiken om de relatieve effectiviteit en, dus het korte termijn effect, van BAT te bepalen. Deze data kan alleen gebruikt worden om te beoordelen of het effect van BAT beklijft (lange termijn effect).

### 5.2.3 *ABPM data uit cohortstudie(s) is relevant (punt 3, brief NHV)*

De NHV is van mening dat 24h ABPM-data uit multicenter prospectief niet vergelijkende studies relevant is, terwijl het Zorginstituut in de conclusie alleen terug komt op de data uit de Rheos Pivotal Trial.

Reactie ZIN:

Het Zorginstituut onderstreept het belang van de 24h ABPM bloeddrukmetingen. Maar, zoals hierboven gesteld, om voor het beoordelen van 'de stand van de wetenschap en praktijk' de (relatieve) effectiviteit van BAT aan te kunnen tonen, moeten in een gerandomiseerde vergelijkende studie de 24h ABPM bloeddrukmetingen van patiënten die de interventie (BAT toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling) hebben ondergaan worden vergeleken met 24h ABPM bloeddrukmetingen van patiënten die alleen de gebruikelijke behandeling hebben ontvangen. Omdat in de niet vergelijkende studies van Scheffers et al. 2010 en Wallbach et al. 2016 een dergelijke vergelijking niet wordt gemaakt, kunnen wij de 24h ABPM bloeddrukmetingen uit deze studies niet gebruiken om de relatieve effectiviteit van BAT aan te tonen. De resultaten uit de studie van Scheffers et al., 2010 kunnen alleen gebruikt worden om een idee te krijgen over het voortzetten van het effect van BAT na 6 maanden<sup>100</sup>, maar causaliteit kan niet met deze studies aangetoond worden. Daarnaast is in de studie van Scheffers et al., 2010 de lost to follow-up groot en het aantal patiënten erg laag (3 mnd: n=26, 1jaar: n=15, 2 jaar: n=8), waardoor men zeer voorzichtig moet zijn met het vergelijken van de groepen en interpreteren van de data.

Om bovengenoemde redenen worden alleen de resultaten uit de Rheos Pivotal Trial meegenomen om de relatieve effectiviteit (korte termijn effect) van BAT te bepalen, stelt het Zorginstituut dat er gegevens ontbreken over het effect van BAT op de 24h ABPM SBP en 24h ABPM DBP en is het Zorginstituut van mening dat dergelijke gegevens in toekomstige RCTs onderzocht moeten worden.

### 5.2.4 *5.2.4 Lange termijn data BAT (punt 4, brief NHV)*

In haar brief wijst de NHV het Zorginstituut op lange termijn data die onlangs zijn gepubliceerd<sup>101</sup>. Volgens de NHV is deze data overtuigend.

Reactie ZIN:

Het Zorginstituut wil de NHV bedanken voor het onder de aandacht brengen van de studie van de Leeuw et al., 2017. In de studie van de Leeuw et al., 2017 is lange termijn follow-up data (t/m 6 jaar) van patiënten met therapieresistente hypertensie die behandeld zijn met BAT (Rheos systeem) en geïnccludeerd waren in de studies van Illig et al., 2006 (US Rheos Feasibility Trial), Scheffers et al., 2010 (DEBuT-HT Trial) en Bisognano et al., 2011 (Rheos Pivotal Trial) geanalyseerd. Omdat de lange termijn data voortkomt uit eenarmige niet vergelijkende studies kan deze data niet gebruikt worden om de (relatieve) effectiviteit van BAT aan te tonen. Deze data kan

<sup>100</sup> De follow-up in de studie van Wallbach et al., 2016 is 6 maanden en kan dus niet gebruikt worden om te beoordelen of het effect van BAT beklijft.

<sup>101</sup> Leeuw de PW, Bisognano JD, Bakris GL, et al. Sustained reduction of blood pressure with baroreceptor activation therapy results of the 6-year open follow up. Hypertension. 2017; 69:836-43.

slechts gebruikt worden om te bepalen of het effect van BAT beklijft, maar niet om causaliteit aan te tonen (voor uitleg zie paragraaf 12-maanden data en ABPM data). Daarnaast leveren de resultaten van de studie van de Leeuw et al., 2017 voor het Zorginstituut geen extra informatie op, omdat:

1. de lange termijn data uit de DEBuT-HT Trial en voortzetting van de Rheos Pivotal Trial wij reeds hebben opgenomen in dit standpunt (3.7 vanaf pagina 29) en de grootte van de afnames van de spreekkamerbloedruik gevonden in de studies overeenkomen met de resultaten van de studie van de Leeuw et al., 2017.
2. De kwaliteit van het bewijs voor deze studies niet verandert en zeer laag blijft, waardoor wij onzeker blijven over de grootte en geloofwaardigheid van dit bloeddrukverlagende effect en of dit overeenkomt met de werkelijkheid.
3. De studie van Illig et al., 2006 is bewust niet meegenomen in deze beoordeling, omdat in deze studie de 'dose-response' werd onderzocht en daarmee niet voldoet aan de PICOT.

#### 5.2.5 *Veiligheid Barostim neo systeem (punt 5, brief NHV)*

De NHV heeft aangegeven dat het implanteren van het Barostim *neo* systeem een relatieve veilige behandeling is en de incidentie en aard van de complicaties vergelijkbaar zijn met die van een pacemakerimplantatie en geen van allen van permanent karakter.

Reactie ZIN:

Het Zorginstituut deelt de mening van de NHV dat, ondanks het implanteren van het Barostim *neo* systeem een invasieve procedure is en het Zorginstituut onzeker is over de mate van complicaties gevonden in de studies (zie tabel 3), dit wel een relatief veilige behandeling *lijkt* te zijn. Echter, in de literatuur ontbreken gegevens over mogelijke complicaties die kunnen optreden bij het (meermaals) vervangen van de pulsgenerator. Daarnaast is het onbekend of het jarenlang (>6 jaar) toepassen van BAT veilig is.

#### 5.2.6 *RCTs Barostim neo systeem (punt 6, brief NHV)*

De NHV vindt het opmerkelijk dat het Zorginstituut heeft aangegeven dat RCTs met het Barostim *neo* systeem nodig zijn om voldoende bewijskracht te verzamelen om de toevoeging van BAT aan de standaardbehandeling te kunnen beoordelen. De motivering die hieraan ten grondslag ligt is als volgt: de bewijsvoering van de PICOT gaat er vanuit dat de effecten op de bloeddruk van de eerste generatie en de tweede generatie devices vergelijkbaar is. De onderzoeken in de literatuur die de indirecte vergelijking doen tussen deze twee devices geven ook geen reden om aan te nemen dat het effect op de bloeddruk verschillend is.

Reactie ZIN:

Het Zorginstituut heeft in het standpunt aangenomen dat het Barostim *neo* systeem een doorontwikkeling is van het Rheos systeem. Om de effectiviteit van BAT te bepalen, was het Zorginstituut voornemens om daarom zowel studies uitgevoerd met het Rheos systeem als het Barostim *neo* systeem mee te nemen in de beoordeling. Tevens heeft het Zorginstituut in de PICOT gesteld dat voor het bepalen van het korte termijn effect van BAT het benodigde onderzoeksdesign een RCT met een sham of geen sham gecontroleerde vergelijkende arm betreft. Momenteel is er slechts één dergelijke studie beschikbaar, namelijk de Rheos Pivotal Trial. Zoals reeds aangegeven heeft het Zorginstituut bevonden dat de kwaliteit van het bewijs van deze studie laag is (zie tabel 3). Hierdoor heeft het Zorginstituut beperkt vertrouwen in het gevonden effect (effectschatting) van de Rheos Pivotal Trial, beperkt vertrouwen in hoeverre dit overeenkomt met het werkelijke effect en kan de effectschatting veranderen naar aanleiding van nieuwe resultaten. Om het

werkelijke effect van BAT te bepalen, is een RCT van voldoende omvang en kwaliteit noodzakelijk en daarom stelt het Zorginstituut dat meer wetenschappelijk onderzoek nodig is. Met andere woorden, doordat het Zorginstituut onzeker is over de effectschatter van de Rheos Pivotal Trial (RCT) en geen andere studies momenteel beschikbaar zijn om de relatieve effectiviteit van BAT te beoordelen, is een RCT van voldoende omvang, kwaliteit en follow-up duur noodzakelijk voor de onderbouwing van de effectiviteit. Het Zorginstituut stelt dus niet dat een RCT met het Barostim *neo* systeem uitgevoerd moet worden, omdat deze nog ontbreekt, maar omdat de huidige bewijslast onvoldoende is.

#### 5.2.7 *Addendum behandeling hypertensie in de 2<sup>e</sup> lijn bij NHG richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement'*

De NHV heeft aangegeven dat de NIV zeer recent een richtlijn voor de behandeling van hypertensie in de tweede lijn door de beroepsgroep heeft laten schrijven als addendum op de bestaande NHG richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement'. Deze richtlijn ligt nu voor om van commentaar te worden voorzien. De NHV heeft laten weten dat de beroepsgroep, internisten en hypertensiespecialisten op basis van dezelfde data als het Zorginstituut tot een heel andere conclusie komt, namelijk dat BAT in streng geselecteerde patiënten toegevoegde waarde heeft voor de behandeling van 'echte' therapieresistente hypertensie. Daarnaast onderschrijft de beroepsgroep ook dat er meer bewijskracht verzameld dient te worden in de vorm van een, ook door ZINL genoemd, nationaal register van alle in Nederland behandeld BAT patiënten.

