



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2019055923

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
mw. B. Blekkenhorst

Datum 12 december 2019
Betreft Standpunt Occipitale neurostimulatie bij medicamenteus
onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn

Onze referentie
2019055923

Geachte heer Bruins,

Hierbij zenden wij u het standpunt Occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn.

Per 1 januari 2016 is occipitale neurostimulatie voor de behandeling van patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor een periode van vier jaar (dus tot 1 januari 2020).

Nu deze periode bijna afloopt hebben wij beoordeeld of de beschreven behandeling bij deze patiëntengroep voldoet aan het criterium van de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

We concluderen dat de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarom vanaf 1 januari 2020 bij de genoemde indicatie kan worden verstrekt danwel vergoed ten laste van de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet. Om de kwaliteit van de zorg te waarborgen is het van belang dat betrokken zorgverleners, patiënten en Zorgverzekeraars Nederland gezamenlijk zorgen dat deze behandeling opgenomen wordt in de registratie-/kwaliteitssysteem van neuromodulatie bij chronische pijn.

Wij sturen u bijgaand een afschrift van het standpunt, maar maken het standpunt op dit moment niet verder openbaar. Wij doen dit nu nog niet, omdat wij de onderzoekers de gelegenheid willen geven hun onderzoeksresultaten in een internationaal wetenschappelijk tijdschrift te publiceren. Wel maken wij een samenvatting openbaar die we ook aan de geconsulteerde partijen sturen. In de tussentijd ligt het standpunt wel bij ons ter inzage.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Standpunt Zvw

Occipitale neurostimulatie bij medicamenteus
onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn

Datum	10 december 2019
Status	Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019024924
Volgnummer	2019046578

Afdeling	Zorg I
Team	Bewegingsapparaat en neurologie

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Centrale vraag—7

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9

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

3 Voorwaardelijke toelating van occipitale neurostimulatie—11

- 3.1 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet—11
- 3.2 Voorwaardelijke toelating occipitale neurostimulatie—11

4 De te beoordelen interventie en indicatie—13

- 4.1 Achtergronden—13
- 4.1.1 Aandoening en indicatiegebied—13
- 4.1.2 Medicamenteus onbehandelbare (refractaire) chronische clusterhoofdpijn—13
- 4.1.3 Pathofysiologie—13
- 4.1.4 Prevalentie en incidentie—14
- 4.1.5 Spontaan beloop /Prognose—14
- 4.1.6 Klachten—14
- 4.1.7 Ziektelast—14
- 4.1.8 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—14
- 4.1.9 Occipitale neurostimulatie—15
- 4.1.10 Werkingsmechanisme—15
- 4.1.11 Claim—15
- 4.1.12 Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling—15
- 4.2 Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen—16

5 Methode systematisch literatuuronderzoek—17

- 5.1 Opstellen PICOT en onderzoeksprofiel—17
- 5.1.1 PICOT—17
- 5.1.2 Passend onderzoeksprofiel—18
- 5.2 Zoeken en selecteren van de evidence—19
- 5.3 Samenvatten van de evidence—19
- 5.4 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence—19

6 Resultaten systematisch literatuuronderzoek—21

- 6.1 Resultaten zoekactie—21
- 6.2 Kenmerken geïncludeerde studies—21
- 6.3 Effecten interventie op cruciale uitkomstmaten—23
- 6.3.1 Gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF)—23
- 6.3.2 Percentage responders ($\geq 50\%$ respons)—24
- 6.3.3 Percentage responders ($\geq 30\%$ respons)—25

6.3.4	Gemiddelde aanvalsintensiteit (MAI)—25
6.3.5	Bijwerkingen, complicaties—26
6.3.6	GRADE tabellen cruciale uitkomsten—27
6.4	Effecten interventie op de belangrijke uitkomstmaten—31
6.4.1	Kwaliteit van leven—31
6.4.2	Patiënttevredenheid—31
6.5	(Buitenlandse) standpunten, richtlijnen—32

7 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—33

7.1	Bespreking relevante aspecten—33
7.1.1	Claim, positionering, effecten en passend onderzoek—33
7.1.2	Werkingsmechanisme—33
7.1.3	Passend onderzoek en effecten—33
7.1.4	Effect, placebo en regressie naar het gemiddelde—34
7.1.5	Afweging relevante aspecten—35
7.2	Conclusie—36

8 Beoordelingsproces en standpunt—37

8.1	Raadpleging partijen—37
8.1.1	Voortraject—37
8.1.2	Consultatie conceptstandpunt—37
8.2	Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—42
8.3	Standpunt Zorginstituut Nederland—42
8.4	Consequenties voor de praktijk—43
8.4.1	Zorgactiviteiten en aanspraakcodes—43
8.5	Zorgverzekeraars—43
8.6	Financiële paragraaf—44
8.7	Kosteneffectiviteit—44
8.8	Evaluatie en monitoring—45
8.9	Ingangsdatum standpunt—46

Bijlage 1 – Wet- en regelgeving—47

Bijlage 2 – Zoekstrategie—49

Bijlage 3 – Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies—51

Bijlage 4 – In- en uitgesloten studies—55

Bijlage 5 – Kenmerken geïnccludeerde studies—57

Bijlage 6 – Beoordeling risico op bias—67

Bijlage 7 – Reacties van betrokken partijen op conceptstandpunt—71

Samenvatting

Zorginstituut Nederland concludeert dat occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee een te verzekeren prestatie is ingevolge de Zorgverzekeringswet.

Per 1 januari 2016 is occipitale neurostimulatie (ONS) voor de behandeling van patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn (CCH) voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor een periode van vier jaar. De voorwaarde bestond uit de eis dat binnen deze periode gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de interventie zouden worden verzameld. Omdat de periode van voorwaardelijke toelating voor deze behandeling per 1 januari 2020 afloopt, heeft het Zorginstituut beoordeeld of ONS bij deze indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Clusterhoofdpijn is een heftige eenzijdige hoofdpijn. Clusterhoofdpijn-aanvallen kunnen worden behandeld met 100% zuurstof of bepaalde medicatie en bij frequente aanvallen is er profylactische medicatie. Als deze niet afdoende werkt, zou ONS een optie zijn. ONS is een behandeling waarbij onderhuids in de occipitale regio unilateraal of bilateraal een elektrode wordt geplaatst, die verbonden is met een eveneens geïmplanteerde pulsgenerator. Het doel is de occipitale zenuwen elektrisch te stimuleren. ONS neemt de oorzaak van de pijn niet weg, maar zou de ervaren hoofdpijnlust verlichten.

Voor de beoordeling van de effecten van ONS op onder meer aanvalsfrequentie en aanvalsintensiteit bij CCH is de ICON studie beoordeeld, voor de beoordeling van complicaties zijn naast deze studie ook case series beoordeeld. De aanvalsfrequentie bleek te halveren en de intensiteit van de aanvallen nam beduidend af. Het gunstige effect bleef gedurende de studieperiode van een jaar aanhouden en was bij de meeste patiënten bij drie jaar follow-up nog steeds aanwezig. Complicaties danwel uitblijven van effect waarbij het systeem verwijderd moest worden kwam in 5% van de gevallen voor, verschuiven van de elektrode waarvoor revisie nodig was kwam bij 20% voor. Zeer ernstige complicaties zoals overlijden of een blijvende handicap kwamen niet voor in de beoordeelde studies.

Het Zorginstituut oordeelt in dit standpunt dat in voldoende mate is aangetoond dat ONS voor een geselecteerde groep patiënten, namelijk patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn, een effectieve en veilige behandeling is.

Om zorgvuldige toepassing van occipitale neurostimulatie te waarborgen, zal ONS worden meegenomen in het registratie- en kwaliteitssysteem van de NVA en in de monitoring en evaluatie die met de betrokken partijen zijn afgesproken in het kader van het standpunt over neuromodulatie bij chronische pijn van 12 november 2019.¹

De ingangsdatum van dit standpunt is 1-1-2020.

¹ Zie www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2019/11/12/standpunt-neuromodulatie-bij-chronische-pijn voor meer informatie over genoemd kwaliteitssysteem en het plan van aanpak van de NVA. Ook is hierin opgenomen dat het Zorginstituut periodiek zal overleggen met NVA, ZN en patiëntenorganisaties over de stand van zaken van de daar genoemde punten.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Sinds 1 januari 2012 geldt de regeling voor voorwaardelijke toelating, waarbij zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' onder voorwaarden vergoed kan worden uit het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Een van deze voorwaarden is dat gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de interventie worden verzameld. Voor vergoeding van deze zorg geldt dan ook dat de verzekerden deelnemen aan het aan de voorwaardelijke toelating gekoppelde onderzoek.²

Per 1 januari 2016 heeft de minister occipitale neurostimulatie voor de behandeling van patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor een periode van vier jaar (dus tot 1 januari 2020). De aanleiding om hiertoe te besluiten was als volgt: het toepassen van occipitale neurostimulatie bij patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn voldeed nog niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Echter, het CVZ³ achtte dit onderwerp, vanwege de hoge ziektelast, maatschappelijk relevant en verwachtte dat de meerwaarde wat betreft de effectiviteit en kosteneffectiviteit hoog zou kunnen zijn. Daarom heeft het CVZ dit onderwerp voorgesteld voor voorwaardelijke toelating en heeft de minister van VWS dit advies overgenomen.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of occipitale neurostimulatie bij patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

² Zie ook hoofdstuk 3 van dit rapport.

³ Het College voor Zorgverzekeringen, CVZ, is de rechtsvoorganger van Zorginstituut Nederland.

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 te beoordelen 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 verwijzen wij naar bijlage 1.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de te beoordelen interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.⁴

Toetsing aan 'het plegen te bieden-criterium' speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Besluit zorgverzekering genoemde 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).⁵

⁴ 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'.

⁵ Zorginstituut Nederland. *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015). Diemen, 15 januari 2015. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

2.1.3 *Beoordelingsstappen*

De beoordeling is gebaseerd op de principes van Evidence Based Medicine (EBM) en kent de volgende stappen:

- Formuleren van de relevante vergelijking door het opstellen van een PICO;
- Zoeken en selecteren van de evidence;
- Samenvatten van de beschikbare gegevens uit literatuuronderzoek (de evidence) en beoordelen van de kwaliteit van de evidence;
- Vaststellen eindbeoordeling.

2.1.4 *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.

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 assessment vraagstukken 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 beoordeling spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

3 Voorwaardelijke toelating van occipitale neurostimulatie

3.1 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet

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

Een interventie die volgens de beoordeling van het Zorginstituut niet conform 'de stand van de wetenschap en praktijk' is, kan wel als veelbelovend worden beschouwd en een potentiële relevante meerwaarde hebben wat betreft de (kosten)effectiviteit ten opzichte van de bestaande, wel vergoede zorg.

Als een veelbelovende interventie niet vergoed wordt uit het basispakket kan dit belemmerend werken voor het doen van onderzoek, waardoor instroom in het basispakket vertraging oploopt. Dit kan later nadelig blijken voor verzekerden als het gaat om zorg die mogelijk veelbelovend is.

Vanaf 1 januari 2012 heeft de minister van VWS op grond van artikel 2.1, lid 5 Besluit zorgverzekering (Bzv) de bevoegdheid om geneeskundige zorg die niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' voldoet, maar wel veelbelovend lijkt, toch tijdelijk toe te laten tot het verzekerde pakket, onder de voorwaarde dat gegevens verzameld worden over de (kosten)effectiviteit van die zorg.⁶ Dit betekent voor verzekerden dat zij de zorg uitsluitend vergoed krijgen vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan het onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld. Het onderzoek dient in staat te zijn om gegevens te leveren die tot een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk' kunnen leiden. Aan het eind van het voorwaardelijke toelatingstraject formuleert het Zorginstituut een nieuw standpunt volgens het in paragraaf 2.1 genoemde beoordelingskader. Bij positieve resp. negatieve resultaten stroomt de zorg definitief in resp. uit het basispakket en kunnen de door de beroepsgroep opgestelde richtlijnen al naar gelang de resultaten worden aangepast.

3.2 Voorwaardelijke toelating occipitale neurostimulatie

De voorwaardelijke toelating van occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn loopt tot en met 31 december 2019, waarbij de zorg in deze periode alleen vanuit het basispakket vergoed wordt voor zover de verzekerde deelneemt aan het hieraan gekoppelde onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van de zorg. Het onderzoek wordt door ZonMw gefinancierd. De voorwaardelijke toelating en de daarbij gestelde voorwaarden zijn opgenomen in artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

Op 2 september 2019 heeft de onderzoeksgroep de resultaten van de Nederlandse gerandomiseerde klinische studie (de ICON studie) naar de effectiviteit⁷ in concept manuscriptvorm aangeleverd. Deze resultaten zullen betrokken worden bij het beoordelen of occipitale neuromodulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

⁶ In 2019 is de voorwaardelijke toelating vervangen door de *subsidieregeling veelbelovende zorg*. Voor de lopende trajecten blijft de oude regeling van kracht.

⁷ Bij de onderzoeksresultaten horen ook de resultaten van een kosteneffectiviteitsonderzoek, deze worden door de onderzoekers aan het Zorginstituut aangeleverd.

4 De te beoordelen interventie en indicatie

4.1 Achtergronden

4.1.1 *Aandoening en indicatiegebied*

Clusterhoofdpijn (CH) behoort tot de groep trigeminale autonome cefalalgieën (TAC's).⁸ Bij CH treden aanvallen van heftige hoofdpijn op gedurende een periode (cluster) van weken tot maanden. De hoofdpijn is eenzijdig, doorgaans rond of boven de oogkas, en gaat gepaard met autonome verschijnselen zoals zweten van het gezicht, neusverstopping of loopneus, pupilvernauwing, een dik of hangend ooglid en/of met rusteloosheid.

Bij de meeste patiënten is sprake van episodische clusterhoofdpijn (ECH). Hierbij treden meerdere clusters van hoofdpijnaanvallen op, die worden afgewisseld door hoofdpijnvrije periodes van enkele dagen tot jaren. Bij een deel van de patiënten beperken de aanvallen zich tot een enkel cluster.

Chronische clusterhoofdpijn (CCH) onderscheidt zich van ECH door het ontbreken van een hoofdpijnvrije periode, of door slechts korte hoofdpijnvrije periodes (volgens de internationale classificatie korter dan 3 maanden, voorheen was dit 1 maand).⁹

Deze beoordeling betreft de indicatie 'medicamenteus onbehandelbare (refractaire) chronische clusterhoofdpijn'.

4.1.2 *Medicamenteus onbehandelbare (refractaire) chronische clusterhoofdpijn*

Bij refractaire chronische clusterhoofdpijn is medicatie niet of niet voldoende effectief. In richtlijnen is geen eenduidige definitie gegeven voor medicamenteus onbehandelbare (refractaire) clusterhoofdpijn. Goadsby et al gaven in 2006 de aanbeveling om van medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn te spreken indien ten minste vier klassen van profylactische medicatie waren gebruikt.¹⁰ De medicatie moet gedurende een adequate periode zijn gebruikt in een adequate dosering (ook rekening houdend met overgebruik, wat juist hoofdpijn kan induceren) en deze medicijnen moeten onvoldoende effectief zijn gebleken of ernstige bijwerkingen hebben of gecontraïndiceerd zijn.

4.1.3 *Pathofysiologie*

De etiologie en pathofysiologie van CH is onbekend. Clusterhoofdpijn wordt geassocieerd met activatie van de eerste tak van de nervus trigeminus (vijfde hersenzenuw). Deze sensorische zenuw innerveert onder andere de huid van het voorhoofd, rondom de ogen en neus en de slijmvliezen van de neus.

Ook sensorische informatie vanuit de hersenvliezen en geassocieerde bloedvaten wordt door deze zenuw aangevoerd. Deze informatie wordt geïntegreerd in het trigeminocervicale complex (TCC) in het centrale zenuwstelsel, dat verbindingen

⁸ TAC's kenmerken zich door pijn in het aangezicht in combinatie met autonome verschijnselen aan dezelfde zijde. Andere TAC's zijn o.a. paroxysmale hemicrania en SUNCT/SUNA. TAC's behoren tot de primaire hoofdpijnen: op zichzelf staande hoofdpijn (zoals ook migraine en spanningshoofdpijn), in tegenstelling tot secundaire hoofdpijnen, die gevolg zijn van een bepaalde ziekte of andere oorzaak (bijv. trauma, infectie of medicatieovergebruik).

⁹ Volgens de 2e editie van The International Classification of Headache Disorders, ICHD-2 (International Headache Society, 2005) is sprake van chronische clusterhoofdpijn als gedurende minstens een jaar geen hoofdpijnvrije periode is of een hoofdpijnvrije periode (remissie) van minder dan 1 maand; in de 3e editie (ICHD-3, 2018) wordt uitgegaan van het ontbreken van een hoofdpijnvrije periode of een remissie van hooguit 3 maanden (zie <https://ichd-3.org/3-trigeminal-autonomic-cephalalgias/3-1-cluster-headache/3-1-2-chronic-cluster-headache/>)

¹⁰ De auteurs noemen verapamil, lithium, methysergide, melatonine, topiramaat en gabapentine, waarvan vier middelen geprobeerd moeten worden. Dat adequate medicatie geprobeerd moet zijn vóórdat een invasieve behandeling wordt ingezet, illustreren de auteurs door te wijzen op een studie naar een andere invasieve interventie, waarin enkele patiënten uit de wachtlijstgroep spontaan in remissie kwamen. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, et al. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. Cephalalgia 2006;26:1168-70.

heeft met systemen die geassocieerd worden met pijnwaarneming. Het TCC ontvangt ook input van onder andere de hypothalamus en activatie binnen dit hersengebied lijkt ook een belangrijke rol te spelen bij CH.¹¹

4.1.4 *Prevalentie en incidentie*

Nederlandse cijfers omtrent de incidentie en prevalentie van CH ontbreken. Volgens verschillende auteurs is de prevalentie van clusterhoofdpijn in de gehele bevolking 0,1% (1-jaarsprevalentie 0,05%). De man:vrouw ratio is 3:1, deze zou in de afgelopen decennia kleiner zijn geworden, onder andere door meer adequate diagnostiek bij vrouwen. Bij 10-15% (volgens sommige auteurs tot 25%) van de patiënten is sprake van chronische clusterhoofdpijn en bij 10% hiervan zou sprake zijn van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. In de reacties op consultatie werd door partijen aangegeven dat er naar verwachting per jaar tussen 10 en 60 patiënten met medicamenteus onbehandelbare CCH in aanmerking zouden kunnen komen voor ONS.¹²

4.1.5 *Spontaan beloop /Prognose*

Clusterhoofdpijn openbaart zich veelal tussen het twintigste en veertigste levensjaar. Ongeveer 15-25% van de patiënten met CH ondervindt slechts een enkel cluster met aanvallen; 60-65% heeft episodische CH, waarbij clusters veelal optreden in de lente en/of herfst, en bij 10-25% is sprake van CCH. De episodische vorm kan overgaan in de chronische vorm, en andersom. De symptomen kunnen afnemen met de leeftijd; een aantal patiënten blijft levenslang aanvallen houden.¹³

4.1.6 *Klachten*

CH wordt gekarakteriseerd door zeer hevige eenzijdige hoofdpijnaanvallen, die zo'n 15 minuten tot 3 uur duren. De pijn concentreert zich vaak rond de oogkas en/of aan de temporale zijde van het hoofd. Typerend is dat de pijn binnen een cluster zich vrijwel exclusief aan dezelfde kant van het hoofd voordoet. De aanvallen gaan gepaard met autonome verschijnselen zoals hiervoor beschreven, die optreden aan dezelfde zijde van het hoofd als de hoofdpijn.

4.1.7 *Ziektebelasting*

De pijn als gevolg van een clusterhoofdpijnaanval wordt omschreven als 'ondraaglijk'. Kwaliteit van leven is significant lager dan bij patiënten met migraine en gezonde controles. Daarnaast is er een hoge comorbiditeit met psychiatrische aandoeningen als depressie en angst. Bij clusterhoofdpijn komen suïcidale gedachten relatief vaak voor.¹⁴

4.1.8 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Bij de behandeling van chronische CH wordt onderscheid gemaakt tussen behandeling van de acute aanval en behandeling ter voorkoming van aanvallen (profylactische medicatie).¹⁵

¹¹ Zie o.a. May (2005) Cluster headache: pathogenesis, diagnosis and management. Lancet 366:843; Goadsby (2002) Pathophysiology of cluster headache. Lancet Neurology 1:251; Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronische recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen (2007) Nederlandse Vereniging voor Neurologie

¹² Fischera et al. (2008) The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. Cephalalgia 28:614-18. Hoffman J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache, Lancet Neurol. 2018 Jan;17(1):75-83. Concept manuscript ICON studie, sept 2019. Koopman JS et al. Incidence of facial pain in the general population. Pain. 2009 Dec 15;147(1-3):122-7

¹³ Bahra et al. (2002) Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. Neurology 58:354-61

¹⁴ Ertsey et al. (2004) Health-related and condition-specific quality of life in episodic cluster headache. Cephalalgia 24(3):188-96. Jensen et al. (2007) Burden of cluster headache. Cephalalgia 27(6):535-41. D'Amico et al. (2002) Health-related quality of life in patients with cluster headache during active periods. Cephalalgia 22(10):818-21. Jürgens et al. (2011) Impairment in episodic and chronic cluster headache. Cephalalgia 31(6):671-82

¹⁵ Informatie uit o.a. de ICON studie; Goadsby PJ et al. Towards a definition of intractable headache for use in

Profylactische medicamenten zijn onder andere verapamil, lithium, methysergide¹⁶ en topiramaat.

Bij acute aanvallen wordt 100% zuurstofinhalatie gedurende 15-20 minuten voorgeschreven. Ook wordt sumatriptan (subcutaan of via neusspray) toegepast.

4.1.9 *Occipitale neurostimulatie*

Occipitale neurostimulatie (ONS) is een behandeling waarbij unilateraal of bilateraal onderhuids een elektrode wordt geplaatst in de occipitale regio (onderkant van het achterhoofd) met als doel de occipitale zenuwen elektrisch te stimuleren.

Bij ONS worden de elektroden ter hoogte van de occipitale zenuwen onder de huid geïmplantéerd en door onderhuids geïmplantéerde bedrading verbonden met een eveneens onderhuids geïmplantéerde pulsgenerator (IPG, implantable pulse generator) met batterij. Deze kan worden geprogrammeerd met de gewenste parameters en de patiënt kan deze door een afstandsbediening in- en uitschakelen. Wanneer de batterij leeg is moet de batterij/IPG operatief worden vervangen. Tegenwoordig zijn er ook oplaadbare batterijen beschikbaar.¹⁷

4.1.10 *Werkingsmechanisme*

Het exacte werkingsmechanisme van ONS bij CCH is niet bekend. De occipitale zenuwen ontspringen uit het cervicale ruggenmerg (de nervus occipitalis major is de dorsale tak van C2) en lopen via de achterzijde naar de bovenzijde van het hoofd waar zij verschillende gebieden innervieren.

De hypothese is dat elektrische stimulatie van de occipitale zenuw zorgt voor modulatie binnen het trigemino-cervicale complex (TCC) en dat een 'gate control theory of pain' mechanisme (poorttheorie) hierbij een rol speelt.¹⁸

4.1.11 *Claim*

ONS neemt de oorzaak van de pijn niet weg, maar zou de ervaren hoofdpijnlast verlichten. Van vermindering van hoofdpijnlast is sprake bij een:

- afname van het gemiddelde aantal hoofdpijnaanvallen, en dus
- afname van de benodigde hoeveelheid sumatriptan injecties, en
- afname van het gebruik van zuurstof in de acute periodes;
- afname van de ernst van de aanvallen;
- toename van de kwaliteit van leven;
- toename van de patiënttevredenheid;
- afname van medicatie-gerelateerde bijwerkingen.

4.1.12 *Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling*

Op dit moment wordt ONS gezien als een 'einde van de lijn' (profylactische) behandeling en toegepast bij patiënten met CCH voor wie er geen andere behandelopties zijn.

clinical practice and trials (zie eerdere voetnoot); Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronische recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen, 1st revisie, Nederlandse Vereniging voor Neurologie (2007)

¹⁶ Methysergide is inmiddels niet meer beschikbaar.

¹⁷ Informatie van geconsulteerde partijen, website fabrikant (Medtronic), november 2019. NB in hoeverre nieuwe devices toegelaten zijn op de Europese markt verschilt per device. Niet CE-gecertificeerde apparatuur mag niet worden toegepast (tenzij dit plaatsvindt in onderzoeksverband, aangemeld bij de IGJ).

¹⁸ Zie o.a. Paemeleire, Bartsch (2010) Occipital nerve stimulation for headache disorders. The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics 7:213, en Fontaine D, Sol JC, Raoul S, et al. Treatment of refractory chronic cluster headache by chronic occipital nerve stimulation. Cephalalgia 2011; 31: 1101-5.

4.2 Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen

In de Nederlandse Richtlijnendatabase zijn geen actuele richtlijnen opgenomen over clusterhoofdpijn.¹⁹ Clusterhoofdpijn is wel opgenomen in de multidisciplinaire richtlijn *Chronische aangezichtspijn* (NVvHP, 2013) en in de *Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding* (NVA en VAVP, 2019).²⁰

In de multidisciplinaire richtlijn wordt aangegeven dat het op grond van de literatuur niet mogelijk is een uitspraak te doen ten aanzien van invasieve interventies bij zeer ernstige en therapieresistente chronische clusterhoofdpijn. De richtlijnwerkgroep is op grond van de beschikbare literatuur van mening dat ONS de beste optie is, met een acceptabele balans tussen effectiviteit en veiligheid/bijwerkingen.

In de *Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding* wordt op basis van zeer zwakke evidence een zeer zwakke ('very weak') aanbeveling gedaan ten aanzien van ONS bij clusterhoofdpijn.

Deze en buitenlandse richtlijnen zijn opgenomen in bijlage 3.

¹⁹ www.neurologie.nl/publiek/beroepsinformatie/richtlijnen/nvn-richtlijnen en <https://richtlijnendatabase.nl>, geraadpleegd september 2019

²⁰ www.neurologie.nl/publiek/beroepsinformatie/richtlijnen/nvn-richtlijnen resp. www.anesthesiologie.nl/uploads/files/KD_RL_Anesthesiologische_Pijnbestrijding.pdf, geraadpleegd november 2019.

5 Methode systematisch literatuuronderzoek

5.1 Opstellen PICOT en onderzoeksprofiel

De centrale vraag is: voldoet occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn aan het in de Zorgverzekeringswet gestelde criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'?

Bij het beantwoorden van deze vraag gaan wij uit van de PICOT, *die voor dit standpunt geconsulteerd en afgestemd is met alle relevante stakeholders.*

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = bestaande interventie (controle-interventie);
- Outcome = de cruciale uitkomsten;
- Time = de minimale behandel en/of follow-up periode per uitkomst.

Daarnaast is van belang:

- De klinische relevantiegrens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie- en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- Het passend onderzoeksprofiel.

5.1.1

PICOT

De PICOT in deze beoordeling is breder dan de PICOT in de VT studie, aangezien de PICOT in dit standpunt opgesteld is voor een beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk'. In deze beoordeling beoordelen we niet alleen het VT onderzoek, maar alle evidence die momenteel beschikbaar is.