#### Reactie ZIN:

Het Zorginstituut is het met de NHV eens dat BAT in een bepaalde patiëntengroep van toegevoegde waarde *zou kunnen zijn*. Echter, het Zorginstituut is van mening dat uit de literatuur onvoldoende blijkt bij welke patiënten BAT echt geïndiceerd is of zou kunnen zijn en dat er onduidelijkheid heerst over de term 'therapieresistentie'. Beide zaken zouden volgens het Zorginstituut in de wetenschappelijke literatuur verhelderd moeten worden alvorens de interventie vergoed kan worden uit het basispakket van de Zvw.

Tevens heeft het Zorginstituut niet voorgesteld om meer bewijskracht te verzamelen in de vorm van een register. Data uit een register acht het Zorginstituut onvoldoende om een oordeel te vormen over 'de stand van de wetenschap en praktijk' van BAT.

#### 5.2.8 *Besluit MWAR*

De NHV heeft in haar brief aangegeven het opmerkelijk te vinden dat het Zorginstituut tot haar huidige constatering komt, terwijl de MWAR van DBC-onderhoud al in 2014, met minder gegevens dan momenteel beschikbaar zijn, heeft vastgesteld dat BAT als laatste redmiddel beschikbaar moet zijn voor patiënten met therapieresistente hypertensie.

#### Reactie ZIN:

In 2014 heeft de MWAR bepaald om het toepassen van BAT bij patiënten met therapieresistente hypertensie op te nemen in de DBC-systematiek. De beoordeling om een interventie op te nemen in de DBC-systematiek berust op andere gronden dan het bepalen of een interventie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en opgenomen kan worden in het basispakket van de Zvw. Bij dergelijke beoordelingen moet het onderscheid gemaakt worden tussen 'bekostiging' en 'aanspraak'. Bekostiging is de manier waarop (in dit geval) medisch specialistische zorg wordt afgerekend tussen de zorgaanbieder en zorgverzekeraar (of patiënt). De NZa heeft de taak om prestaties vast te stellen, waarmee zorg gedeclareerd kan worden. De NZa stelt prestaties vast voor zorg die onder de reikwijdte van de Wmg

(Wet Marktordening Gezondheidszorg) valt voor zowel onverzekerde als verzekerde basiszorg. Het Zorginstituut duidt welke zorg wordt vergoed uit de basisverzekering. Met andere woorden, het Zorginstituut bepaald welke zorg 'tot de aanspraak behoort'. Voor zorg die wordt vergoed vanuit de basisverzekering dient een prestatie te zijn om het declareren van deze zorg mogelijk te maken. Andersom, voor zorg die niet vergoed wordt vanuit de basisverzekering, hoeft dit niet te gelden: er kunnen prestaties voor medisch specialistische zorg beschikbaar zijn ondanks dat deze zorg buiten de aanspraak valt (bijvoorbeeld: het endoscopisch inbrengen van een maagballon – za code 034400)<sup>102</sup>. Het niveau waarop de NZa bepaalt om prestaties vast te stellen (bekostiging) en het niveau waarop het Zorginstituut bepaalt of zorg vergoed moet worden vanuit de basisverzekering (aanspraak), is dus niet identiek. De beoordeling van de MWAR dat BAT als laatste redmiddel beschikbaar moet zijn voor patiënten met therapieresistente hypertensie berust dus op andere gronden dan 'het beoordelen van de stand van de wetenschap en praktijk' en vormt voor het Zorginstituut geen argument om deze interventie in het basispakket van de Zvw in te laten stromen.

#### 5.2.9 *Kosteneffectiviteit BAT*

De NHV geeft aan dat BAT een kosteneffectieve behandeling is en de macro-economische kosten verwaarloosbaar zijn en daarmee ook de kosten per zorgverzekeraar. Tevens is de NHV van mening dat de 100 patiënten per jaar een overschatting is, omdat door een strenge selectie van patiënten veel patiënten afvallen.

##### Reactie ZIN:

Zoals reeds aangegeven gaat het bij het beoordelen van 'de stand van de wetenschap en praktijk' om het bepalen van de relatieve effectiviteit van een interventie. In dit stadium van de beoordeling worden de kosten nog niet meegenomen en wordt er geen kosteneffectiviteitanalyse uitgevoerd. De kostenanalyse in de financiële paragraaf (7.3) is slechts bedoeld om een indruk te krijgen van de mogelijke kosten / besparingen van de zorgkosten per jaar.

#### 5.2.10 *Therapietrouw en begrip therapieresistente hypertensie*

Tenslotte stelt ZN dat het belangrijk is om te bepalen hoe de terapietrouw bevorderd kan worden en dat indien dit gedaan wordt er theoretisch gezien net zoveel winst te boeken is met het verbeteren van de standaardtherapie als met het toevoegen van een nieuwe behandeling. Ook is ZN van mening dat het begrip 'echte therapieresistente hypertensie' niet duidelijk is.

##### Reactie ZIN:

Het Zorginstituut deelt, op beide punten, de mening van ZN en vindt dat het begrip 'therapieresistente hypertensie' verhelderd moet worden in de wetenschappelijke literatuur.

#### 5.2.11 *Samenvattende reactie ZIN op heroverwegen standpunt*

Gebaseerd op de argumenten die aangedragen zijn door het NHV is het Zorginstituut niet voornemens om de conclusie van het standpunt aan te passen. Het Zorginstituut blijft van mening dat de meerwaarde van BAT ten opzichte van de gebruikelijke behandeling nog niet voldoende is aangetoond. Het bewijs omtrent het effect van BAT op de korte en lange termijn is van lage tot zeer lage kwaliteit, waardoor ons vertrouwen in de gevonden effecten beperkt tot zeer beperkt is en de effectschattingen kunnen veranderen naar aanleiding van nieuwe resultaten. Tevens

<sup>102</sup> De NZa kan ook bewust prestatietitels beschikbaar stellen in de landelijke dbc-systematiek voor experimentele onverzekerde zorg, om hiermee ongewenst aanbod van deze zorg af te remmen en onrechtmatige declaraties te voorkomen.

is het Zorginstituut van mening dat essentiële data (effect van BAT op cardiovasculaire gebeurtenissen en ABPM bloeddrukmetingen) ontbreken en is er onzekerheid over de veiligheid van BAT op de lange termijn. Verder bestaat er onduidelijkheid over het bestaan van echte therapieresistente hypertensie en moet er uit de literatuur blijken bij welke patiënten BAT echt geïndiceerd is of zou kunnen zijn. Om de werkelijke effectiviteit van BAT bij therapieresistente hypertensie te kunnen beoordelen en de effectiviteit te kunnen onderbouwen, is het Zorginstituut van mening dat meer wetenschappelijk onderzoek (in de vorm van een RCT) van voldoende kwaliteit noodzakelijk is.

Ondanks dat het Zorginstituut op dit moment niet voornemens is de conclusie van het standpunt aan te passen, kunnen nieuwe relevante publicaties, zoals de gepubliceerde resultaten van de twee lopende gerandomiseerde klinische studies omtrent de effectiviteit van BAT bij therapieresistente hypertensie, aanleiding zijn om ons huidige standpunt te heroverwegen.

#### 5.2.12 *Kosten BAT*

De NHV heeft bevestigd dat de directe kosten van BAT zoals opgenomen in tabel 4 (7.3: financiële paragraaf) juist zijn.

Reactie ZIN:

Het Zorginstituut bedankt de NHV voor deze bevestiging.

#### 5.2.13 *Zorgactiviteitcodes BAT*

De NHV heeft aangegeven dat de zorgactiviteitcodes 030528, 030529, 190670, 190671 en 190672 specifiek voor BAT worden gebruikt in de centra waar de behandeling wordt toegepast. ZN heeft aangegeven dat bij één van de grote verzekeraars in de periode 2015-heden de zorgactiviteitcodes 030528 en 030529 niet zijn geregistreerd, de codes 190670, 190671 en 190672 (nog) niet meegeleverd worden op de nota en zorgverzekeraars niet na kunnen gaan of mogelijk andere verrichtingen zijn geregistreerd voor de toepassing van BAT.

Reactie ZIN:

Het Zorginstituut bedankt zowel de NHV als ZN voor de informatie met betrekking tot de zorgactiviteitcodes en zal deze informatie gebruiken voor de aanspraaklabeling van de codes. Het ligt echter buiten het takenpakket van het Zorginstituut om een mogelijke misregistratie te onderzoeken.

### 5.3 **Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)**

Wij hebben het conceptstandpunt en de reacties van de geconsulteerde partijen ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt.

### 5.4 **Standpunt Zorginstituut Nederland**

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 4 – dat baroreflex activatie therapie bij therapieresistente essentiële hypertensie niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.





## 6 Mogelijkheid tot voorwaardelijke toelating tot het basispakket

### 6.1 Bevoegdheid minister

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

Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket.<sup>103</sup>

### 6.2 Komt de behandeling voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?

Aan de hand van de primaire en secundaire criteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – hebben wij beoordeeld of deze interventie geschikt lijkt (een mogelijke kandidaat is) voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.<sup>104</sup>

1. Onze conclusie is dat deze interventie geen mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. De redenen hiervoor zijn als volgt:  
De gemiddelde effectschatter (sprekkamer SBP) ligt onder de klinische relevantiegrens van -10 mmHg (zie 3.7, figuur 6), waardoor de interventie niet veelbelovend genoeg lijkt.
2. Momenteel lopen er twee multicenter gerandomiseerde studies naar de effectiviteit en veiligheid van het Barostim *neo* systeem. Ondanks dat deze studies het effect van BAT op cardiovasculaire gebeurtenissen niet onderzoeken, lijken deze studies verder te voldoen aan de opgestelde PICOT, voor wat betreft het korte termijn effect. Wij verwachten dat de resultaten van de(ze) studie(s) de huidige gevonden effectschatter kan/kunnen beïnvloeden en daarom wachten wij de resultaten van deze studies af.