Tabel 1 Patiënt, interventie, controle-interventie, uitkomsten, tijd

Patient	Volwassen patiënten (> 18 jaar) met chronische refractaire clusterhoofdpijn (chronische clusterhoofdpijn die niet/niet voldoende reageert op standaard profylactische medicatie en/of waarbij medicamenteuze behandeling onoverkomelijke bijwerkingen heeft)
Interventie	Stimulatie van occipitale zenuw / de occipitale regio, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling.
Comparator	- Sham stimulatie, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling. Bij sham stimulatie wordt wel stimulatie gevoeld, maar de stimulatie is dusdanig dat aangenomen wordt dat er geen klinisch effect zal zijn. - Gebruikelijke behandeling
Outcome	Cruciaal: - gemiddelde aanvalsfrequentie (Mean Attack Frequency, MAF) - het percentage responders (> 50% reductie aantal clusterhoofdpijn aanvallen) - aanvalssintensiteit - complicaties, bijwerkingen Belangrijk: - zelfgerapporteerde uitkomsten (PROMS, waaronder patiënttevredenheid e.a.) - kwaliteit van leven - medicatie: gebruik van acute aanvalsmedicatie [medicatie en/of zuurstof]; gebruik

	van preventieve medicatie.
Tijd	Effectiviteit: 6 maanden Veiligheid: 12 maanden

Tabel 2 Cruciale uitkomsten en klinische relevantiegrenzen

Cruciale uitkomsten	Meetmethode/instrumenten	Klinische relevantie grens
Gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF)	Aantal clusterhoofdpijnaanvallen per tijdseenheid ²¹	Reductie van aanvalsfrequentie met tenminste 30% ten opzichte van baseline en een significant verschil tussen de groepen
Percentage responders	Percentage patiënten met $\geq 50\%$ reductie van het aantal clusterhoofdpijn aanvallen	Relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 (tussen de groepen).
Aanvalsintensiteit (MAI)	Numeric Rating Scale (NRS)	GRADE default waarde: RR van 0,75 of 1,25 (tussen de groepen) en 2 punten of 30% verbetering ten opzichte van de baseline (binnen de groepen) ²²
Bijwerkingen/complicaties	Ernstige bijwerkingen / complicaties (zoals bijwerkingen en complicaties die hoge ziektelast geven en/of die leiden tot ziekenhuisopname en/of overlijden) ²³	Relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25.

5.1.2

Passend onderzoeksprofiel

De optimale studieopzet is een gerandomiseerde gecontroleerde trial van voldoende omvang en kwaliteit waarin occipitale neurostimulatie wordt vergeleken met sham- of placebobehandeling. Er worden bij de patiënten in de interventiegroep en in de controlegroep elektrode(s) en een stimulator geïmplant. Bij voorkeur wordt er bij de controlegroep niet gestimuleerd, maar omdat patiënten in geval van occipitale neurostimulatie paresthesieën (tintelingen) voelen in het stimulatiegebied, zou in de controlegroep zodanig gestimuleerd moeten worden dat er wel stimulatie wordt gevoeld, maar dat hiervan geen klinisch relevant effect te verwachten is.

In deze beoordeling worden, naast sham-gecontroleerde studies, ook studies meegenomen waarin neurostimulatie wordt vergeleken met optimale medische behandeling. Door verschillen in uitvoering van de behandeling is in het laatste geval blinding van de patiënt en behandelaar niet altijd mogelijk; waar dit wel

²¹ In onderzoeksprotocol van de ICON studie wordt een periode aangehouden van 4 weken voorafgaand aan meting bij t=6 maanden

²² Voor pijn/intensiteit beoordeeld met de NRS of VAS is een minimal important change (MIC) van 2 punten in lijn met de publicatie van Ostelo (2008). Deze geeft aan dat lagere MIC waarden gebruikt moeten worden bij minder belastende niet-invasieve interventies, terwijl risicovolle behandelingen een hogere MIC rechtvaardigen. Omdat neurostimulatie een invasieve interventie is die daarmee tot de laatste categorie behoort, is voor de MIC dan ook 2 punten of 30% verbetering gehanteerd. Zie ook Ostelo RW, Deyo RA, Stratford P, et al. Interpreting change scores for pain and functional status in low back pain: towards international consensus regarding minimal important change. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33: 90-4.

²³ Zie ook www.ccmo.nl/onderzoekers/tijdens-en-na-het-onderzoek/saes-susars-en-sades

mogelijk is, is er minder kans op overschatting van het effect. Uitkomsten worden bij voorkeur beoordeeld door een geblindeerde effectbeoordelaar; bij uitkomstmaten die door de patiënt zelf beoordeeld worden (zoals pijn) is dit niet mogelijk.

Indien voor één of meerdere uitkomstmaten geen RCT's beschikbaar zijn worden observationele studies meegenomen (vergelijkende studies, case series, retrospectieve studies). Voor het beoordelen van de bijwerkingen/complicaties worden eveneens observationele studies geraadpleegd.

Beoordeling effectiviteit

Aangezien neurostimulatie in tegenstelling tot de gebruikelijke optimale medische behandeling invasief is, moet bij neurostimulatie sprake zijn van meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling of sham behandeling.

5.2 Zoeken en selecteren van de evidence

De zoekstrategie is uitgevoerd in mei 2019. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in bijlage 2.

Daarnaast is gezocht naar richtlijnen en standpunten van andere organisaties en naar lopende klinische studies. Deze zijn weergegeven in bijlage 3.

5.3 Samenvatten van de evidence

Indien de studies voldoende klinisch en methodologisch homogeen zijn, worden de resultaten gepoold in een meta-analyse. De statistische heterogeniteit is beoordeeld aan de hand van de overlap van de betrouwbaarheidsintervallen, de Chi2 toets en I2 waarde. Bij substantiële heterogeniteit ($I^2 > 50\%$) is gekozen voor een random-effects-model in plaats van een fixed-effects-model.

5.4 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence

Risico op bias

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de RCT beoordeeld met de Cochrane Risk of bias tool en de case series met de Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tool.

Grade methode

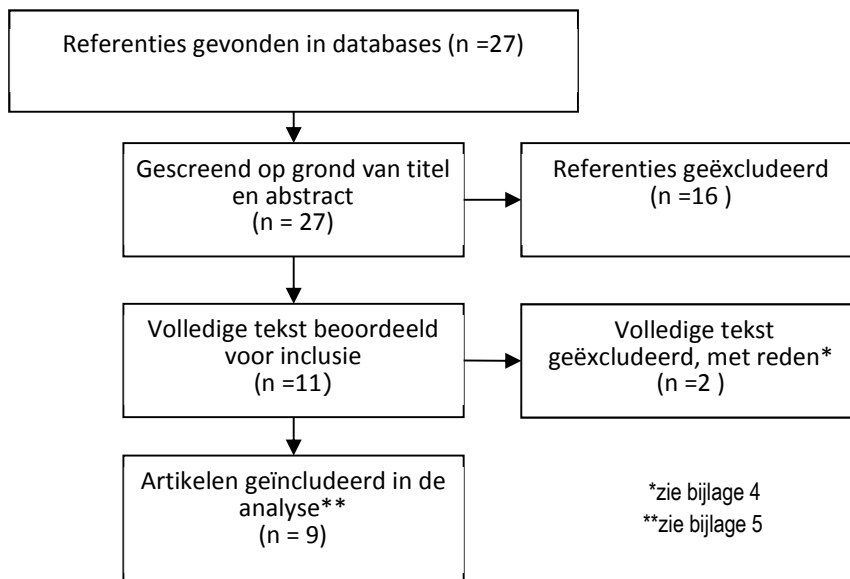
De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Per uitkomst is een gradering van de kwaliteit van de evidence toegekend: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn. Hoe hoger de kwaliteit van de evidence, hoe meer zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect. Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCT's als hoge kwaliteit. Evidence van observationele studies (cohortstudies, patiënt controle onderzoeken, patiëntenseries) start als lage kwaliteit door gebrek aan randomisatie. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistente, niet precieze resultaten, indirectheid van het bewijs en publicatiebias leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit. Voor observationele studies zonder beperkingen in opzet en uitvoering van de studie kunnen een sterk effect, een dosis-respons relatie en overwegingen over de richting van vertekening van de resultaten leiden tot opwaardering van de kwaliteit. Voor een uitgebreide beschrijving van deze methode verwijzen wij naar het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015).^[1]

6 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

6.1 Resultaten zoekactie

De zoekstrategie resulteert in 27 referenties, waarvan 10 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria en na ontdebellen 9 studies werden geïncludeerd. De PRISMA flowchart (figuur 1) geeft het selectieproces weer. De studies die zijn in- en uitgesloten na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 4.

Fig 1. Flowchart selectie studies



6.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er werden 9 case series gevonden. Naast de studies die uit de literatuursearch komen hebben we uiteraard de ICON studie meegenomen. Dit is de enige RCT, die voor de beoordeling van de uitkomsten aanvalsfrequentie, aanvalsintensiteit, responders en bijwerkingen van ONS is geïncludeerd.

Kenmerken ICON trial (NCT01151631)

Een overzicht van de kenmerken van de ICON studie is opgenomen in bijlage 5 a. Deze ICON-trial is een multicenter²⁴ gerandomiseerde, dubbelblinde, parallel-groep twee-fasen studie naar het effect van 100% occipitale zenuwstimulatie (hoge stimulatie) versus 30% occipitale zenuwstimulatie (lage stimulatie; sham) op de aanvalsfrequentie na zes maanden bij patiënten (> 18 jaar) met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. Zowel hoge als lage stimulatie veroorzaken vergelijkbare en voor de patiënt niet te onderscheiden paresthesieën (tintelingen), waardoor de patiënt geblindeerd is voor de behandeling. Patiënten werden geïncludeerd als zij voldeden aan de ICHD-II criteria²⁵ voor chronische clusterhoofdpijn, een gemiddelde aanvalsfrequentie hadden van minimaal vier per week, geen afwijkingen op de MRI hadden, en de hoofdpijn medicamenteus

²⁴ 121 van de 130 patiënten kregen ONS geïmplaneerd in Nederland (zes centra), 7 patiënten in België, 1 patiënt in Duitsland en 1 patiënt in Hongarije.

²⁵ Patiënten voldoen retrospectief ook aan de ICDH-III criteria 2018.

onbehandelbaar was.^{26,27} Na een baseline observatieperiode van 12 weken werd opnieuw bekeken of patiënten nog voldeden aan de inclusiecriteria. Daarna volgde de randomisatie naar 100% stimulatie (n = 65) en 30% stimulatie (n = 65). De eerste, geblindeerde, fase duurde zes maanden. Hierbij was er na implantatie eerst een 'run-in fase' van 10 dagen met 10% stimulatie, gevolgd door een stapsgewijze ophoging van stimulatie, in 4 maanden tijd tot 30%, respectievelijk in 2 maanden tijd tot 100%. De tweede, open, fase duurde eveneens zes maanden. Hierin werd de stimulatie volgens een individueel protocol geoptimaliseerd.

De primaire uitkomst van dit onderzoek is:

- De gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF) per week, gemeten in de zesde maand van de geblindeerde studiefase (in de vier weken voorafgaand aan t = 6 maanden/24 weken) in beide groepen (100% respectievelijk 30% stimulatie).

De secundaire uitkomsten zijn onder meer:

- Gemiddelde aanvalsintensiteit (MAI) (gemeten op een schaal van 0-10), gemeten voor elke groep en gemiddeld over de laatste vier weken voor elk meetmoment (t=bij baseline en bij t=6 en 12 maanden follow-up);
- Percentage responders ('respons' gedefinieerd als minstens 50% afname in gemiddelde aanvalsfrequentie in de laatste vier weken vergeleken met baseline);
- Patiënttevredenheid bij 6 en 12 maanden (in de vorm van de vraag of de patiënt de behandeling aan een ander zou aanraden).
- Gebruik van acute aanvalsmedicatie; het aantal of doses van sumatriptan injecties of intranasale spray of O₂ inhalatie perioden wordt berekend over de laatste vier weken vóór baseline, 6 en 12 maanden.
- Complicaties en andere ongewenste uitkomsten.

Daarnaast wordt een economische evaluatie gedaan.

De studie is gesponsord door onder meer het Fonds NutsOhra en Medtronic Inc. Medtronic was niet betrokken bij de het design van de studie, de analyse of publicatie van de resultaten.

Kenmerken van de case series

De kenmerken van de geïncludeerde studies zijn opgenomen in het overzicht in bijlage 5 b. In bijlage 6 is de risk of bias weergegeven van deze studies.

De case series betreffen negen publicaties (Leone 2017, Mueller en Hagel 2013, Mueller en Diener 2013, Miller 2018, Miller 2017, Fontaine 2011, Fontaine 2017, Magis 2016 en Magis 2011). Deze negen publicaties betroffen niet negen verschillende case series: bij vier studies was er sprake van gedeeltelijke (maar geen complete) overlap met de patiënten in vier andere studies (dit betrof de studies met dezelfde eerste auteurs). Met name was er verschil in effecten van ONS. Voor wat betreft bijwerkingen en complicaties blijkt dat wel grote overlap te zijn, reden om de publicaties (van dezelfde eerste auteurs) voor wat betreft bijwerkingen/complicaties samen te nemen. Zie voor meer details bijlage 5 c. De case series, met in totaal 181 patiënten, includeren patiënten met CCH. De follow-up-duur was gemiddeld minstens 1 jaar, echter met een range van 2 maanden tot ruim 10 jaar. In de meeste studies wordt melding gemaakt van conflicterende belangen van auteurs.

²⁶ 'Medicamenteus onbehandelbaar' was gedefinieerd als volgt: Verapamil en lithium (1e en 2de keus profylactische behandeling) moeten zijn geprobeerd en onvoldoende effect of te veel bijwerkingen hebben, of er is een contra-indicatie voor verapamil en/of lithium. Daarnaast moet een van de volgende medicijnen geprobeerd zijn: methysergide, gabapentine of topiramaat, eveneens met onvoldoende effect of te veel bijwerkingen.

²⁷ Conform Goadsby et al, 2006 en vigerende nationale en internationale behandelrichtlijnen, wordt voor falen van preventieve medicatie bij hoofdpijnsyndromen als uitgangspunt genomen: onvoldoende verbetering na behandeling in een adequate (maximale) dosering gedurende minimaal 2-3 maanden, of het optreden van persisterende te belastende bijwerkingen.