<sup>103</sup> De Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket van 8 augustus 2014 kan geraadpleegd worden via de website van het Zorginstituut [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>104</sup> Wij hebben in overleg met VWS een set criteria vastgesteld aan de hand waarvan kan worden bepaald of een onderwerp geschikt is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Deze criteria zijn te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief is terug te vinden op onze website [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)



## 7 Consequenties voor de praktijk

### 7.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcode

Omdat BAT medisch specialistische zorg betreft, verlopen de declaratie en de vergoeding van de zorg via de DBC-systematiek. Per 1 januari 2016 is BAT (Barostim *neo* systeem) voor de behandeling van therapieresistente hypertensie opgenomen in de DBC-systematiek. De volgende zorgactiviteitcodes zijn in gebruik:

Zorgactiviteit	Omschrijving	Ingangsdatum
030528 <sup>105</sup>	Implantatie van een stimulatie-elektrode in de arteria carotis.	01-01-2016
030529 <sup>106</sup>	Verwijderen van een stimulatie-elektrode in de arteria carotis.	01-01-2016
190670	Barostim neo systeem (pulsgenerator, batterij en een stimulatie-elektrode).	01-01-2016
190671	Batterij voor het barostim neo systeem.	01-01-2016
190672	Stimulatie elektrode voor het barostim neo systeem.	01-01-2016
<b>De registratie van de implantatie (plaatsen/vervangen), revisie of verwijdering van de pulsgenerator kan worden vastgelegd onder de nieuwe algemene codes:</b>		
038840	Subcutaan plaatsen pulsgenerator (neuromodulator, pacemaker) excl. t.b.v. DBS en epidurale stimulatie (zie 030117, 030197 en 039432). (I.h.k.v. SNM-studie zie 032703, i.h.k.v. ONS-studie zie 032711).	
038841	Revisie pulsgenerator (neuromodulator, pacemaker). (I.h.k.v. SNM-studie zie 032706, i.h.k.v. ONS-studie zie 032712).	
038842	Verwijderen subcutaan geplaatste pulsgenerator (neuromodulator, pacemaker), excl. pulsgenerator DBS of epidurale neurostimulator (zie 039429, 039434). (I.h.k.v. SNM-/ ONS-studie zie 032705/032713).	

Voor het plaatsen en vervangen van het Barostim *neo* systeem is een nieuw zorgproduct gemaakt in de zorgproductgroep 090301 *Hypertensie*: 090301016 - *Plaatsen / vervangen materia(a)l(en) neuromodulator arteria carotis*.

De zorgactiviteitcodes 038840, 038841 en 038842 hebben een oranje aanspraakcode en de zorgactiviteitcodes 030528, 030529, 190670, 190671, 190672 hebben geen aanspraakcode. Een oranje aanspraakcode betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering onder voorwaarden mogelijk is. Een rode aanspraakcode betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering niet mogelijk is. Naar aanleiding van dit negatieve standpunt kunnen de zorgactiviteitcodes 038840, 038841 en 038842 oranje gekleurd blijven. De zorgactiviteitcodes 190670, 190671 en 190672 moeten naar aanleiding van dit standpunt een rode aanspraakcode toegekend krijgen en de zorgactiviteitcodes 030528, 030529 moeten ook een rode aanspraakcode toegekend krijgen.

<sup>105</sup> Aan de zorgactiviteitcode 030528 is ook de volgende consumentenomschrijving toegekend: Implantatie van een stimulatie-elektrode in arteria carotis.

<sup>106</sup> Aan de zorgactiviteitcode 030529 is ook de volgende consumentenomschrijving toegekend: Verwijderen van een stimulatie-elektrode uit de arteria carotis.

## 7.2 Financiële paragraaf

Voor de berekening van de kosten gaan wij er vanuit dat er in Nederland 100 patiënten met therapieresistente hypertensie per jaar in aanmerking komen voor Baroreflex Activatie Therapie (BAT)<sup>107</sup>. Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van de bedragen uit onderstaande tabel.

Tabel 4: *Directe kosten Baroreflex Activatie Therapie bij therapieresistente essentiële hypertensie\**

<b>Directe kosten</b>	
Implanteerbare Pulsgenerator (IPG) met elektrode	€ 24.000
Inregelen IPG	€ 1.150
Implantatiekosten	€ 2.875
Operatiekosten	€ 6.000
<b>Totaal</b>	<b>€ 34.025</b>

\* Bron: Schriftelijke mededeling Nederlandse Hypertensie Vereniging, mail 22-03-2017.

Dit betekent dat de kosten voor de totale behandeling uitkomen op € 3.402.500 (100 patiënten x € 34.025) per jaar. In deze berekening is geen rekening gehouden met eventuele substitutie-effecten, complicaties, het vervangen van de IPG en de indirecte kosten.

Het oordeel dat BAT geen te verzekeren prestatie is, levert naar schatting een kostenbeheersing op van minimaal een bedrag van € 3,4 miljoen per jaar.

## 7.3 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal met belangstelling de toekomstige wetenschappelijke publicaties over de effectiviteit en veiligheid van BAT bij therapieresistente hypertensie volgen. Indien de toekomstige data daar aanleiding toe geven, zullen wij de toepassing van BAT bij therapieresistente hypertensie opnieuw beoordelen.

## 7.4 Overgang voor verzekerden bij wie de behandeling reeds is gestart

Uit de beschikbare gegevens blijkt dat de behandeling, ondanks dat het geen te verzekeren prestatie was of is, in een aantal gevallen reeds is ingezet en gefinancierd door de instellingen waar de verzekerden zijn behandeld. Gelet op het feit dat de behandeling eerder werd toegepast en vergoed door de instellingen, mogen verzekerden er op vertrouwen dat de betreffende instellingen – in goed overleg met hen – een medisch verantwoord afbouwschema danwel een alternatief behandelplan aanbieden dat voor rekening komt van de instellingen danwel – indien het alternatief verzekerde basiszorg is – uit de basisverzekering wordt vergoed. Indien de behandeling in het verleden onverhoopt door verzekeraars is vergoed ten laste van de basisverzekering, geldt ook voor deze gevallen dat de verzekerden erop mogen vertrouwen dat – in goed overleg met hen – een overgangsregeling wordt getroffen.

## Zorginstituut Nederland

*Voorzitter Raad van Bestuur*

Arnold Moerkamp

<sup>107</sup> Schriftelijke mededeling Nederlandse Hypertensie Vereniging, mail 10-02-2017.

## Referenties

- Aetna. Carotid Sinus Stimulation for Hypertension. 2016. Geraadpleegd in januari 2017 via [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800\\_899/0820.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0820.html).
- Alnima T, Leeuw de PW, Kroon AA. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Drug-Resistant Hypertension: New Developments. *Cardiology Research and Practice*. 2012; 587194.
- Anthem. Carotid Sinus Baroreceptor Stimulation Devices. 2016. Geraadpleegd in januari 2017 via [https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp\\_pw\\_c139287.htm](https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_c139287.htm).
- ASERNIP-S. Implantable carotid sinus baroreflex device for the treatment of drug-resistant hypertension. 2014. Geraadpleegd in januari 2017 via [https://www.health.qld.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0026/433772/wp066\\_update.pdf](https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0026/433772/wp066_update.pdf).
- Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex Activation Therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012; 6(2): 152-8.
- Beckett L, Godwin, M. The BpTRU automatic blood pressure monitor compared to 24 hour ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovascular Disorders* 2005; 5:18.
- Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. The pathophysiology of hypertension. *BMJ*. 2001; 322: 912-16.
- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind randomized placebo controlled Rheos Pivotal Trial. *JACC*. 2011; 58(7):765-773.
- CADTH. Baroreflex Activation Therapy for Treatment Resistant Hypertension: the Barostim neo. 2015. Geraadpleegd januari 2017 via [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0027\\_Baroreflex\\_Therapy\\_for\\_TRH\\_e\\_rev.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0027_Baroreflex_Therapy_for_TRH_e_rev.pdf).
- Carretero OA, Oparil, S. Essential Hypertension Part 1: Definition and Etiology. *Circulation*. 2000; 101: 329-335.
- CIGNA. Chronic baroreceptor stimulation of the carotid sinus. 2016. Geraadpleegd in januari 2017 via [https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm\\_0504\\_coveragepositioncriteria\\_omni\\_bus\\_codes.pdf](https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0504_coveragepositioncriteria_omni_bus_codes.pdf)
- Farmacotherapeutisch Kompas. Hypertensie. Geraadpleegd in januari 2017 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-hypertensie>.
- GRADE Handbook. 2013. Geraadpleegd in februari 2017 via: <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html#h.m9385o5z3li7>.
- Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2012: 1-7.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360 (9349):1903-13.

Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J. Treatment strategies for Resistant Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108(43):725-731.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2159-2219.

Nationaal Kompas Volksgezondheid. Geraadpleegd op 12 januari 2017 via: <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/bloeddruk/cijfers-context/huidige-situatie#node-verhoogde-bloeddruk-naar-leeftijd>

NHG. Cardiovasculair risicomanagement (Tweede herziening). *Huisarts Wet*. 2012; 55(1):14-28.

NICE. Implanting a baroreceptor stimulation device for resistant hypertension. 2015. geraadpleegd in januari 2017 via <https://www.nice.org.uk/guidance/IPG533/chapter/1-Recommendations>.

Papademetriou V, Doumas M, Faslis C, Tsioufis C, Douma S, Gkaliagkousi E, et al. Carotid Baroreceptor Stimulation for the Treatment of Resistant Hypertension. *International Journal of Hypertension*. 2011.

Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension – its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9(1):51-8.

Scheffers IJM, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, et al. Novel Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56(15):1254-8.

Schmidli J, Allmen von RS & Mohaupt MG. Electrical carotid baroreceptor stimulation. *Wien Med Wochenschr*. 2014; 164: 508-514.

Sympathy. Voorwaardelijke toelating tot het basispakket – geneeskundige zorg Eindverslag. Ingediend bij ZonMw en het Zorginstituut op 26 juli 2016 door P.J. Blankestijn, namens de SYMPATHY onderzoekers. Voor rapport zie bijlage 8: Zorginstituut Nederland. Renale denervatie bij therapieresistente hypertensie. 2016.

Tordoir JH, Scheffers I, Schmidli J, Savolainen H, Liebeskind U, Hansky B, et al. An implantable carotid sinus baroreflex activating system: surgical technique and short-term outcome from a multi-center feasibility trial for the treatment of resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007; 33:414-421.

Wallbach M, Halbach M, Reuter H, Passauer J, Luders S, Bohning E, et al. Baroreflex activation therapy in patients with prior renal denervation. *J Hypertens*. 2016; 34 (8): 1630-8.

Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Helms HJ, Luders S, Patschan D, et al. Effects of baroreflex activation therapy on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2014; 33: 181-6.

Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Luders S, Bohning E, Muller GA. Effects of baroreflex activation therapy on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2016; 67.

William B, Kannel MD. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Special Communications*. 1996; 275(24):1571-76.

World Health Organisation. *Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva, 2009.

World Health Organisation. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000 – 2011. 2013. Geraadpleegd in februari 2017 via [http://www.who.int/healthinfo/statistics/GlobalDALYmethods\\_2000\\_2011.pdf?ua=1](http://www.who.int/healthinfo/statistics/GlobalDALYmethods_2000_2011.pdf?ua=1)

Yoruk A, Bisognano JD, Gassler JP. Baroreceptro Stimulation for Resistant Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2016:1-6.

Zachetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized Controlled Trials of Blood Pressure Lowering in Hypertension: A Critical Reappraisal. *Circulation research*. 2015;116: 1058 -1073.

Zorginstituut Nederland. *Renale denervatie bij therapieresistente essentiële hypertensie*. 2016.





## Bijlage 1 – Relevante wet- en regelgeving

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

### Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan:

a. geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden;

[...]

### Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering

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

[...]

### Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

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

[...]



## Bijlage 2 – Zoekstrategie search

### **Zoekstrategie literatuur**

Wij hebben in februari 2017 een literatuursearch gedaan met de zoekstrategie:  
(("baroreflex activation therapy") OR barostim[tiab] OR [rheos[tiab] OR BAT[tiab]))  
AND (hypertensi\*[tiab] OR (high[tiab] AND blood[tiab] AND pressure[tiab]) OR  
"Hypertension"[Mesh]) NOT ("animals"[mesh] NOT "humans"[mesh])

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE en de Cochrane Library voor de periode tot en met februari 2017.

Inclusie en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde in eerste instantie op basis van de abstracts. Alleen studies die overeen kwamen met de PICOT werden geselecteerd. Als artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd, zijn de gehele artikelen bekeken.

### **Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies**

De websites van de volgende organisatie zijn gescreend op standpunten over BAT bij therapieresistente hypertensie: Aetna, Anthem Blues Cross, ASERNIP-S, Centers for Medicare&Medicaid services, CIGNA, EUnetHTA, KCE, Premera Blue Cross, Blue Cross Shield, HTA database cochrane community.

De websites van de volgende organisatie zijn gescreend op aanwezigheid van richtlijnen over BAT bij therapieresistente hypertensie: Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC), Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), European Society of Hypertension / European Society of Cardiology (ESH/ESC), British Hypertension Society, Hypertension Canada, American Society of Hypertension, Healthspan, NICE, KCE, SIGN, Dynamed, Kwaliteitskoepel en Zorginzicht.

In het trialregister is met de zoektermen 'Barostim', 'Baroreflex', en 'BAT' gezocht naar lopende klinische trials.



## Bijlage 3 – Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Schmidli et al., 2014 <sup>108</sup>	Niet-systematische review.
Wallbach et al., 2014 <sup>109</sup>	Andere uitkomstmaten.
Wallbach et al., 2016–A <sup>110</sup>	Een deel van de patiënten uit deze studie heeft ook deelgenomen aan de studie van Wallbach et al., 2016 – B die we geïnccludeerd hebben in de beoordeling.

<sup>108</sup> Schmidli J, Allmen von RS, Mohaupt MG. Electrical carotid baroreceptor stimulation. Wien Med Wochenschr. 2014; 164: 508-514.

<sup>109</sup> Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Helms HJ, Luders S, Patschan D, et al. Effects of baroreflex activation therapy on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. J Hypertens. 2014; 33: 181-6

<sup>110</sup> Wallbach M, Halbach M, Reuter H, Passauer J, Luders S, Bohning E, et al. Baroreflex activation therapy in patients with prior renal denervation. J Hypertens. 2016; 34 (8): 1630-8.



## Bijlage 4 – Overzicht kenmerken geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, type analyse	Aantal patiënten	Patiëntenkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Primaire uitkomstmaat en follow-up duur	Commentaar
Scheffers et al., 2010 <sup>111</sup>	Europees multicenter niet vergelijkende voor – na studie	45 (3 maanden FU: 26-37; 1 jaar FU: 15-26 en 2 jaar FU: 8-17)	Spreekkamer SBP ≥ 160 mmHg en spreekkamer DBP ≥ 90 mmHg ondanks het gebruik van 3 antihypertensiva waaronder een diureticum. Patiënten > 21 jaar	I = BAT (Rheos systeem) toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling  C = nvt	Uitkomstmaten waren o.a: - Verandering in office SBP en DBP - Veranderingen in ABPM 24h SBP en DBP - Complicaties / bijwerkingen  Follow – up: 3 maanden, 1 jaar en 2 jaar	- Niet vergelijkende voor – na studie met Rheos systeem in 9 klinische centra in Europa. - Studie wordt meegenomen voor lange termijn effecten (beklijft het effect). - Patiënten werden bij aanvang van de studie therapietrouw verklaard - Medicijngebruik bleef onveranderd tijdens de twee maanden voorafgaande aan deelname aan de studie en gedurende de eerste drie maanden FU. Indien medisch noodzakelijk kon medicijngebruik aangepast worden. - BAT therapie werd 1 maand na implantatie geactiveerd. - Baseline tijdstip was nadat het Rheos systeem geïmplant was, maar voordat het Rheos systeem geactiveerd werd (post-implant, pre-activation). - Informatie over medicijngebruik werd geregistreerd. - Spreekkamer bloeddrukmetingen werden uitgevoerd en ook een aantal ABPM 24h metingen. - In de verschillende groepen was er redelijk grote uitval( 45◊ 37 ◊ 26 ◊ 17). - Medicijngebruik in de studie bleef onveranderd (5 medicijnen). - Bij elk FU bezoek werd de pulsgenerator uitgezet om de bloeddruk te bepalen zonder stimulering van de arteria carotis. Na de-activatie BAT steeg de bloeddruk direct tot baseline niveau. Na activatie BAT daalde de bloeddruk weer.
Bakris et al., 2011 <sup>112</sup>	Eenarmige multicenter	In de Responder groep: 244, in	Alle patiënten die deelnamen aan de Rheos Pivotal Trial	I = BAT (Rheos systeem)	Uitkomstmaten waren o.a: - medicijngebruik	- Voortzetting van de Rheos Pivotal Trial. - Patiënten die geëvalueerd werden als responders konden in aanmerkingen

<sup>111</sup> Scheffers IJM, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoi JJM, Mohaupt MG, et al. Novel Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension: results of a European multi-center feasibility study. Journal of the American College of Cardiology. 2010; 56(15):1254-8.