6.3 Effecten interventie op cruciale uitkomstmaten

Voor het beoordelen van de uitkomstmaten gemiddelde aanvalsfrequentie, percentage responders en gemiddelde aanvalsintensiteit is de ICON studie opgenomen en beoordeeld. Voor het beoordelen van bijwerkingen en complicaties zijn naast de ICON studie negen case series (5 studies) opgenomen en beoordeeld.

De effecten van de interventie tussen de twee behandelgroepen en kwaliteit van de evidence zijn samengevat in de weergegeven GRADE tabel 5 en 6. Een meer gedetailleerde toelichting op de beoordeling van de kwaliteit van de evidence is opgenomen in bijlage 6. Bij een sham-gecontroleerde studie is het de verwachting dat er een verschil in effect is tussen de interventie (in dit geval 100% stimulatie) en sham-stimulatie (in dit geval 30% stimulatie). Tegen deze verwachting in bleek dat sham-stimulatie een duidelijk effect had. Omdat we zagen dat er tussen de groepen nagenoeg geen verschil in effect werd gevonden, hebben we dan ook gekeken naar het effect van de interventie binnen de groepen.

6.3.1 Gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF)

MAF na zes maanden (geblindeerde fase)

De uitkomsten van de uitkomstmaat gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF) is gerapporteerd met een mediaan en interkwartielranges (IQR) (vanwege scheve verdeling van de uitkomst) en wordt daarom beschrijvend en niet met een forest-plot gepresenteerd.

Tijdens de baselinefase was er gedurende 12 weken sprake van een stabiele MAF. Op baseline was de mediane MAF 17,6 (IQR 9,8; 29,3) in de hoge stimulatiegroep en 15,0 (IQR 9,3; 22,3) in de lage stimulatiegroep.

Tussen de groepen

Zes maanden na de implantatie was de MAF in de hoge stimulatiegroep 9,50 (IQR 3,0; 21,3) en in de lage stimulatiegroep 6,75 (IQR 1,5; 16,5). Er was geen verschil in de MAF tussen de groepen na zes maanden. ONS resulteert niet (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch verschil in MAF tussen beide stimulatiegroepen na zes maanden (tabel 5).

Binnen de groepen

Zes maanden na implantatie was het mediane verschil in MAF in de hoge stimulatiegroep -4,1 (IQR -11,9; -0,3) ten opzichte van baseline versus -6,5 (IQR -10,8; -0,1) in de lage stimulatiegroep. Dit is een afname van 41% (IQR -74; -2,3) in de hoge stimulatiegroep versus 46% (IQR -84; -0,9) in de lage stimulatiegroep ten opzichte van baseline. Zowel in de hoge als in de lage stimulatiegroep was de mediane afname in MAF klinisch relevant (> 30% ten opzichte van baseline). ONS heeft mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een klinisch relevant effect op de MAF binnen de stimulatiegroepen na zes maanden (tabel 6).

MAF na één jaar (open-fase)

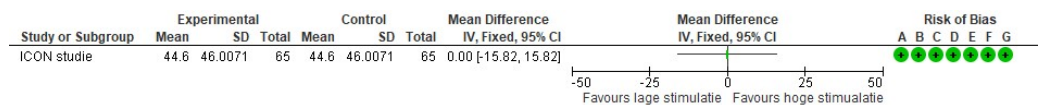
Eén jaar na implantatie was de mediane MAF in de hoge stimulatiegroep afgenomen van 17,6 (IQR 9,8; 29,3) naar 9,5 (IQR 1,5; 21,5) versus 15,0 (IQR 9,3; 22,3) bij baseline naar 6,5 (IQR 1,5; 17,5) in de lage stimulatiegroep. Dit is een klinische relevante afname (> 30% verschil ten opzichte van baseline). ONS resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevant effect op de MAF na één jaar.

6.3.2 Percentage responders ($\geq 50\%$ respons)

Responder-rate na zes maanden (geblindeerde fase)

Tussen de groepen

Het gemiddeld verschil (MD) in percentage responders tussen de groepen was 0,0 [95% BI -15,82 tot 15,82]²⁸ na zes maanden. ONS resulteert niet (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevant verschil in het percentage responders tussen beide groepen na zes maanden (tabel 5).



Risk of bias legend

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

Figuur 2. Percentage responders na zes maanden

Binnen de groepen

Het percentage responders was na zes maanden 44,6% [95%BI 33,2 tot 56,7] in de hoge stimulatiegroep en 44,6% [95%BI 33,2 tot 56,7] in de lage stimulatiegroep. Zowel binnen de hoge als binnen de lage stimulatiegroep is er bij een aanzienlijk deel van de patiënten na zes maanden een daling van de aanvalsfrequentie met minstens 50%. ONS heeft mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een klinisch relevant effect op het percentage responders binnen de stimulatiegroepen na zes maanden (tabel 6).

Responders na één jaar (open-fase)

Het percentage responders wordt niet per groep gerapporteerd. Het percentage responders in de hele groep was 50,0% [95%BI 41,5;58,5] na één jaar. ONS heeft mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een klinisch relevant effect op het percentage responders binnen de gehele groep na één jaar (tabel 6).

Responders na drie jaar en na vijf jaar (open fase)

De gemiddelde follow-up is 5.0 jaar en de mediane follow-up 4.8 jaar. De minimale follow-up duur is 1,5 jaar en de langste follow-up duur is 8.5 jaar.²⁹

Van de patiënten met beschikbare follow-up gegevens tot minimaal drie jaar na het afsluiten van de ICON studie (n=64), had meer dan de helft (35/64; 54,7%) een minimale aanvalsreductie van 50% ten opzichte van baseline.

Van de patiënten met beschikbare follow-up gegevens van minimaal vijf jaar (n=31) hadden 22/31 (71,0%) een $\geq 50\%$ verbetering.³⁰

²⁸ SMD 0,0 [95%BI -0,34 tot 0,34]

²⁹ Ten tijde van het schrijven van dit standpunt worden nog lange termijn data verzameld. Van de 119 Nederlandse ONS patiënten, die aan de ICON studie hebben deelgenomen hebben 95 patiënten toegezegd deel te nemen aan de follow-up studie. 64 patiënten (67%) hiervan hebben een minimale follow-up van 3 jaar bereikt en 31 patiënten een follow-up van 5 jaar.

³⁰ Dit betreft het aantal patiënten dat op moment van aanlevering van de onderzoeksresultaten een follow-up van minstens vijf jaar had; de overige patiënten hebben later in het VT-traject een ONS systeem geïmplantéerd gekregen en zullen eveneens ten minste vijf jaar gevolgd worden.

6.3.3 Percentage responders ($\geq 30\%$ respons)

Responder-rate na zes maanden (geblindeerde fase)

Binnen de groepen

Het percentage responders was na zes maanden 53,8% [95%BI 41,9 tot 65,4] in de hoge stimulatiegroep en 56,9% [95%BI 44,8 tot 68,2] in de lage stimulatiegroep. Zowel binnen de hoge als binnen de lage stimulatiegroep is er bij een aanzienlijk deel van de patiënten na zes maanden een daling van de aanvalsfrequentie met minstens 30%.

Responders na één jaar (open-fase)

Het percentage responders wordt niet per groep gerapporteerd. Het percentage responders in de hele groep was 55,4% [95%BI 46,8;63,7] na één jaar.

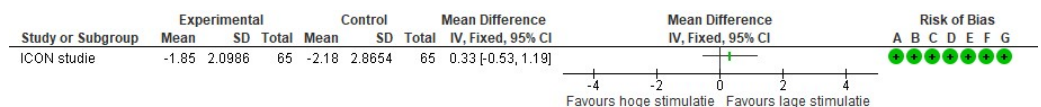
6.3.4 Gemiddelde aanvalsintensiteit (MAI)

MAI bij zes maanden (geblindeerde fase)

Op baseline was de gemiddelde MAI 7,7 [95%BI 7,3 tot 8,0] in de hoge stimulatiegroep en 7,5 [95%BI 7,1 tot 7,9] in de lage stimulatiegroep.

Tussen de groepen

De MD tussen de groepen was 0,3 [95%BI -0,5 tot 1,2]³¹. ONS resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) niet in een klinisch relevant verschil in MAI tussen de groepen na zes maanden (tabel 5).



Risk of bias legend

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

Figuur 3. Gemiddelde aanvalsintensiteit na zes maanden

Binnen de groepen

De MAI nam na zes maanden af met -1,9 punten [95%BI -2,4 tot -1,3] in de hoge stimulatiegroep ten opzichte van baseline. In de lage stimulatiegroep was de afname -2,2 punten [95%BI -2,9 tot -1,5]. In de lage stimulatiegroep was afname in MAI klinisch relevant (> 2 punten verschil t.o.v. van baseline). Het verschil in MAI in de hoge stimulatiegroep is niet klinisch relevant (< 2 punten verschil t.o.v. baseline). ONS resulteert waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) in een klinisch relevant effect op de MAI binnen de lage stimulatiegroep na zes maanden en ONS resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevant effect op de MAI binnen de hoge stimulatiegroep na zes maanden (tabel 6).

MAI na één jaar (open-fase)

De MAI wordt niet per groep gerapporteerd. Het gemiddelde verschil in MAI was -2,4 [95%BI -2,9 tot -1,9] in de hele groep ten opzichte van baseline. ONS resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een klinisch relevant effect op de MAI binnen de gehele groep na één jaar (tabel 6).

³¹ SMD 0,13 [95%BI -0,21 tot 0,47]

6.3.5

Bijwerkingen, complicaties

Voor het beoordelen van bijwerkingen en complicaties zijn naast de ICON studie ook negen publicaties over case series opgenomen en beoordeeld.

ICON studie

Over de gehele periode (geblindeerde en open studiefase, n=130) traden 59 complicaties op bij 46 patiënten, die volgens de door de onderzoekers gebruikte *EN ISO 14155-1* classificatie als 'ernstige bijwerking' (serious adverse events, SAE's) geclassificeerd zijn. Volgens deze indeling zijn 'ernstige bijwerkingen' bijwerkingen of complicaties waarvoor ziekenhuisopname en/of heroperatie nodig is, en omvatten deze zowel zeer ernstige complicaties (levensgevaar, blijvende invaliditeit, overlijden) als meer milde / voorbijgaande complicaties (zoals dagopname voor kleine chirurgische ingreep). De in de ICON studie gevonden bijwerkingen zijn weergegeven in tabel 3. In totaal werd bij 29% van de patiënten volgens genoemde classificatie een 'ernstige bijwerking' gevonden; dit betrof bij 4% de noodzaak tot explantatie; bij 25% was een relatief milde ingreep nodig (relocatie of vervangen elektrode of kabel, veelal in dagbehandeling).

Tabel 3. Aantal patiënten met ernstige bijwerkingen waarvoor operatie nodig was (ICON studie):

Bijwerking/complicatie (aantal keer optredend)	Totaal patiënten (%) ICON studie
	N=130
Verschuiving (dislocatie) electrode /apparatuur (9x)	8 (6,2%)
Vervangen elektrode en/of kabel (26x)	24 (18,5%)
Noodzaak tot verwijderen ONS systeem vanwege pijn en uitblijven effect (n=4) resp. vanwege uitblijven effect (n=1) (5x)	5 (3,8%)
Zeer ernstige complicaties (leidend tot overlijden, levensgevaar, blijvende invaliditeit en/of arbeidsongeschiktheid)	0 (0%)

Bij zes patiënten (4,6%) was sprake van gestoorde wondgenezing; of hiervoor alleen een ziekenhuisopname of ook een heroperatie nodig was is niet vermeld.

Case series

Omdat de follow-up duur in de verschillende studies zeer divers was (zie bijlage 5), variërend van maanden tot meerdere jaren, en het tijdstip van optreden van bijwerkingen / complicaties (korte of lange termijn) veelal niet gespecificeerd was, zijn in onderstaand overzicht aantallen (ernstige) bijwerkingen/complicaties weergegeven, die optraden gedurende de gehele studieperioden. In enkele studies werd vermeld dat sommige patiënten meer dan één bijwerking/complicatie hadden. Bijwerkingen en complicaties werden ook in de case series geclassificeerd als 'ernstig' indien deze leidden tot een nieuwe operatie. Ernstige complicaties die leidden tot overlijden of langdurige ziekte c.q. ziekenhuisopname zijn in de gevonden studies niet gerapporteerd.

Tabel 4. Aantal patiënten met ernstige bijwerkingen waarvoor operatie nodig was (case series):

Bijwerking/complicatie	Totaal patiënten (%) case series
	N=181
Verschuiving electrode	11 (6,1%)
Erosie elektrode door de huid	2 (1,1%)
Disfunctioneren onderdeel of onderdelen van ONS-systeem (incl. elektrodebreuk) waarvoor revisie/relocatie/vervanging	14 (7,7%)

Infectie geïmplanteerde materiaal waarvoor operatie (zonder dat het gehele systeem verwijderd hoeft)	5 (2,8%)
Pijn of discomfort (inclusief drukplek / decubitus) door materiaal waarvoor revisie-operatie (geen explantatie)	10 (5,5%)
Wondprobleem waarvoor operatie nodig	3 (1,6%)
Explantatie ONS systeem vanwege ernstige bijwerkingen (infectie: 4; pijn / discomfort: 1; ondraaglijke tintelingen: 2)	7 (3,9%)

Naast de hierboven weergegeven complicaties werd in de studies batterijdepletie / batterijvervanging als complicatie genoemd, aangezien ook hiervoor een heroperatie noodzakelijk was om de lege of defecte batterij te vervangen.

Er kunnen kanttekeningen gezet worden bij de vraag of batterijvervanging na een bepaalde periode een complicatie genoemd moet worden of dat het tot de gebruikelijke procedure hoort (waarbij opgemerkt moet worden dat in de loop van tijd oplaadbare batterijen beschikbaar gekomen zijn). Het is dan ook niet uitgesloten dat batterijvervanging niet in alle studies gerapporteerd is.