<sup>112</sup> Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex Activation Therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. 2012. J Am Soc Hypertens. 2012; 6(2): 152-8.

	cohort studie en voortzetting van de Rheos Pivotal Trial (Bisognano et al., 2011)	de Indeterminate groep: 32, in de Withdrawn groep: 46	konden deelnemen aan deze studie, tenzij de behandeld arts van mening was dat de patiënt de therapie niet moest voortzetten (patiënten kenmerken Rheos Pivotal Trial: Spreekkamer SBP $\geq 160$ mmHg, spreekkamer DBP $\geq 80$ mmHg, ABPM 24h SBP $\geq 135$ mmHg. Op zijn minst 1 maand medicijn gebruik (maximale therapie) met 3 antihypertensiva, waaronder 1 diureticum.)	toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling  C = nvt	- vital signs - Bloeddruk (BpTRU metingen)  Gemiddelde follow up was 28 (9) maanden met een maximum van 53 maanden.	komen voor een vervanging van het Rheos systeem (ivm batterijvervanging), waardoor de patiënt de therapie kon voortzetten. - De patiënten werden ingedeeld in 3 groepen: 1) Responders: patiënten waarvan het apparaat was vervangen / nog vervangen moest worden en voldeden aan de responders criteria, 2) Indeterminate: patiënten waarbij het apparaat nog niet vervangen was en nog niet voldeden aan de responders criteria, 3) Withdrawn: patiënten die niet langer meededen aan de trial, maar waarbij de bloeddruk wel gemeten werd. - 88% van de deelnemers waren responders - Medicijntherapie kon tijdens de studie aangepast worden. - De bloeddruk gemeten bij 12 maanden follow-up en last visit werd vergeleken met de bloeddruk die gemeten is, voordat het Rheos systeem geïmplant werd (pre-implant)
Bisognano et al., 2011 <sup>113</sup>	Multicenter, sham gecontroleerd en gerandomiseerd onderzoek (RCT), ITT analyse	265, waarvan 181 gerandomiseerd werden in groep A (direct BAT therapie) en 84 in groep B (BAT therapie na 7 maanden).	Spreekkamer SBP $\geq 160$ mmHg, spreekkamer DBP $\geq 80$ mmHg, ABPM 24h SBP $\geq 135$ mmHg. Op zijn minst 1 maand medicijn gebruik (maximale therapie) met 3 antihypertensiva, waaronder 1 diureticum.	Alle deelnemers kregen het Rheos systeem geïmplant. I = BAT toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling  C = gebruikelijke behandeling	<u>Acute effectiviteit:</u> verandering in spreekkamer SBP op 6 maanden.  <u>Aanhoudende effectiviteit:</u> de aanhoudende effectiviteit van de behandeling na 12 maanden: spreekkamer SBP op 12 maanden  <u>Procedure veiligheid:</u> de procedure of systeem gerelateerde adverse event-free rate voor gebeurtenissen die plaatsvinden binnen 30 dagen na implantatie  <u>BAT veiligheid:</u> de therapie	- Patiënten konden unilateraal en bilateraal gestimuleerd worden. Ongeveer 75% is unilateraal gestimuleerd. - De studie behaalt 2 van de 5 primaire eindpunten niet, waaronder de korte termijn effectiviteit. - Patiënten worden tijdens het onderzoek niet gecontroleerd op mate van therapietrouwheid. - Er waren voor patiënten tijdens het onderzoek geen beperkingen mbt het gebruik en veranderingen in het gebruik van antihypertensiva. - Patiënten moesten op zijn minst 4 weken voorafgaande aan BP metingen voor studie selectie 3 antihypertensiva slikken inclusief een diureticum. Deze periode is (4 weken) erg kort. Meestal duurt het rond de 8 weken voordat medicijntherapie goed is ingesteld. - BpTRU metingen werden uitgevoerd. - Rheos systeem werd geïmplant, dus studie wordt alleen meegenomen voor (kort termijn) effectiviteit. - De bloeddruk bij 6 en 12 maanden follow-up werd vergeleken met de bloeddruk die gemeten is, nadat het Rheos systeem geïmplant was, maar voordat het systeem geactiveerd werd (post-implant, pre-activation)

<sup>113</sup> Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind randomized placebo controlled Rheos Pivotal Trial. JACC. 2011; 58(7):765-773.



					<p>gerelateerde adverse event-free rate tussen Groep A en Groep B (30 dagen t/m 6 maanden na implantatie)</p> <p><u>Apparaat veiligheid</u>: De event free rate voor alle grote hypertensie gerelateerde en device gerelateerde adverse events die plaatsvinden in de periode 30 dagen na implantatie en 12 maanden FU</p> <p>Follow-up is 6 maanden en 12 maanden</p>	
Hoppe et al., 2012 <sup>114</sup>	Niet vergelijkende multicenter voor - na studie	30	Office SBP > 140 mmHg ondanks het gebruik van 3 antihypertensiva waaronder een diureticum (tenzij de patiënt intolerant is voor diureticum). Patiënten moesten een stabiel medicijnregiem hebben <sup>115</sup> .	I = BAT (Barostim <i>neo</i> systeem) + gebruikelijke behandeling  C= nvt	<p>- Afname in office SBP (BpTRU metingen) na 6 maanden BAT gebruik vergeleken met baseline.</p> <p>- Systeem en procedure gerelateerde complicaties die optreden tijdens de studie.</p> <p>Follow-up is 6 maanden.</p>	<p>- Studie wordt alleen meegenomen voor veiligheid.</p> <p>- Data werd verzameld in 6 centra in Europa en 1 centrum in Canada, dus gemiddeld weinig patiënten per centra.</p> <p>- Patiënten moesten een stabiel medicijnregiem hebben van ten minste 4 weken.</p> <p>- De behandeld arts beoordeelde het medicijngebruik van de patiënt voor aanvang van de studie (therapietrouwheid).</p> <p>- BAT werd 2 weken na implantatie geactiveerd</p> <p>- De behandelaren hielden in principe alle patiënten op een constant medicijn regiem tijdens de studie. Indien medisch noodzakelijk was het toegestaan het medicijngebruik aan te passen. Het medicijngebruik bleef (virtueel) onveranderd tijdens de studie<sup>116</sup></p> <p>- BpTRU metingen werden uitgevoerd.</p> <p>- 1 patiënt gebruikte geen diureticum ivm intolerantie en 6 patiënten hadden in</p>

<sup>114</sup> Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim *neo* trial. Journal of the American Society of Hypertension. 2012; 1-7.

<sup>115</sup> Stabiel medicijnregiem werd gedefinieerd als: niet meer dan een 100% toename of 50% afname in het gebruik van één van de medicijnen (behalve het diureticum) tijdens de 4 weken voorafgaande aan de bloeddrukbevestiging voor selectie in de studie. De bloeddrukmetingen bestonden uit 2 metingen waar op zijn minst 24 uur tussen moest zitten en die 14 dagen voor implantatie van het Barostim *neo* systeem uitgevoerd moest worden.

<sup>116</sup> Gemiddeld medicijngebruik nam af met 0.3 (0.3). Deze verandering was niet significant.

						<p>het verleden renale denervatie ondergaan (zonder succes).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 90% van de patiënten werden rechts gestimuleerd.</li> <li>- De bloeddruk bij 6 maanden follow-up werd vergeleken met de bloeddruk, die gemeten is, voordat het Barostim systeem geïmplant werd (pre-implant).</li> </ul>
Wallbach et al., 2016 – B <sup>117</sup>	Niet vergelijkende voor – na studie	44	Office SBP $\geq$ 140 mmHg of $\geq$ 130 mmHg voor patiënten met chronische nierziekten en proteïnurie bevestigd met behulp van meerdere metingen ondanks het gebruik van 3 antihypertensiva waaronder een diureticum. Leeftijd $\geq$ 18 jaar.	<p>I: BAT (Barostim <i>neo</i> systeem) toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling</p> <p>C: nvt</p>	<p>- Verandering in ABPM 24h SBP (veiligheid is een secundaire uitkomstmaat)</p> <p>Follow-up is 6 maanden</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Studie wordt alleen meegenomen voor veiligheid.</li> <li>- Alle patiënten die geïnccludeerd werden in de studie, waren al op zijn minst 1 jaar in behandeling voor therapieresistente hypertensie.</li> <li>- Medicijngebruik was onveranderd voor ten minst 3 maanden voorafgaande aan implantatie. Voor alle patiënten werd overwogen of de medicijntherapie geoptimaliseerd moest worden.</li> <li>- Patiënten werden van ten voren gevraagd of ze hun medicijnen hadden geslikt in de voorgeschreven dosis.</li> <li>- Medicijntherapie kon tijdens de studie aangepast worden.</li> <li>- BAT werd 4 weken na implantatie geactiveerd</li> <li>- Patiënten met SBP afname <math>\geq</math> 10mmHg spreekkamer en <math>\geq</math> 5mmHg ABPM werden gedefinieerd als responders.</li> <li>- Zowel office als ABPM metingen werden uitgevoerd</li> <li>- Medicijngebruik nam af van 6.5 ( SD 1.5) tot 6.0 ( SD 1.8).</li> <li>- Baseline tijdstip is niet bekend.</li> </ul>

<sup>117</sup> Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Luders S, Bohning E, Muller GA. Effects of baroreflex activation therapy on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension. Hypertension. 2016; 67.

## Bijlage 5 – Baselinekenmerken geïncludeerde studies

Variabele	Scheffers et al., 2010 (n = 45)	Bakris et al., 2011 <sup>118</sup> (n responders = 244), (n indeterminate = 32)	Bisognano et al., 2011 (n = 181/84)	Hoppe et al., 2012 (n = 30)	Wallbach et al., 2016 (n = 44)
Gemiddelde leeftijd (jaren)	54 (SD 9)	53.7 (SD 10.5) / 52.4 (SD 9.8)	53.7 (SD 10.5) / 52.4 (SD 9.8)	57 (SD 12)	57 (SD 12)
Vrouwen (%)	42%	36% / 45%	36% / 45%	53,3%	52%
Ras					
Kaukasier (%)	100%	81% / 70%	81% / 70%	-	-
Negroïde (%)	0%	17% / 21%	17% / 21%	-	-
Gemiddelde SBP - spreekkamer (mmHg) - 24h ABPM (mmHg)	179 (SD 29)	169 (SD 26) / 168 (SD 24)	169 (SD 26) / 168 (SD 24)	172 (SD 20)	171 (SD 24) 148 (SD 17)
Gemiddelde DBP - spreekkamer (mmHg) - 24h ABPM (mmHg)	105 (SD 22)	101 (SD 17) / 100 (SD 14)	101 (SD 17) / 100 (SD 14)	100 (SD 14)	91 (SD 18) 82 (SD 13)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32 (SD 6)	32.6 / 32.2	32.6 / 32.2	30 (SD 4.2)	-
Diabetes (%)	31%	31% / 35%	31% / 35%	23%	36%
Gemiddeld aantal antihypertensiva	5 (median; range 3-9)	5.2 (SD 1.6) / 5.2 (SD 1.8)	5.2 (SD 1.6) / 5.2 (SD 1.8)	6.1 (SD 2.7)	6.5 (SD 1.5)
Roker (%)	-	-	-	-	63%

<sup>118</sup> De baselinekenmerken van de patiënten in de studie van Bakris et al., 2011 verschilde niet van de baselinekenmerken van het gehele cohort, zoals beschreven in de studie van Bisognano et al., 2011. Voor de baselinekenmerken van de studie van Bakris et al., 2011 kunnen dus de baselinekenmerken van de studie van Bisognano et al., 2011 worden gebruikt.



## Bijlage 6 – Standpunten en richtlijnen andere organisaties

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Laatste update
Aetna	Amerikaanse verzekeraar	<p>Aetna considers implantable carotid sinus stimulators (e.g., the Barostim neo™ System, and the Rheos Baroreflex Hypertension Therapy System) experimental and investigational for the treatment of hypertension and for all other indications (e.g., heart failure) because its effectiveness has not been established.</p> <p>Carotid Sinus Stimulation for Hypertension. 2016. Geraadpleegd in januari 2017 via <a href="http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0820.html">http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0820.html</a></p>	November 2016
Anthem	Amerikaanse verzekeraar	<p>The use of a carotid sinus baroreflex activation device is considered investigational and not medically necessary for all indications.</p> <p>Carotid Sinus Baroreceptor Stimulation Devices. 2016. Geraadpleegd in januari 2017 via <a href="https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_c139287.htm">https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_c139287.htm</a></p>	Mei 2016
ASERNIP-S	Australische HTA organisatie	<p>Currently there is a lack of clinical and cost-effectiveness evidence to support the use of the baroreflex stimulation to reduce hypertension. It should be noted that the Baroreflex Rheos device has been superseded by the Barostim neo, which is not available in Australia.</p> <p>Implantable carotid sinus baroreflex device for the treatment of drug-resistant hypertension. 2014. Geraadpleegd in januari 2017 via <a href="https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0026/433772/wp066_update.pdf">https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0026/433772/wp066_update.pdf</a></p>	Juli 2014
CADTH	Canadese HTA organisatie	<p>Based on early evidence from the Barostim neo trials and older evidence from the Rheos device trials, not all individuals with resistant hypertension will reach their target blood pressure reduction with BAT. Further evidence is needed on how best to identify individuals who will benefit from this procedure.</p> <p>Baroreflex Activation Therapy for Treatment Resistant Hypertension: the Barostim neo. 2015. Geraadpleegd januari 2017 via <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0027_Baroreflex_Therapy_for_TRH_e_rev.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0027_Baroreflex_Therapy_for_TRH_e_rev.pdf</a></p>	
Cigna	Amerikaanse verzekeraar	<p>There is insufficient evidence in the published peer-reviewed literature to support the efficacy of baroreceptor stimulation of the carotid sinus for treatment of hypertension or any other indication.</p> <p>Chronic baroreceptor stimulation of the carotid sinus. 2016. Geraadpleegd in januari 2017 via <a href="https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0504_coveragepositioncriteria_omnibus_codes.pdf">https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0504_coveragepositioncriteria_omnibus_codes.pdf</a></p>	Mei 2015
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	<p>Current evidence on the safety and efficacy of implanting a baroreceptor stimulation device for resistant hypertension is inadequate. Therefore, this procedure should only be used in the context of research.</p> <p>Further research on implanting a baroreceptor stimulation device for resistant hypertension should document patient selection in detail and should specify the devices and techniques used, and any adjunctive therapies. It should describe the changes in blood pressure that are considered to result from baroreceptor</p>	Oktober 2015

		<p>stimulation, and those that might be caused by other factors. Outcomes should include the duration of effect of baroreceptor stimulation; device durability; and the complications of hypertension, such as myocardial infarction and stroke.</p> <p>Implanting a baroreceptor stimulation device for resistant hypertension. 2015. geraadpleegd in januari 2017 via <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/IPG533/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/IPG533/chapter/1-Recommendations</a></p>	
--	--	---	--

## Bijlage 7 – Lopende studies

Trialnummer	Design	Interventie	Vergelijkende behandeling	Inclusiecriteria + inclusie aantal	Primaire uitkomstmaat	Secundaire uitkomstmaat(en)	Follow-up	Land	Datum afronding
NCT01679132	RCT (niet sham gecontroleerd)	BAT + gebruikelijke behandeling	Gebruikelijke behandeling	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tussen de 21 en 80 jaar</li> <li>- Gebruikt 4 of meer antihypertensiva, waaronder 1 diureticum.</li> <li>- Medicijngebruik moet ongewijzigd blijven voor 4 weken voorafgaande aan de screening en tot minimaal 6 maanden FU.</li> <li>- Systolische bloeddruk <math>\geq</math> 160 mmHg,</li> <li>24h ABPM SBP <math>\geq</math> 135 mmHg</li> <li>- eGFR &gt; 29mL/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>- Mogelijke kandidaat voor een operatie.</li> <li>- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een (medicijn)geaccepteerde vorm van anticonceptie gebruiken en ermee instemmen om dit tijdens de studie voort te zetten. Ook moeten deze vrouwen een negatieve zwangerschapstest hebben 14 dagen voor randomisatie.</li> <li>- Inclusie aantal: 310.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle bijwerkingen / complicaties die plaatsvinden tussen implantatie en 30 dagen post implantatie in de interventie-arm.</li> <li>- Office SBP na 6 maanden FU.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Office SBP na 12 maanden FU</li> <li>- 24h ABPM SBP na 12 maanden FU</li> <li>- Alle hypertensieve emergencies vanaf activatie device tot 6 maanden na activatie</li> </ul>	Tot en met 12 maanden	USA	September 2017

NCT02572024	RCT (sham gecontroleerd)	BAT ON + gebruikelijke behandeling	Placebo: BAT OFF (deze groep krijgt een barostim apparaat geïmplanteerd, maar therapie wordt niet gestart) + gebruikelijke behandeling	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daytime SBP (ABPM) <math>\geq</math>145 mmHg en/ of daytime DBP (ABPM) <math>\geq</math> 95 mmHg na inname van antihypertensiva (3 medicijnen, waaronder het liefst 1 diureticum).</li> <li>- Geen veranderingen in medicijngebruik tot 4 weken voor deelname aan de studie.</li> <li>- Inclusie aantal: 100.</li> </ul>	- verandering in 24h ABPM SBP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- veranderingen in bloeddruk thuis gemeten.</li> <li>- Veranderingen in office bloeddruk.</li> <li>- Veranderingen in autonome functies.</li> </ul>	Tot en met 16 maanden	Scandinavië: Denemarken, Finland, Noorwegen en Zweden	November 2020
-------------	--------------------------	------------------------------------	--	---	--------------------------------	--	-----------------------	---	---------------



## Bijlage 8 – Beoordelingsformulier risk of bias voor observationele studies

<b>Study limitations in observational studies</b>	
<b>Answer options: Yes (High risk of bias) / No (Low risk of bias) / Unclear</b>	
<b>Item</b>	<b>Explanation</b>
1. Inappropriate eligibility criteria (inclusion of control population)	Case-control studies: under- or over-matching Cohort studies: exposed and unexposed in cohort studies from different populations
2. Flawed measurement of both exposure and outcome	Differences in measurement of exposure (e.g. recall bias in case-control studies) Differential surveillance for outcome in exposed and unexposed in cohort studies
3. Failure to adequately control confounding	Failure of accurate measurement of all known prognostic factors Failure to match for prognostic factors and/or adjustment in statistical analysis
4. Incomplete or inadequately short follow-up	Especially within prospective cohort studies, both groups should be followed for the same amount of time.

Depending on the context and study type, there can be additional limitations than those listed above. Guideline panels and authors of systematic reviews should consider all possible limitations.