In geval van onverwacht voortijdige batterijvervanging of van herhaaldelijke noodzaak tot batterijvervanging bij eenzelfde patiënt binnen een relatief korte periode, is wel sprake van een complicatie.

Voor zover in de studies gerapporteerd, bleek dat de batterij moest worden vervangen bij in ieder geval 83 patiënten (van het totaal van 311 patiënten in alle studies, 27%). Bij 14 van hen (4,5%) was sprake van voortijdige (volgens definitie van de auteurs) en/of onverwachte vervanging en bij 12 patiënten (3,9%) was batterijvervanging 2 keer of nog vaker nodig.

Niet-ernstige, milde en voorbijgaande bijwerkingen of complicaties werden niet in alle studies beschreven. Voorzover wel gerapporteerd, verwijzen we naar de vierde tabel in bijlage 5.

6.3.6 GRADE tabellen cruciale uitkomsten

Tabel 5. GRADE evidence profile tussen de groepen

Literatuur: ICON studie voor de uitkomsten MAF, Responders en MAI. ICON studie en 5 case series voor complicaties

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect	Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	100% stimulatie	30% stimulatie			

Gemiddelde aanvalsfrequentie per week (MAF) (follow up: gemiddeld 6 maanden)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	65	65	MAF in de hoge stimulatiegroep 9,50 (IQR 3,0; 21,3) en in de lage stimulatiegroep 6,75 (IQR 1,5;16,5).	⊕⊕⊕⊕ ⊕ HOOG	CRUCIAL
---	------------------------	--------------	-----------------------------	--------------	--------------	---------------	----	----	--	-------------------	---------

Kwaliteit van het bewijs							Aantal patiënten		Effect	Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	100% stimulatie	30% stimulatie			

Responders (afname in aantal aanvallen met tenminste 50%) (follow up: gemiddeld 6 maanden)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	65	65	MD 0,0 (15.82 lager tot 15.82 hoger)	⊕⊕⊕ ⊕ HOOG	CRUCIAL
---	------------------------	--------------	---------------------------	--------------	--------------	---------------	----	----	---	------------------	---------

Gemiddelde aanvalsintensiteit (MAI) (follow up: gemiddeld 6 maanden; vastgesteld met: Numeric Rating Scale; Scale: van 0 tot 10)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	65	65	MD 0.33 hoger (0.53 lager tot 1.19 hoger)	⊕⊕⊕ ⊕ HOOG	CRUCIAL
---	------------------------	--------------	---------------------------	--------------	--------------	---------------	----	----	---	------------------	---------

Complicaties waarvoor heroperatie nodig was (follow up: range 2 maanden tot 10 jaar)

6	1 RCT (ICON studie) en 5 case series	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Verschuiving van de elektrode kwam in de ICON studie bij 6,1% voor en in de vijf case series in 6,9%. Explantatie van het systeem kwam in de ICON studie in 6,2% voor en in de vijf case series in 3,9%.			⊕⊕○ ○ LAAG	CRUCIAL
---	--------------------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	--	--	--	------------------	---------

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; IQR: Interquartiel range

a. Mediane verschil in percentage ten opzichte van baseline was in de hoge stimulatiegroep: -41,06% (IQR -74,41;-2,33) en in de lage stimulatiegroep -46,0 (IQR -83,58;-0,89).

b. In de tweede fase (open-label fase) hield het effect aan.

Tabel 6. GRADE evidence profile binnen groepen
Literatuur: ICON-studie en vijf case series

Kwaliteit van het bewijs							Effect	Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
Gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF) (in de hoge stimulatie groep) (follow up: gemiddeld 6 maanden)									
1	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	niet gevonden	Het mediane verschil in MAF was -4,1 (IQR - 11,9; -0,3) ten opzichte van baseline. Dit is een afname van 41% (IQR -74; - 2,3).	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF) (in de lage stimulatie groep) (follow up: gemiddeld 6 maanden)									
1	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	niet gevonden	Het mediane verschil in MAF was -6,5 (IQR - 10,8; -0,1) ten opzichte van baseline. Dit is een afname van 46% (IQR -84; - 0,9).	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF) (in de hoge stimulatiegroep) (follow up: gemiddeld 1 jaar)									
1	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	Niet gevonden	Eén jaar na implantatie was de mediane MAF afgenomen van 17,6 (IQR 9,8; 29,3) naar 9,5 (IQR 1,5; 21,5).	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF) (in de lage stimulatiegroep) (follow up: gemiddeld 1 jaar)									
1	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	niet gevonden	Eén jaar na implantatie was de mediane MAF afgenomen van 15,0 IQR 9,3; 22,3) bij baseline naar 6,5 (IQR 1,5; 17,5).	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Responders (afname in aantal aanvallen met tenminste 50%) in de hoge stimulatiegroep (follow up: gemiddeld 6 maanden)									
1	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet gevonden	29/65 (44.6%)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

Kwaliteit van het bewijs							Effect	Kwaliteit van het bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			

Responders (afname in aantal aanvallen met tenminste 50%) in de lage stimulatiegroep (follow up: gemiddeld 6 maanden)

1	observationale studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet gevonden	29/65 (44.6%)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	---------------	--------------	----------

Responders (afname in aantal aanvallen met tenminste 50%) in de totale groep (follow up: gemiddeld 1 jaar)

1	observationale studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet gevonden	Het percentage responders in de hele groep was 50,0% [95%BI 41,5;58,5].	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	---	--------------	----------

Aanvalsintensiteit (MAI) in de hoge stimulatiegroep (follow up: gemiddeld 6 maanden; vastgesteld met: Numeric Rating Scale)

1	observationale studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^c	niet gevonden	De aanvalsintensiteit nam na zes maanden af met -1,9 punten [95%BI -2,4 tot -1,3] ten opzichte van baseline.	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	--	--------------	----------

Aanvalsintensiteit (MAI) in de lage stimulatiegroep (follow up: gemiddeld 6 maanden; vastgesteld met: Numeric Rating Scale)

1	observationale studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^c	niet gevonden	De aanvalsintensiteit nam na zes maanden af met 2,2 punten [95%BI -2,9 tot -1,5] ten opzichte van baseline.	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	---	--------------	----------

Aanvalsintensiteit (MAI) in de totale groep (follow up: gemiddeld 1 jaar; vastgesteld met: Numeric Rating Scale)

1	observationale studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^c	niet gevonden	Het gemiddelde verschil in MAI was -2,4 [95%BI -2,9 tot -1,9] in de hele groep ten opzichte van baseline.	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	---	--------------	----------

CI, BI: Confidence interval

a. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant, echter de interkwartielrange omvat ook niet klinisch relevante waarden. In dit specifieke geval hebben we ook de effecten van geïncludeerde case series (n = 181) betrokken. Daarin worden klinisch relevant effecten (gemiddelden) gevonden op de MAF. We verwachten dat, indien pooling mogelijk zou zijn geweest, dit geleid zou hebben tot een smallere interkwartielrange / betrouwbaarheidsinterval, waarbij deze alleen klinisch relevante waarden zou omvatten. Daarom is in dit specifieke geval niet afgewaardeerd op onnauwkeurigheid.

b. Ook in de in deze beoordeling geïncludeerde case series (n = 181) is het effect op het percentage responders in dezelfde orde van grootte.

c. Het in deze studie gevonden gemiddelde is klinisch relevant, echter de 95% betrouwbaarheidsinterval omvat ook niet klinisch relevante waarden. In dit specifieke geval hebben we ook de effecten van geïncludeerde case series (n = 181) betrokken. Daarin worden klinisch relevant effecten gevonden op de MAI. We verwachten dat, indien pooling mogelijk zou zijn geweest, dit geleid zou hebben tot een smaller betrouwbaarheidsinterval, waarbij deze alleen klinisch relevante waarden zou omvatten. Daarom is in dit specifieke geval niet afgewaardeerd op onnauwkeurigheid.

6.4 Effecten interventie op de belangrijke uitkomstmaten

6.4.1 Kwaliteit van leven

Binnen de groepen

Van de SF-36 nam de Mental Component Summary score (MCS) na 6 maanden toe van 50,2 punten (95% BI 43,6 tot 56,9) naar 57,9 punten (95%BI 50,9 tot 64,8) in de hoge stimulatiegroep ten opzichte van baseline. In de lage stimulatiegroep nam de MCS toe van 49,3 punten (95%BI 42,6 tot 56,1) naar 59,6 (95%BI 52,7 tot 66,5). Na 12 maanden nam de score op de MCS nog verder toe (tabel 7).

Van de SF-36 nam de Physical Component Summary score (PCS) na 6 maanden toe van 51,8 (95% BI 46,8 tot 56,8) naar 56,3 (95%BI 50,3 tot 62,2) in de hoge stimulatiegroep ten opzichte van baseline. In de lage stimulatie groep na de PCS toe van 52,8 punten (95% BI 47,6 tot 57,9) naar 61,9 (95%BI 54,3 tot 66,4) ten opzichte van baseline. Na 12 maanden na de score op de PCS nog verder toe (tabel 7).

Tabel 7. Kwaliteit van leven in hoge en lage stimulatiegroep op de 3 meetmomenten

	Baseline	6 maanden	12 maanden
	Gemiddelde (95% BI)		
MCS			
30%	49,3 (42,6; 56,1)	57,3 (50,1;64,4)	59,6 (52,7;66,5)
100%	50,2 (43,6;56,9)	57,9 (50,9;64,8)	61,6 (54,9;68,4)
PCS			
30%	52,8 (47,6;57,9)	60,4 (54,3;66,4)	61,9 (56,1;67,8)
100%	51,8 (46,8;56,8)	56,3 (50,3;62,2)	61,5 (55,7;67,2)

6.4.2 Patiënttevredenheid

Als 'patient reported outcome measure' voor 'tevredenheid' is onderzocht of de patiënten de behandeling zouden aanraden aan andere patiënten met dezelfde aandoening. Na 6 maanden gaf 91% (99 van 109 patiënten) aan ONS aan te raden en na 12 maanden was dit percentage 97% (93 van 96 patiënten). Het merendeel gaf aan de behandeling zeer sterk aan te raden.

Na een follow-up van drie jaar (n=64) gaven 54/64 (84%) patiënten aan dat zij ONS zouden aanbevelen aan andere patiënten met medicamenteus onbehandelbare CCH. Bij 41/64 (64,1%) was deze aanbeveling zeer sterk. Van de resterende patiënten was 10,9% neutraal en 3,1% zou ONS niet aanraden. De onderzoekers merken op dat ook patiënten die niet geheel tevreden waren over de ingreep toch bleven deelnemen gedurende deze lange termijn follow-up.

Van de patiënten met beschikbare follow-up gegevens van minimaal vijf jaar (n=31) zouden 28/31 (90%) ONS aanbevelen aan andere patiënten met medicamenteus onbehandelbare CCH; 20/31 (64,5%) gaven aan de ingreep zeer sterk aan te raden. Van de resterende patiënten was 9,7% neutraal en geen van de patiënten zou ONS niet aanraden.

6.5 (Buitenlandse) standpunten, richtlijnen

In bijlage 3 zijn de standpunten en richtlijnen weergegeven van (buitenlandse) kenniscentra en zorgverzekeraars over occipitale neurostimulatie bij chronische clusterhoofdpijn. Hieronder is een samenvatting van richtlijnen en standpunten:

Richtlijnen

Voor de Nederlandse richtlijnen verwijzen wij naar paragraaf 4.2.

In Duitsland wordt volgens de richtlijn 'Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen' (2015) ONS niet vergoed vanwege een hoog percentage bijwerkingen. Volgens deze richtlijn is bilaterale stimulatie van de nervus occipitalis major in ongeveer 50% van de gevallen succesvol bij medicatie-resistente chronische clusterhoofdpijn.

Standpunten

In Engeland³² kan ONS bij clusterhoofdpijn alleen worden toegepast in een ervaren tertiair specialistisch centrum dat bereid is om patiëntinformatie te verzamelen en te evalueren, de resultaten ervan te publiceren en klinische patiënt-relevante uitkomsten te gebruiken die de behandelingsrespons, kwaliteit van leven op lange termijn, apparaatgerelateerde complicaties en morbiditeitscijfers documenteren. ONS bij chronische clusterhoofdpijn wordt vanuit de NHS England vergoed zolang de patiënt aan strikte selectiecriteria voldoet en toepassing plaatsvindt volgens de hiervoor beschreven voorwaarden.

Zes Amerikaanse zorgverzekeraars hebben een standpunt uitgebracht over occipitale neurostimulatie: Aetna, Blue Cross Shield Association, Regence Group, Anthem, CIGNA, Premera, allen 2018 c.q. 2019, de standpunten waren gebaseerd op studies van vóór de ICON studie). Deze geven aan dat occipitale neurostimulatie niet bewezen effectief is en daarom als experimenteel moet worden beschouwd. Premera schrijft dat RCT's nodig zijn om de effecten van occipitale neurostimulatie te vergelijken met controles en noemt in een overzicht over lopende studies de ICON studie als 'key trial'.

³² NHS England (2015): Clinical Commissioning Policy: Occipital Nerve Stimulation for Adults with Intractable Chronic Migraines and Medically Refractory Chronic Cluster Headaches. Reference: NHS England D08/P/c, geraadpleegd 2019 via www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2015/07/d08-p-c.pdf

7 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

7.1 Bespreking relevante aspecten

7.1.1 *Claim, positionering, effecten en passend onderzoek*

Occipitale neurostimulatie wordt ingezet voor behandeling van patiënten met chronische clusterhoofdpijn die medicamenteus onbehandelbaar zijn. Occipitale neurostimulatie neemt de oorzaak van de pijn niet weg, maar zou de hoofdpijnlust verlichten.