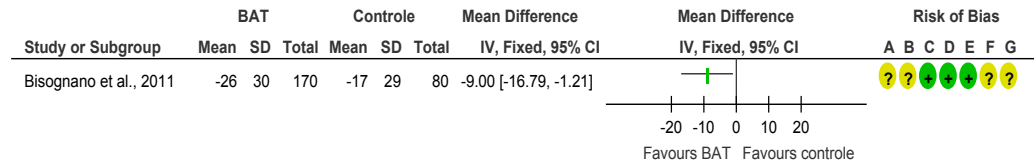
Aan bovenstaande vragenlijst is nog het volgende criteria toegevoegd:

<p><b>5. Other sources of bias</b></p> <p>Bias due to problems not covered elsewhere in the table</p>	<p><u>Low risk of bias:</u> The study appears to be free of other sources of bias.</p> <p><u>High risk of bias:</u> There is at least one important risk of bias. For example, the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Had a potential source of bias related to the specific study design used; or</li> <li>• Has been claimed to have been fraudulent; or</li> <li>• Had some other problem.</li> </ul>	<p>State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.</p>
---	---	---



## Bijlage 9 - Additionele analyse

In de studie van Bisognano et al., 2011 is de spreekkamer SBP bij 6 maanden follow-up vergeleken met de spreekkamer SBP die gemeten is nadat het Rheos systeem geïmplant was, maar voordat het Rheos systeem geactiveerd werd (*post-implant, pre-activation*). Dit is het baseline tijdstip. Als aanvullende analyse heeft Bisognano et al., 2011 ook de spreekkamer SBP bij 6 maanden follow-up vergeleken met de spreekkamer SBP die gemeten is, voordat het Rheos systeem geïmplant werd (*pre-implant*). In de onderstaande figuur geven wij dit resultaat weer:



### Risk of bias legend

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



## Bijlage 10 – Reacties op concept standpunt

Hieronder hebben wij de volledige reactie van de NHV en ZN op het conceptstandpunt weergegeven.



Zorginstituut Nederland  
T.a.v. Mevr. L. Sicking  
Postbus 320  
1110 AH Diemen

**Ons kenmerk** 201703

**Datum** 20 mei 2017

Geachte mevrouw Sicking,

Met belangstelling hebben wij het document van het Zorginstituut Nederland (ZINL) gelezen en willen haar complimenteren voor de gedegen analyse van de vraagstelling of baroreflex activatie therapie (BAT) toegevoegd aan de bestaande zorg van patiënten met therapieresistente hypertensie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Elektrische stimulatie van de baroreflex moduleert het autonome zenuwstelsel en leidt tot bloeddrukverlaging, toegenomen natriuresis en perifere vasodilatatie. Dit effect treedt nagenoeg instantaan op en verdwijnt ook weer zodra de activatie wordt gestopt. Belangrijk bij deze behandeling is dat het een gepersonaliseerde therapie is. Het vinden van op de meest optimale, individuele instelling van het apparaat kost vaak meerdere maanden, alvorens voor de patiënt (bijwerkingen) en voor de arts (hoogst bereikbare bloeddrukdaling) een bevredigend resultaat wordt bereikt. In de praktijk zien we nagenoeg bij iedereen een lagere bloeddruk op 12 maanden na de implantatie vergeleken met 6 maanden post-implantatie.

Wij onderschrijven de positionering van BAT en begrijpen de discrepantie die ZINL vindt tussen de richtlijnen van de NHG en de European Society of Hypertension (ESH). De Nederlandse huisartsen verwijzen immers therapieresistente hypertensie patiënten naar de tweede of derde lijn voor aanvullende diagnostiek en/of behandeling. Zij bevinden zich in het geheel niet in de positie iets te vinden van deze derdelijns behandeling en beschrijven dat derhalve niet in hun richtlijnen. Dit in tegenstelling tot de ESH die een, tot op dit moment nog steeds terechte, uitspraak doet over het inzetten van deze behandeling. In dat kader is het belangrijk te constateren dat de NIV zeer recent een richtlijn voor de behandeling van hypertensie in de tweede lijn door de beroepsgroep heeft laten schrijven als addendum op de bestaande NHG-richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Deze richtlijn ligt nu voor bij verschillende gremia om van commentaar te worden voorzien. De beroepsgroep, internisten en hypertensiespecialisten, komt op basis van dezelfde data als ZINL tot een heel andere conclusie, namelijk dat *BAT in streng geselecteerde patiënten toegevoegde waarde heeft voor de behandeling van 'echte' therapieresistente hypertensie*. Daarnaast onderschrijft de beroepsgroep ook dat er meer bewijskracht verzameld dient te worden in de vorm van een, ook door ZINL genoemde, nationaal register van alle in Nederland behandelde BAT-patiënten. In de komende paragrafen geven wij aan hoe de NHV de wetenschappelijke data anders interpreteert dan ZINL.



Nederlandse  
Hypertensie Vereniging

Bestuur:  
Dr. W. Spiering, voorzitter  
Dr. B. J. van den Born, secretaris  
Prof.dr. A.A. Kroon, penningmeester  
Prof.dr. A.H. Danser, lid  
Dr. M.M.E. Krekels, lid  
Dr. T. Tumkaya, lid  
Drs. A.T.P. van Ittersum, lid

1. De interpretatie van het door ZINL gekozen minimaal vereiste klinisch relevante verschil in de sham-gecontroleerde trial is heel belangrijk. De beroepsgroep is er namelijk van overtuigd dat het niet-klinisch relevante verschil in bloeddrukrepons een gevolg is van de opzet van de trial, dat wil zeggen dat mogelijk een zgn. hawthorne-effect een rol speelt en het feit dat in de sham-groep de medicatie kon worden aangepast als het de bloeddruk onvoldoende daalde. Hierdoor was inderdaad het eerste primaire eindpunt, een verschil in korte termijn bloeddrukdaling met 9 mmHg (net) niet klinisch relevant. Als vervolgens het device wordt geactiveerd op maand 7 werd een significante, klinisch relevante bloeddrukdaling waargenomen van meer dan 30 mmHg. Dit tweede primaire eindpunt, de lange termijn bloeddrukdaling werd wel gehaald: na 12 maanden had 88% ( $p < 0.001$ ) in de direct geactiveerde groep een daling van  $> 10$  mmHg t.o.v. baseline en in beide groepen had  $> 50\%$  een SBD  $\leq 140$  mmHg. De gemiddelde daling van de systolische bloeddruk (SBD) na 12 maanden was 35 mmHg.

2. In de sham-gecontroleerde studie van Bisognano et al. en in het onderzoek van Scheffers et al. valt op dat er in de loop van de 12 maanden een grotere bloeddrukverlaging wordt bereikt dan na 6 maanden. Dit heeft alles te maken met inregelen van het device, hetgeen veel meer tijd kost (zoals hierboven al betoogd). Voor een goede indruk van de effectiviteit zijn 12 maanden data belangrijk.

3. Hoewel ZINL in haar document het belang van de 24-uurs bloeddrukmetingen onderstreept, komt ze in haar conclusie alleen maar terug op de Rheos Pivotal trial. In het multicenter, prospectief, niet-randomiseerd, cohort onderzoek van Scheffers et al. daalde de bloeddruk in de spreekkamer na 12 maanden gemeten in de spreekkamer met 30/20 mmHg en gemeten m.b.v. de ambulante 24-uurs meting met zeer klinisch relevante waarden van 13/8 mmHg. Men kan betogen dat dit een kleine groep is, en dat het een tekortkoming is van de Pivotal trial dat de ABPM-data ontbreken, maar uitermate relevant zijn deze data wel. Immers telkenmale wordt er na 12 maanden behandeling een daling van de spreekkamerbloeddruk gevonden in dezelfde orde van grootte, die getuige de data van Scheffers, overeenkomt met een klinisch relevante daling van de ambulante bloeddruk en vergelijkbaar is met het effect van twee antihypertensiva. Interessant en van toegevoegde waarde zijn de data van Wallbach et al. (Hypertension 2016;67:701) die laten zien dat behandeling met de Barostim *neo* bij 51 patiënten ook al na 6 maanden een significante klinisch relevante ambulante bloeddrukdaling van 8/5 mmHg wordt gevonden.

4. ZINL betoogt dat het jammer is dat er geen langere termijnsdata zijn dan de trial van Scheffers. Recent zijn echt overtuigende lange termijnsdata verschenen (de Leeuw et al, Hypertension 2017;69:836) over een grote groep van 383 patiënten. Zij vonden dat in het gedeelte van dit cohort dat  $> 5$  jaar werd behandeld (143 patiënten) de spreekkamerbloeddruk was gedaald van 179/103 naar 144/85 mmHg ( $p < 0.0001$ ). De grootste bloeddrukdaling trad op in het eerste jaar van de behandeling op en in de follow-up periode van 5 jaar bereikte nagenoeg 50% van de patiënten een bloeddruk  $< 140/90$  mmHg met  $> 1$  antihypertensivum minder (25% gaat van 6 naar 3 middelen).

5. De complicaties die met de Barostim *neo* worden gezien zijn vergelijkbaar met die van pacemakerimplantaties. De batterij van dit device is veel kleiner en er hoeft maar één elektrode

Nederlandse Hypertensie Vereniging | IBAN nummer: NL98 INGB 0007585 42 | KvK nummer: 40205548  
www.nederlandsehypertensievereniging.nl | secretariaat@nederlandsehypertensievereniging.nl  
Secretariaat: Postbus 73 | 3480 DB Harmelen | +31 6 53401561



Nederlandse  
Hypertensie Vereniging

Bestuur:  
Dr. W. Spiering, voorzitter  
Dr. B.J. van den Born, secretaris  
Prof.dr. A.A. Kroon, penningmeester  
Prof.dr. A.H. Danser, lid  
Dr. M.M.E. Krekels, lid  
Dr. T. Tumkaya, lid  
Drs. A.T.P. van Ittersum, lid

gepositioneerd te worden op de sinus carotis, zonder dat de arterie geheel vrij gelegd hoeft te worden. Hoppe et al. (2012) onderzochten, zij het wel in een relatief kleine cohortstudie (n=30) de veiligheid van de Barostim *neo* en publiceerden veel minder bijwerkingen dan bij het eerste generatie device: er werd geen zenuwletsel meer gerapporteerd; hematoomvorming en infecties van de batterijpocket kwamen nog wel voor, maar de incidentie was vergelijkbaar met die een gewone pacemakerimplantatie en geen van allen van permanent karakter.

6. ZINL stelt vast dat er geen RCTs zijn gedaan met de Barostim *neo* en vindt dat deze eerst dienen plaats te vinden alvorens voldoende bewijskracht te hebben om de toevoeging van BAT aan de standaardbehandeling te kunnen beoordelen. Wij vinden dit toch een enigszins bijzondere opmerking. De bewijsvoering van de PICOT gaat er namelijk van uit dat de effecten op de bloeddruk van de eerste generatie en de tweede generatie devices vergelijkbaar is (zoals ZINL dit in haar onderzoek ook als uitgangspunt aangeeft). De onderzoeken in de literatuur die de indirecte vergelijkingen doen tussen deze twee devices geven ook geen reden om aan te nemen dat het effect op de bloeddruk verschillend is. Desalniettemin kijken wij natuurlijk ook uit naar de resultaten van de komende aankomende trials, die belangwekkende data kunnen toevoegen aan dit dossier.

De NHV vindt het opmerkelijk dat ZINL tot haar huidige constatering komt, terwijl de MWAR van DBC-Onderhoud al in 2014, met minder gegevens dan momenteel beschikbaar zijn, heeft vastgesteld dat *BAT als laatste redmiddel beschikbaar moet zijn voor patiënten met therapieresistente hypertensie*.

Het ontbreken van effect van de behandeling op cardiovasculaire eindpunten is voornamelijk niet op te lossen. De totale groep van patiënten die deze therapie heeft gekregen is hiervoor nog te klein. De kosten van de implantaties zijn in vergelijking met medicatie relatief duur. Maar een eerste Europese kosteneffectiviteitsstudie (Borisenko et al, J Hypertens 2014;32:681) toonde aan dat behandeling met BAT in vergelijking met optimale medicamenteuze therapie als kosteneffectief moet worden geïdentificeerd, waarbij in het Markov model significante reducties van harde eindpunten (hartinfarct, beroerte, hartfalen en terminale nierinsufficiëntie) werden berekend. Voor de specifiek Nederlandse situatie is recent ook een kosten-effectiviteitsanalyse gedaan (zie bijlage) die de resultaten van Borisenko onderschrijft dat BAT kosteneffectief is. ZINL concludeert dat door het niet invoeren van BAT € 3,4 miljoen zorgkosten per jaar worden bespaard, uitgaande van 100 patiënten per jaar. Hiermee geeft ZINL ook eigenlijk al aan dat de macro-economische kosten verwaarloosbaar zijn en daarmee de kosten per zorgverzekeraar. De NHV is van mening dat de 100 patiënten per jaar eerder een over-, dan onderschatting is, omdat zij een strenge selectie van patiënten in een paar ervaren tertiaire centra voorstaat om deze 'last resort' behandeling aan te bieden. De ervaring leert dat veel patiënten afvallen door deze strenge selectie.

De Nederlandse Hypertensie Vereniging is op basis van bovenstaande van mening dat er, conform de in 2017 nog te verschijnen richtlijn voor de behandeling van hypertensie in de tweede lijn, wel degelijk plaats is om BAT te overwegen als bij een 'echte' therapieresistente patiënt de bloeddruk niet gereguleerd kan worden ondanks optimale medicamenteuze en leefstijlbehandeling en dit

Nederlandse Hypertensie Vereniging | IBAN nummer: NL98 INGB 00007585 42 | KvK nummer: 40205548  
www.nederlandsehypertensievereniging.nl | secretariaat@nederlandsehypertensievereniging.nl  
Secretariaat: Postbus 73 | 3480 DB Harmelen | +31 6 53401561



**Nederlandse  
Hypertensie Vereniging**

Bestuur:  
Dr. W. Spiering, voorzitter  
Dr. B.J. van den Born, secretaris  
Prof.dr. A.A. Kroon, penningmeester  
Prof.dr. A.H. Danser, lid  
Dr. M.M.E. Krekels, lid  
Dr. T. Tumkaya, lid  
Drs. A.T.P. van Ittersum, lid

volledig gedocumenteerd is. Er is in onze optiek een overtuigende, consistente en klinisch relevante spreekkamer- en 24-uurs ambulante bloeddruk daling gerapporteerd in het eerste jaar van de behandeling (korte termijn) en daarna tot >5 jaar na implantatie (lange termijn). De complicaties van de Barostim *neo* zijn, zoals ZINL zelf ook aangeeft in 98-100% van de gevallen geen ernstige complicaties, maar kleine complicaties die allemaal zonder restverschijnselen verholpen konden worden.

Verder vroeg u ons nog te controleren of de directe kosten van BAT zoals opgenomen in tabel 4 (7.3: financiële paragraaf) juist zijn. De NHV kan bevestigen dat deze juist zijn. De zorgactiviteitscodes 030528, 030529, 190670, 190671, 190672 worden specifiek voor BAT gebruikt in de centra waar deze behandeling wordt toegepast.

Concluderend doet de NHV een beroep op ZINL om haar conclusie dat BAT niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet te heroverwegen en deze behandeling *wel* beschikbaar te stellen als 'last resort' aan zeer goed geselecteerde patiënten in een beperkt aantal tertiaire centra ervaren met deze behandeling.

Met vriendelijke groeten,

namens het bestuur van de Nederlandse Hypertensie Vereniging,

Dr. W. Spiering, voorzitter





Zorginstituut Nederland  
t.a.v. Lenneke Sicking adviseur VT  
Postbus 320  
1110 AH DIEMEN

Sparrenheuvel 16  
Postbus 520  
3700 AM ZEIST  
Telefoon (030) 698 89 11  
Telefax (030) 698 83 33  
E-mail [info@zn.nl](mailto:info@zn.nl)

Contactpersoon G.H. Mellema MHA  
Doorkiesnummer (030) 698 85 70  
Ons kenmerk B-17-4335-gmel1  
Uw kenmerk  
Datum 31 mei 2017  
Onderwerp Reactie op het conceptrapport baroreflex activatie therapie (BAT)

Geachte mevrouw Sicking,

Hierbij de reactie van Zorgverzekeraars Nederland op het conceptrapport 'Baroreflex activatie therapie bij therapieresistente essentiële hypertensie'.

Wij kunnen instemmen met het concept standpunt dat BAT niet behoort tot de stand der wetenschap en praktijk. Het lijkt verder ook niet in de rede om aangaande dit onderwerp een Voorwaardelijk Toelatings-traject te starten.

Het rapport dat u heeft opgesteld is zorgvuldig onderbouwd en beargumenteerd. De gerechtvaardigde conclusie van de analyse van de studies is dat er op dit moment onvoldoende bewijs is voor de meerwaarde van deze behandeling in termen van relevante klinische uitkomsten. Bovendien wordt aangegeven dat er onzekerheid is over de lange termijn effecten en de risico's op mogelijke complicaties. Er lopen weliswaar in verschillende landen nog studies die antwoord zouden kunnen geven op de vraag in hoeverre BAT toch effect heeft. Afhankelijk van de uitkomsten hiervan zou in een later stadium kunnen worden besloten de BAT alsnog voor voorwaardelijke toelating in aanmerking te laten komen.

Een belangrijke vraag is ook hoe de therapietrouw bevorderd kan worden. Er is dan theoretisch net zoveel winst te boeken met het verbeteren van de standaardtherapie als met het toevoegen van een nieuwe behandeling. Gemiddeld genomen blijkt immers dat patiënten ongeveer de helft van de voorgeschreven medicijnen niet inneemt. Uit andere studies blijkt dat het begrip therapieresistente hypertensie voor een groot deel lijkt te

berusten op therapieontrouw. Het begrip *echte therapieresistente hypertensie* is naar onze mening dan ook niet duidelijk.

De uitwerking van de consequenties voor de praktijk is wel duidelijk (hoofdstuk 7) en stellen we zeer op prijs en biedt duidelijk handvatten voor de uitvoering bij de zorgverzekeraar.

Tot slot merken wij op dat bij één van de grote verzekeraars in de periode 2015-heden de zorgactiviteitcodes

- '030528: implantatie van een stimulatie-elektrode in de arteria carotis' en
  - '030529: verwijderen van een stimulatie-elektrode in de arteria carotis'
- niet zijn geregistreerd, terwijl deze verrichtingen die speciaal voor deze behandeling zijn geïntroduceerd. Er zijn nog drie zorgactiviteiten (materiaalcodes) die ook van toepassing zijn.

190670	Barostim neo systeem (pulsgenerator, batterij en een stimulatie-elektrode).	01-01-2016
190671	Batterij voor het barostim neo systeem.	01-01-2016
190672	Stimulatie elektrode voor het barostim neo systeem.	01-01-2016

Deze worden echter (nog) niet meegeleverd op de nota. Het is dus voor zorgverzekeraars niet mogelijk om na te gaan of mogelijk andere verrichtingen zijn geregistreerd voor toepassing van BAT. Dit zou kunnen wijzen op een mogelijke misregistratie. Wij kunnen niet beoordelen of dat van invloed is geweest op het verloop en de uitkomsten van het VT-traject, maar willen het wel onder uw aandacht brengen.

Wij vertrouwen erop u met deze reactie van dienst te zijn geweest.

Met vriendelijke groet,  
Zorgverzekeraars Nederland



Mevrouw P.H. van Holst-Wormser,  
Algemeen directeur