7.1.2 *Werkingsmechanisme*

Het exacte werkingsmechanisme van ONS bij CCH is niet bekend. De occipitale zenuwen ontspringen uit het cervicale ruggenmerg (de nervus occipitalis major is de dorsale tak van C2), lopen via de achterzijde naar de bovenzijde van het hoofd en innervieren daar verschillende gebieden. De hypothese is dat elektrische stimulatie van de occipitale zenuw zorgt voor modulatie binnen het trigeminocervicale complex (TCC), dat functioneel verbonden is met systemen in het centrale zenuwstelsel die geassocieerd zijn met pijnwaarneming.

7.1.3 *Passend onderzoek en effecten*

Voor het aantonen van de effectiviteit is een goed uitgevoerde randomized controlled trial (RCT) vereist. Mede gezien het feit dat de cruciale uitkomsten (aanvalsfrequentie en aanvalsintensiteit, percentage responders) subjectief zijn, is blinding van belang. Een sham-gecontroleerde studie is daarom de meest optimale vergelijking. Hierbij is het van belang te weten dat patiënten bij ONS paresthesieën voelen, waar in de sham-groep rekening mee moet worden gehouden. Voor het beoordelen van complicaties worden naast RCT's ook case series meegenomen.

Voor de beoordeling van ONS bij CCH is één sham-gecontroleerde RCT gevonden. Patiënten in deze studie hadden zeer invaliderende CCH, met een mediane aanvalsfrequentie van 15 tot 17 keer per week en waren medicamenteus onbehandelbaar.

We zien in deze studie dat de aanvalsfrequentie halveert (bewijs van lage kwaliteit) en dat de intensiteit van de aanvallen beduidend afneemt (bewijs van lage kwaliteit). In de gehele groep medicamenteus onbehandelbare patiënten heeft 45 procent een afname van de hoofdpijnfrequentie met tenminste 50%, en 54 procent van de patiënten in de hoge stimulatiegroep en 57 procent van de patiënten in de lage stimulatiegroep een afname van de hoofdpijnfrequentie met tenminste 30% na zes maanden (bewijs van lage kwaliteit). Het gunstige effect begon binnen enkele weken na het begin van ONS, bleef gedurende de gehele 24 weken dubbelblinde en daaropvolgende 24 weken open-label behandelingsperiode aanhouden en was bij de meeste patiënten nog steeds aanwezig na tenminste drie jaar follow-up. ONS werd goed verdragen en de overgrote meerderheid van de patiënten zou ONS aanbevelen aan andere patiënten met invaliderende medicamenteus onbehandelbare CCH.

Complicaties na permanente ONS op langere termijn (12 maanden en langer) zijn onderzocht in één RCT (follow-up 12 maanden) en 9 case series (5 studies, follow-up variërend van enkele maanden tot meerdere jaren). Het percentage complicaties die leidden tot heroperatie bedroeg 29%, bij 5% van de patiënten betrof deze heroperatie explantatie (verwijdering) van het ONS systeem.

Zeer ernstige complicaties, in de zin van overlijden of blijvende handicap ten gevolge van de ONS-behandeling, kwamen in de studies niet voor. Milde complicaties kwamen voor bij 121 van totaal 311 patiënten (39%).

7.1.4

Effect, placebo en regressie naar het gemiddelde

In tegenstelling tot wat voorafgaand aan de ICON studie werd gedacht, blijkt effect op te treden bij zowel hoge als lage intensiteit stimulatie. Een vergelijking met niet-stimuleren was niet mogelijk, omdat patiënten paresthesieën voelen van de stimulatie. Het effect bleef aan gedurende de gehele periode voor beide groepen en effect ontstond al in de eerste 'run-in' weken, wat aansluit bij het inzicht dat lage stimulatie al een effect heeft.

Gezien de vergelijkbare effecten tussen beide interventiegroepen is het niet uitgesloten dat een deel van de effecten toe te schrijven is aan een placebo-effect. Een aantal aspecten pleit echter voor een daadwerkelijk effect van de interventie.

- De onderzochte groep betrof patiënten met een jarenlange voorgeschiedenis van frequente, (bijna) dagelijkse, ernstige aanvallen van clusterhoofdpijn. De na implantatie van ONS gevonden vermindering van aanvalsfrequentie en -intensiteit bleek langdurig (gedurende de gehele onderzoeksperiode van meerdere jaren) aan te houden.

- Hoge verwachtingen kunnen een belangrijke oorzaak zijn van een placebo-effect. Volgens de onderzoekers heeft dit geen grote rol gespeeld in deze studie. Patiënten kregen te horen dat ONS een experimentele behandeling was en dat de helft van de deelnemers een mogelijk minder effectieve vorm zou krijgen. Blindering werd goed behouden gedurende de dubbelblinde behandelingsperiode. De verbetering was robuust en werd gedurende de gehele behandelingsperiode van 48 weken gehandhaafd. In de open-labelperiode kregen de deelnemers te horen dat zij een individueel geoptimaliseerde, dus mogelijk effectievere vorm van ONS zouden ontvangen. Hiermee zouden hogere verwachtingen van de behandeling gewekt kunnen worden, desondanks bleef de reeds ingetreden verbetering onveranderd.

- Invloed van persoonlijke aandacht en interactie kan eveneens verbetering geven. In de studie was persoonlijke aandacht het meest intensief in de 12 weken baseline observatie- en 24 weken dubbelblinde behandelperioden, maar minder in de daaropvolgende 24 weken open label behandelperiode. Vervolgbezoeken, en daarmee persoonlijke aandacht, waren in die periode aanzienlijk minder, terwijl de verbetering in deze periode op hetzelfde niveau bleef en niet afnam.

- De duur van de verbetering op lange termijn is groter dan dat redelijkerwijs kan worden verwacht van langdurige placebo-effecten. Meer dan de helft van de patiënten had een afname van aanvalsfrequentie met $\geq 50\%$ na drie jaar follow-up en na vijf jaar was dit het geval bij bijna driekwart van de patiënten. Daarnaast waren tevredenheidsscores, uitgedrukt als percentage patiënten die (sterk) ONS zouden aanbevelen aan andere patiënten, ook op de lange termijn consistent hoog (90% na vijf jaar). Deze responder- en tevredenheidscijfers moeten gezien worden in relatie tot het feit dat deze patiënten jarenlang niet op andere preventieve behandelingen hadden gereageerd.

Een andere reden voor een klinische verbetering die niet het gevolg is van een onderzochte interventie zelf is 'regressie naar het gemiddelde'. Hierbij treedt een spontane verbetering op bij patiënten met fluctuerende ernst van de ziekte, die deelnemen aan een onderzoek op het moment dat de ziekte het ergst is, en waarbij de verbetering dan ten onrechte aan de interventie toegeschreven wordt. In deze studie pleit tegen 'regressie naar het gemiddelde' het feit dat alle patiënten, voorafgaand aan implantatie van het ONS systeem, gedurende 12 weken gevolgd werden en dat in deze periode de aanvalsfrequentie en intensiteit consistent hoog bleven. De (hoge) aanvalsfrequentie was ook consistent met die in de voorafgaande jaren; omdat spontane verbetering gedurende deze 12 weken uitbleef wordt 'regressie naar het gemiddelde' onwaarschijnlijk geacht.

Al met al lijken de resultaten te wijzen op een positief effect van ONS bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn in een gecontroleerde studie, wat ondersteund wordt door de bevindingen van eerdere open-label studies naar het effect van occipitale neurostimulatie bij onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn.

7.1.5

Afweging relevante aspecten

Om van meerwaarde voor de patiënt te kunnen spreken is het van belang dat de patiënt minder hoofdpijnlust ervaart na behandeling met ONS vergeleken met de gebruikelijke behandeling of shambehandeling. Op basis van de beschikbare evidence lijkt het dat ONS, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling bij deze zeer selecte groep patiënten met chronische clusterhoofdpijn voor wie geen alternatieve behandeling bestaat (last resort), meerwaarde heeft op de ervaren hoofdpijnlust (aanvalsfrequenties en aanvalsintensiteit) ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Dit geldt voor zowel stimulatie met hoge als met lage intensiteit.

Uit de literatuur komt naar voren dat een aantal aspecten de effectiviteit van de behandeling van ONS mede bepalen of beïnvloeden, te weten:

- Zorgvuldige indicatiestelling en 'last resort' behandeling: neurostimulatie is bij deze indicatie een 'last resort' behandeling. Gezien de mogelijke complicaties die bij implantaten kunnen optreden, is zorgvuldige indicatiestelling op basis van eenduidige definitie van medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn van belang. Het is daarbij ook van belang dat duidelijk is welke behandelingen een patiënt gehad moet hebben (meerdere soorten profylactische medicatie, in adequate dosering en gedurende een voldoende lange periode), voordat occipitale neurostimulatie kan worden overwogen. In de ICON studie is een zeer selecte groep patiënten onderzocht en de indicatie betreft dan ook enkel deze patiëntengroep. Het is daarnaast van belang dat patiënten goed geïnformeerd worden en betrokken worden bij de afweging tussen de te verwachten positieve en mogelijke negatieve effecten van de behandeling.
Bovenstaande dient vastgelegd te worden in een kwaliteitsstandaard (richtlijn).
- Voldoende ervaring en expertise behandelaren: zorgvuldige indicatiestelling is – zoals gezegd – vereist. Dit betekent dat de indicatiestelling moet plaatsvinden door een multidisciplinair team, waarin naast een anesthesioloog-pijnspecialist en/of neurochirurg in ieder geval ook een neuroloog zitting heeft.
- Effectiviteit op lange termijn. Het is nog niet voor alle patiënten duidelijk wat de effecten op lange termijn zijn. Daarom moeten het vervolgtraject en de nazorg helder zijn: hoe vaak moeten controles bij de patiënt plaatsvinden en wanneer kan/moet eventueel gestopt worden met neurostimulatie? Een set van heldere stopcriteria is hiervoor noodzakelijk.
- Patiëntenregistratie: mede gelet op voorstaande punten, dient er een patiëntenregistratie te komen waarin (lange termijn) uitkomsten (aanvalsfrequentie, aanvalsintensiteit) en complicaties/bijwerkingen (in relatie tot type stimulator en stimulatieparameters) worden vastgelegd en geëvalueerd.
- Beperkt aantal gecertificeerde centra: gelet op de complexiteit van de behandeling die specifieke expertise van behandelaren vergt, is het wenselijk dat de behandeling in een bij voorkeur beperkt aantal gecertificeerde centra wordt uitgevoerd, waarbij getoetst wordt aan door de relevante beroepsgroep(en) opgestelde kwaliteitscriteria voor behandelcentra.

Gezien bovenstaande punten is het van belang om de kwaliteit van deze ONS behandeling bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn te

borgen. Daarom is het van belang dat betrokken zorgverleners, patiënten en Zorgverzekeraars Nederland gezamenlijk zorgen dat deze behandeling opgenomen wordt in de registratie-/kwaliteitssysteem van neuromodulatie bij chronische pijn (en dus in het plan van aanpak van de NVA over het in te richten kwaliteitssysteem³³).

7.2

Conclusie

Op grond van bovenstaande concluderen wij dat ONS als behandeling bij een selecte groep, patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

³³ Zie standpunt 'Neuromodulatie bij chronische pijn', Zorginstituut Nederland, 14 november 2019.

8 Beoordelingsproces en standpunt

8.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met het onderwerp hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd, te weten:

- Hoofdpijnnet (Nederlandse Vereniging van Hoofdpijnpatiënten (NHV) en Stichting Clusterhoofdpijn)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN)
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)
- Vereniging voor Neuromodulatie Nederland (VvNN)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

8.1.1 Voortraject

Voorafgaand aan de beoordeling door het Zorginstituut werden bovengenoemde partijen schriftelijk geconsulteerd over de PICOT (zie paragraaf 5.1).

8.1.2 Consultatie conceptstandpunt

Het conceptstandpunt hebben wij op 18 oktober 2019 schriftelijk ter consultatie voorgelegd aan genoemde partijen. Alle partijen hebben hierop gereageerd.

Hieronder volgt een samenvatting van deze reacties en, waar nodig, onze reactie daarop. De integrale tekst van de ontvangen reacties is opgenomen in bijlage 7.

Reactie Hoofdpijnnet

Patiëntenvereniging Hoofdpijnnet geeft aan dat de conclusie uit het conceptrapport dat ONS tot de verzekerde zorg moet gaan behoren wat hen betreft niet meer ter discussie moet komen te staan. In de intermitterende vorm staat clusterhoofdpijn al bekend als 'zelfmoordhoofdpijn' en dit geldt temeer voor de chronische vorm. Verder noemt Hoofdpijnnet het feit dat deze aandoening invaliderend is; de patiënten die in aanmerking zouden komen voor ONS zijn veelal 100% arbeidsongeschikt.

Reactie Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)

De NVN heeft de Nederlandse Hoofdpijnvereniging (NHV) geconsulteerd. In hun reactie schetst de NHV de context van de neurologische praktijk. Anders dan de dichotome classificatie doet vermoeden is er bij clusterhoofdpijn sprake van een frequentiespectrum, met enerzijds clusterepisoden van enkele dagen tot weken en aan de andere kant van het spectrum het volledig ontbreken van clustering in episoden. Veel patiënten met de chronische vorm van clusterhoofdpijn herkennen nog steeds het patroon van periodieke exacerbaties van aanvalsfrequentie (vaak in voor- en najaar) en infrequente aanvallen in de tussenliggende periode, echter zonder dat de aanvallen volledig verdwijnen. Bij patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische cluster hoofdpijn ontbreekt dit dynamische patroon doorgaans en daarmee lijkt deze patiëntengroep zich te onderscheiden van de gemiddelde patiënt met chronische clusterhoofdpijn. Deze klinische observatie werd in de VT studie bevestigd: tijdens de drie maanden baselineregistratie was de aanvalsfrequentie stabiel. Daarmee wordt een eventuele verstoring van 'regression to the mean' of 'positieve aandacht' als verklaring voor het ontbreken van een verschil tussen de interventies minder waarschijnlijk. De NHV is dan ook van mening dat de resultaten naar alle waarschijnlijkheid een biologisch effect van de interventies reflecteren, waarbij geen verschil is tussen hoge en lage

stimulatiesterkte. Op basis van deze resultaten is het advies gerechtvaardigd om bij deze beperkte groep patiënten (volgens de NHV 10-30 patiënten per jaar) behandeling met de interventie met lage stimulatiesterkte te overwegen. De NVH acht het twijfelachtig dat een nieuwe studie, waarbij subthreshold stimulatie vergeleken wordt met sham interventie, het uiteindelijke antwoord kan geven op de vraag of er in de VT studie niet toch sprake was van een placebo-effect, omdat blijkt dat een directe vergelijking tussen stimulatie boven en onder de drempelwaarde niet mogelijk is zonder dat er sprake is van deblinding. Verder constateert de NHV dat de Nederlandse richtlijn voor diagnostiek en behandeling van clusterhoofdpijn niet in het concept standpunt is opgenomen, waarschijnlijk doordat deze geen onderdeel is van de NVN richtlijn hoofdpijn, maar opgenomen in de richtlijn 'Chronische aangezichtspijn', waarin al te lezen was dat ONS een mogelijk effectieve behandeling is.

Antwoord ZIN:

We hebben de (nieuwe) informatie ingebracht in de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad van 2 december 2019. We hebben kennis genomen van de multidisciplinaire richtlijn 'Chronische aangezichtspijn' (2013) en deze vermeld in de betreffende paragraaf en bijlage.

Reactie Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN)

De sectie functionele neurochirurgie en het bestuur van de NVvN hebben kennis genomen van het conceptstandpunt Occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn en hebben geen inhoudelijke toevoegingen op het conceptstandpunt. Zij kunnen zich vinden in het overwegend positief oordeel van het effect van ONS op medicatie-resistente clusterhoofdpijn.

De NVvN wil wel graag onder de aandacht brengen dat er geen CE-certificering is van de bedoelde implantaten (overigens niet gespecificeerd in het rapport) voor deze indicatie. Volgens de inspectie (IGJ) is het dan niet toegestaan om deze therapie toe te passen, tenzij dit plaatsvindt in onderzoeksverband dat door de fabrikant bij IGJ is aangemeld.

Dit is een probleem waarmee de NVvN steeds vaker geconfronteerd wordt en waar vooralsnog onduidelijkheid over bestaat in de wetgeving. Een positief conceptstandpunt waarin dit probleem bestaat maar niet wordt genoemd, maakt de situatie alleen maar onduidelijker.

Antwoord ZIN:

CE-certificering en ontbreken hiervan is een relevant aandachtspunt. Informatie over CE-certificeringen blijkt vaak niet openbaar te vinden te zijn en is, ook voor het Zorginstituut, veelal ontoegankelijk en lastig te achterhalen. In geval van ONS levert navraag bij de onderzoekers op dat de in de ICON-studie gebruikte apparatuur een CE-certificering heeft. Wel wordt in deze studie aangegeven dat er inmiddels (meer flexibele) elektrodes zijn ontwikkeld.³⁴ Deze worden inmiddels ook gebruikt en zouden een voorlopige toelating op de Europese markt hebben, wat betekent dat de elektrode wel mag worden toegepast, mits veiligheidsgegevens verzameld worden. Zie ook paragraaf 8.8. Wij gaan ervan uit dat niet-gecertificeerde devices (en ook 'off-label' gebruik) door behandelaars en fabrikant vooraf bij de IGJ aangemeld en overeenkomstig regelgeving en afspraken toegepast worden. Mocht dit niet het geval zijn, dan dient eenieder die onjuist gebruik signaleert, dit bij de Inspectie te melden.

Reactie Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)

³⁴ Aanvankelijk werden elektrodes, bedoeld voor spinal cord stimulation (SCS) toegepast bij ONS. Door de locatie en hogere krachten (buigen van de nek) hadden deze een hogere kans op verschuiven en kabelbreuk; met de nieuwe elektrodes wordt verwacht dat deze complicatie minder of niet meer optreedt.

De NVA geeft aan, in antwoord op de vraag van de WAR (oktober 2019) over mogelijk placebo-effect, dat het gevonden sterke, snel intredende en lang aanhoudende gunstige effect bij zoveel, zo langdurig, chronisch ernstig aangedane patiënten, moeilijk volledig of grotendeels terug te voeren kan zijn op alleen maar een placebo response. Zeker niet omdat alle patiënten voorafgaand aan het initiëren van de ONS, gedurende drie maanden baseline observatie een uiterst stabiele hoge aanvalsfrequentie bleven houden conform hun medische voorgeschiedenis, waarna binnen enkele weken na het begin met ONS de aanvalsfrequentie acuut sterk daalde. Daarnaast was de tevredenheid van de patiënten extreem hoog, 97% van de deelnemers gaf aan ONS te adviseren aan andere patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. De NVA noemt het verschil tussen placebo effect en placebo response. Placebo response is alles wat er in een placebo groep aan verbetering kan optreden. Hiervoor zijn diverse mechanismen zoals 'regression to the mean' met spontane verbetering, misdiagnose, de-blinding, etc. Placebo effect is een van de mogelijke (neurobiologische) mechanismen die in de met placebo behandelde groep kan leiden tot verbetering (en is dus een onderdeel van de overall placebo response). Verwachting speelt hierbij een belangrijke rol.

De NVA wijst op de in september 2019 opgeleverde gereviseerde 'Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding gebaseerd op klinische diagnosen', waarin een hoofdstuk is gewijd aan clusterhoofdpijn. Verder geeft de NVA aan dat vervanging van een batterij onterecht als bijwerking / complicatie wordt benoemd, deze is onlosmakelijk verbonden aan de behandeling. Wat betreft centralisatie, zouden er gezien de complexiteit en lage incidentie niet meer dan 5 behandelcentra noodzakelijk zijn.

Antwoord ZIN:

Het antwoord van de NVA op de vraag van de Wetenschappelijke Adviesraad hebben wij op 2 december 2019 ingebracht in de vergadering van de WAR. De genoemde richtlijn hebben wij toegevoegd aan de betreffende paragraaf en bijlage. Over batterijvervanging als al dan niet complicatie / bijwerking hadden we in paragraaf 6.3.5 van het geconsulteerde concept standpunt al deze kanttekening gemaakt, met daarbij wel de opmerking dat in geval van onverwacht voortijdige batterijvervanging of meerdere batterijvervangingen bij dezelfde patiënt binnen een relatief korte periode, ons inziens wel sprake is van een complicatie.

Reactie Vereniging voor Neuromodulatie Nederland (VvNN)

De VvNN geeft aan dat het initiële effect en het feit dat het effect stabiel aanhoudt over de gehele 12 maanden follow-up periode opvallend is en dat het zeer onwaarschijnlijk is dat dit een placebo effect betreft.

Verder heeft de VvNN een aantal tekstsuggesties voor in het standpunt. Ook de VvNN wijst op de recente praktische richtlijnen van de NVA.

Wat betreft centralisatie zijn volgens de VvNN, gezien de lage incidentie, 2-4 centra in Nederland voldoende.

Antwoord ZIN:

We hebben de argumentatie waarom het effect geen placebo-effect is, ingebracht in de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad van 2 december 2019.

We hebben een aantal tekstsuggesties overgenomen, en de genoemde richtlijn opgenomen in de betreffende paragraaf en bijlage.

Reactie Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

ZN kan de conclusie van ZIN in het conceptstandpunt, dat ONS als behandeling bij een selecte groep patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische

clusterhoofdpijn voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk, helaas nog niet onderschrijven en heeft een aantal aanvullende vragen.

- Vraag 1

In hoeverre is vooraf vastgesteld of stimulatie met een lage intensiteit een goede placebobehandeling is?

Toelichting: ZIN stelt in het concept standpunt vast onder 'Beoordeling effectiviteit': "Aangezien neurostimulatie in tegenstelling tot de gebruikelijke optimale medische behandeling invasief is, moet bij neurostimulatie sprake zijn van meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling of sham behandeling."

Zowel de lage intensiteit (placebo) behandeling als de hoge intensiteit behandeling leiden tot respons. Op sommige onderdelen liet de placebobehandeling zelfs een beter resultaat zien dan de behandeling met de hoge intensiteit. Dit roept vragen op over uw keuze van de behandeling met lage intensiteit als placebo.

Antwoord ZIN: De keuze van de controlebehandeling is bepaald door de onderzoekers. Doel hiervan was om het gerandomiseerde onderzoek geblindeerd te kunnen uitvoeren. Door stimulatie bij ONS voelt de patiënt immers tintelingen (paresthesieën) in het occipitale gebied. Bij shamstimulatie in de vorm van 'wel inbrengen elektroden en vervolgens geen stimulatie' zal de patiënt, door het ontbreken van de tintelingen, weten dat hij/zij in de controlegroep zit. Bij 30% (amplitude) stimulatie worden de tintelingen wel gevoeld, waarbij de onderzoekers er in eerste instantie van uit gingen dat 30% te laag zou zijn om effect te hebben. Dit bleek echter niet het geval te zijn en het is dan ook een opvallende bevinding dat stimulatie in beide groepen leidde tot een gunstig effect.

- Vraag 2

Evenals als de WAR is ZN, ondanks de door ZIN aangevoerde argumenten, nog niet overtuigd dat de gemeten effecten niet toegeschreven kunnen worden aan een placebo-effect. Graag ziet ZN in een nadere toelichting uitgelegd, per argument, waarom dit niet placebo geïnduceerd kan zijn.

Toelichting:

- Het feit dat het effect 12 maanden aanhield en stabiel was hoeft geen bewijs te zijn van effectiviteit. Een placebo-effect kan lang aanhouden.
- U vergelijkt de behandeling met injecties van de nervus occipitalis major. Kunt u meer uitleg geven over de aard van deze injecties? Wat is de waarde van dergelijke injecties bij de behandeling van ONS?
- Waarom zou de acute daling van de aanvalsfrequentie ook niet bij een placebo-effect kunnen horen?
- Kan, op het moment dat de neurostimulator niet functioneert, een omgekeerd placebo-effect optreden? De patiënt kan dit immers voelen.

Antwoord ZIN:

Ad eerste, derde en vierde vraag: een placebo effect is niet uit te sluiten, evenmin dat het effect gevolg is van de interventie. Zie ook hoofdstuk 7.

Op basis van de gevonden effecten en de combinatie van de door andere geconsulteerde partijen aangedragen argumenten concluderen wij dat de gevonden effecten zeer waarschijnlijk een werkelijk therapeutisch effect zijn en niet hoofdzakelijk een placebo-effect.

Ad derde vraag: Naar injecties van de nervus occipitalis major is meer onderzoek gedaan en de aard en waarde hiervan worden genoemd in de multidisciplinaire richtlijn Chronische aangezichtspijn (2013). Overigens gaf de VvNN in hun reactie op consultatie aan dat deze injecties vooral toepasbaar zijn bij episodische hoofdpijn en niet zozeer voor chronische clusterhoofdpijn, vanwege de bijwerkingen bij

frequent en langdurig gebruik.

Vraag 3

Op welke wijze heeft u de verschillende buitenlandse richtlijnen laten meewegen?

Toelichting:

In de Verenigde Staten is de conclusie getrokken dat ONS niet bewezen effectief is. In Duitsland ziet men van deze behandeling af, gezien de hoge kans op complicaties. In het Verenigd Koninkrijk lijkt de behandeling nog in een onderzoeksfase te verkeren.

Antwoord ZIN:

Buitenlandse organisaties zijn inderdaad niet unaniem positief over ONS, echter, deze buitenlandse standpunten en richtlijnen zijn gebaseerd op publicaties die dateren van vóór de ICON-studie. In Engeland wordt ONS bij CCH vanuit de NHS wel vergoed, mits zorgvuldige selectie wordt toegepast en data over de behandeling worden verzameld. In standpunten/richtlijnen wordt ook aangegeven dat een studie loopt, waarbij bedoeld wordt op de betreffende ICON-studie.

Daarnaast zijn wij bij consultatie gewezen op de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Chronische aangezichtspijn uit 2013.³⁵ Hierin wordt aangegeven dat elektrostimulatie van de nervus occipitalis mogelijk effectief is als behandeling van therapieresistente CH (bewijs niveau 3, op basis van twee case series) en wordt als aanbeveling aangegeven dat het, bij zeer ernstige en therapieresistente chronische CH, op grond van de literatuur niet mogelijk is een uitspraak te doen ten aanzien van invasieve interventies, maar dat de richtlijnwerkgroep op grond van de dan beschikbare literatuur wel van mening is dat suboccipitale neurostimulatie, in tegenstelling tot andere invasieve interventies, de beste optie is, met een acceptabele balans tussen effectiviteit en veiligheid/bijwerkingen.

Vraag 4

In hoeverre heeft u de kans op ernstige complicaties ten opzichte van de slagingskans van de behandeling laten meewegen in uw beslissing?

Toelichting:

U geeft aan dat het percentage ernstige complicaties (complicaties die leiden tot heroperatie) 29% bedraagt. Er lijkt over het algemeen genomen geen verschil in effectiviteit te bespeuren tussen de verschillende behandelgroepen (hoge en lage intensiteit). Ook per groep bekeken lijkt er, op een enkel resultaat na, slechts bewijs van lage kwaliteit geleverd te kunnen worden. Hierbij is het hoogst genoemde percentage niet meer dan 50%.

Antwoord ZIN:

In onze afweging met betrekking tot de positieve en negatieve effecten van ONS hebben we meegewogen dat deze patiëntengroep een hoge ziektelast heeft. Daarnaast zijn de negatieve effecten, weliswaar door de onderzoekers zelf als 'ernstig' gecategoriseerd, onder te verdelen in verschillende gradaties van ernst. Uit navraag bij de onderzoekers bleek dat zij zijn uitgegaan van de indeling van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).³⁶ De CCMO noemt als ernstig ongewenst medisch voorval (serious adverse event, SAE) een voorval dat 'opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt' in dezelfde reeks als voorvallen die dodelijk zijn, levensgevaar opleveren en/of die blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaken. Ons inziens is de complicatie 'voorval dat opname in een ziekenhuis of verlenging van de

³⁵ www.neurologie.nl/files/3813/8565/2168/Richtlijn_Aangezichtspijn_-_21112013.pdf, geraadpleegd november 2019

³⁶ www.ccmo.nl/onderzoekers/tijdens-en-na-het-onderzoek/saes-susars-en-sades, geraadpleegd november 2019

opname noodzakelijk maakt' onder te verdelen in acceptabele voorvallen (zoals een ongecompliceerde heroperatie, bijvoorbeeld voor revisie van een elektrode, die in dagbehandeling plaatsvindt) en zeer ernstige voorvallen (zoals een gecompliceerde heroperatie en/of indien er sprake is van levensgevaar, invaliditeit of overlijden). Uit zowel de VT studie als de case series kwam naar voren dat zeer ernstige complicaties niet optraden, en dat de negatieve effecten van ONS zowel door de onderzoekers als door patiënten als acceptabel werden beschouwd.³⁷

Al met al hebben wij zeer zeker de kans op ernstige complicaties ten opzichte van de slagingskans van de behandeling laten meewegen in ons oordeel, waarbij ons positieve oordeel gebaseerd is op de aard van de gevonden complicaties ('acceptabel'), in combinatie met te verwachten effecten van de behandeling en de ernst van de aandoening (de hoge ziektelast die medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn met zich meebrengt). Daarbij is in het (in paragraaf 7.1.5 en 8.8 genoemde) kwaliteitssysteem opgenomen dat er een goede informatievoorziening plaatsvindt opdat de patiënt de juiste afweging kan maken tussen de te verwachten positieve en mogelijke negatieve effecten van de behandeling.

8.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Op 7 oktober 2019 is het oorspronkelijke concept standpunt besproken in de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR had op dat moment nog vragen en kon hierom geen positief advies geven. Deze vragen hadden betrekking het 'medicamenteus uitbehandeld' zijn, op het al dan niet aanwezige placebo-effect van de behandeling, op de invloed van de behandeling op het functioneren en de kwaliteit van leven van de patiënten en over de stimulatie zelf. Deze vragen hebben wij aan de onderzoekers en aan de geconsulteerde partijen voorgelegd. Ook stelden wij aanvullende vragen, onder meer over effectiviteit en veiligheid op de lange termijn.

Wij hebben het conceptstandpunt verder uitgewerkt en hierin de reacties van onderzoekers en partijen meegenomen. Dit conceptstandpunt is op 2 december 2019 aan de Wetenschappelijke Adviesraad voorgelegd. De WAR gaf aan het eens te zijn met de conclusie in het conceptstandpunt, waarbij zij benadrukten te kunnen vinden.

8.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Op grond van bovenstaande concluderen wij dat ONS als behandeling bij een selecte groep, namelijk patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Om zorgvuldige toepassing van occipitale neurostimulatie te waarborgen, zal ONS worden meegenomen in het registratie- en kwaliteitssysteem en in de monitoring en evaluatie die met de NVA zijn afgesproken in het kader van het standpunt over neuromodulatie bij chronische pijn van 12 november 2019. Deze conclusie geldt dan ook uitsluitend als indicatiestelling en behandeling plaatsvinden overeenkomstig deze kwaliteitswaarborgen.

³⁷ Dit blijkt onder meer uit de bevinding dat patiënttevredenheid hoog was, ondanks dat een deel van deze patiënten een heropname/heroperatie doormaakte.

8.4 Consequenties voor de praktijk

8.4.1 *Zorgactiviteiten en aanspraakcodes*

Bij deze zorgverlening zijn betrokken: als poortspecialist de neuroloog, neurochirurg of anesthesioloog. Als ondersteunend specialist zullen optreden de anesthesioloog en de radioloog. Zij zullen allen betrokken zijn bij de registratie van deze zorg.

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via het DBC-systeem. De daarvoor benodigde zorgactiviteiten zijn reeds aanwezig. Voor het declareren van deze zorg kunnen de volgende codes met oranje aanspraakcode (2601) worden gebruikt:

038840	2601	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	2601	Revisie pulsgenerator (neuromodulator, pacemaker). (I.h.k.v. SNM-studie zie 032706, i.h.k.v. ONS-studie zie 032712).
038842	2601	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).

Een oranje kleuring betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering onder voorwaarden mogelijk is. Voor indicatievoorwaarden verwijzen we naar dit standpunt.

In aanvulling op de bovengenoemde zorgactiviteitscodes, ontbreken er nog codes met betrekking tot de 'implantatie van een elektrode' en het 'verwijderen of revisie' van een elektrode. Voor het aanmaken van deze codes zal het Zorginstituut contact opnemen met de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa).

N.B. Uit de reacties op consultatie kwam naar voren dat het van belang is dat de gebruikte apparatuur (stimulator, elektroden) CE-gecertificeerd zijn. 'Off-label' gebruik van devices is niet toegestaan. Behandelaars dienen dan ook alleen gebruik te maken van apparatuur die 'on-label' goedgekeurd zijn en voldoen aan alle hierbij behorende voorwaarden.

8.5 Zorgverzekeraars

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

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

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

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

voorwaarden zij in aanmerking komen voor verstrekking dan wel vergoeding van deze behandeling.

Op die manier dragen zij bij aan de effectieve toepassing van de zorg. Aanvullende eisen zoals voorafgaande toestemming en het overleggen van een behandelplan, zijn ook geschikt.

8.6 Financiële paragraaf

Raming budgetimpact

Voor de berekening van de kosten gaan wij er vanuit dat er in Nederland 10 tot 60 patiënten, met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn, per jaar in aanmerking komen voor occipitale neurostimulatie (ONS).³⁸ Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van het volgende zorgproduct: 982017018, plaatsen van een apparaat (pulsgenerator), inclusief een elektrode, dat elektrische prikkels geeft bij chronische clusterhoofdpijn (deelname ONS-studie). Hiervan bedragen de gemiddelde kosten in 2018 € 26.358.³⁹

Op basis van voorgaande gegevens liggen de kosten tussen de € 263.580 (10 patiënten x € 26.358) en € 1.581.480 (60 patiënten x € 26.358) per jaar. Uitbreiding van het basispakket met occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn kost naar schatting maximaal € 1.581.480 per jaar.

Hierbij is op te merken dat in deze berekening geen rekening gehouden is met eventuele substitutie-effecten, eventuele complicaties, het verwijderen van de stimulator, het vervangen van de batterij en indirecte kosten omdat precieze gegevens hierover ontbreken.

8.7 Kosteneffectiviteit

In het kader van het voorwaardelijk financieringstraject hebben onderzoekers een beperkte kosteneffectiviteitsanalyse opgesteld. Deze analyse doet een uitspraak over de kosteneffectiviteit van occipitale neurostimulatie (ONS) ten opzichte van de optimale standaard behandeling bij de indicatie medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn. Hiervoor worden de binnen de ICON-studie verzamelde gegevens van week 9-12 van de 12 weken baseline zonder stimulatie (hoge en lage stimulatie groep tezamen) vergeleken met week 21-24 van de 24 weken follow-up na implantatie van de neurostimulator met stimulatie (hoge en lage stimulatie groep tezamen).

Wat betreft de kosten beperkt de analyse zich tot het berekenen van jaarlijkse kosten van aanvalsmedicatie (sumatriptan) en de gemiddelde jaarlijkse kosten van de neurostimulator en de plaatsing ervan. De jaarlijkse kosten van de aanvalsmedicatie zijn berekend door de waargenomen gemiddelde wekelijkse aanvalsfrequenties te vermenigvuldigen met een aangenomen behandelpercentage, vermenigvuldigd met de prijs van een sumatriptan injectie (€ 15,20; Farmacotherapeutisch Kompas) vermenigvuldigd met 52 weken. De jaarlijkse kosten van de interventie zijn berekend als de prijs zoals vastgesteld in het convenant (€ 27.243)⁴⁰ gedeeld door de levensduur van de neurostimulator in jaren. De kosten van SEH (spoedeisende eerste hulp) bezoek zijn niet meegenomen

³⁸ Schriftelijke mededeling van de NHV resp. VvNN per email van 5 resp. 7 november 2019.

³⁹ Vektis/ZPD 2018: Zorgproduct 982017018, oktober 2019.

⁴⁰ Het hier vermelde bedrag werd genoemd in het *Convenant betreffende voorwaardelijke toelating tot het basispakket van occipitale zenuwstimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn* (2015). Het in de voorgaande paragraaf *Raming budgetimpact* opgenomen bedrag is een meer actuele prijs.

omdat deze volgens de onderzoekers laagfrequent voorkomen. De kosten van profylactica zijn niet meegenomen met als argument dat de kosten hiervan laag zijn en dat het gebruik gelijk werd gehouden tijdens de baseline- en eerste 24 weken follow-up. De analyse neemt de kosten van mogelijke complicaties, de kosten van controleafspraken, kosten van consultaties van andere disciplines en de kosten van productiviteitsverlies en mantelzorg niet mee en bespreekt deze ook niet. Daarnaast zijn ook de kosten van zuurstof als aanvalsbehandeling niet meegenomen. Om het effect van ONS te bepalen hebben de onderzoekers het verschil in kwaliteit van leven berekend op basis van SF-36 scores verzameld binnen de ICON-studie (0,58 versus 0,62; met behulp van Brazier-algoritme⁴¹). De onderzoekers delen het verschil tussen de berekende waarden door twee en gaan daarmee uit van een jaarlijkse QALYs (Quality Adjusted Life Years) winst van 0,02 door ONS. De analyse gaat impliciet uit van gelijke levensverwachting met en zonder ONS. Wanneer de verbetering in kwaliteit van leven persistent is, dan is volgens de inschatting van het Zorginstituut de jaarlijkse gezondheidswinst na het eerste jaar mogelijk 0,04.

De onderzoekers presenteren meerdere scenario's, gebaseerd op verschillende aannames betreffende de levensduur van de (batterij van de) neurostimulator en het percentage van de aanvallen dat met een sumatriptan injectie wordt behandeld. Het, volgens hen, meest waarschijnlijke scenario gaat uit van een percentage aanvalsbehandeling van 90% zonder ONS, en 50% met ONS (vanwege afgenomen intensiteit van de aanvallen), en een batterijduur van negen jaar (mede anticiperend op plaatsingen met een oplaadbare batterij). Dit resulteert in lagere kosten én gezondheidswinst bij ONS, oftewel dominantie van ONS ten opzichte van standaard zorg. Wanneer, meer conservatief, wordt uitgegaan van een batterijduur van 5 jaar en een aanvalsbehandelingspercentage van 90% zonder ONS en 75% met ONS, zijn de kosten binnen de analyse ongeveer gelijk tussen ONS en standaard behandeling (eigen analyse Zorginstituut).

Al met al, vanwege de grote afhankelijkheid van de analyseresultaten op de aannames over sumatriptan gebruik (met en zonder ONS), vanwege de beperkte tijdshorizon en vanwege het impliciet ontbreken van verschillende relevante kosten⁴², acht het Zorginstituut de analyse niet bruikbaar om een gedegen uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit van ONS ten opzichte van standaard behandeling. Nader onderzoek, mogelijk gebaseerd op gegevens uit de zorgpraktijk, is nodig om wel tot een dergelijke uitspraak te kunnen komen.

Aangezien de raming budget (zie paragraaf 8.6) laat zien dat de totale jaarlijkse kosten onder het bedrag van € 10 miljoen uitkomen en nader onderzoek naar de KE lang zou duren, is het Zorginstituut van oordeel dat het ontbreken van een gedegen uitspraak over de KE uitstel van financiering uit het basispakket niet rechtvaardigt.⁴³

8.8 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal de implementatie en uitvoering van dit standpunt in de praktijk de komende jaren volgen.

⁴¹ Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 2002; 21(2):271-292.

⁴² Het gaat hier om onder meer kosten van zuurstofbehandeling, mogelijke complicaties van ONS, controleafspraken, SEH bezoeken, consultaties van andere disciplines, productiviteitsverlies, mantelzorg en mogelijke kosten van nieuw ontwikkelde leads.

⁴³ Gegevens over de kosteneffectiviteit van een interventie spelen strikt genomen geen rol bij de vraag of een behandeling voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en daarmee effectief is. Als de kosteneffectiviteit zeer ongunstig lijkt of is, kunnen deze gegevens eventueel reden zijn om met partijen afspraken te maken om de verhouding tussen de kosten en de baten te verbeteren. Wanneer de kosteneffectiviteit zeer ongunstig is en er vanuit het veld geen verbetering op dit punt is te verwachten, zou kunnen worden overwogen om – als ultimum remedium – de minister te adviseren de behandeling van het verzekerde pakket uit te sluiten.

Occipitale neurostimulatie is een vorm van neuromodulatie.

Het Zorginstituut heeft in november 2019 een standpunt ingenomen over de toepassing van neuromodulatie bij een aantal indicaties met chronische pijn.

Toepassing van neuromodulatie (en dus ook occipitale neurostimulatie) vindt plaats binnen een kwaliteitssysteem onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA). Onderdeel hiervan is dataregistratie. Zoals in het standpunt over neuromodulatie bij chronische pijn van 12 november 2019 aangegeven, heeft het Zorginstituut met partijen afgesproken dat de data-analyse gebruikt zal worden in de gewenste monitoring en evaluatie van het standpunt neuromodulatie in de komende jaren, en ook occipitale neurostimulatie zal hierin worden meegenomen. Ook is hierin opgenomen dat het Zorginstituut periodiek zal overleggen met NVA, ZN en patiëntenorganisaties over de stand van zaken van de relevante punten.⁴⁴

8.9

Ingangsdatum standpunt

Dit standpunt gaat in op 1 januari 2020.

Per 1 januari 2016 heeft de minister occipitale neurostimulatie voor de behandeling van patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor een periode van vier jaar (dus tot 1 januari 2020). Nu de behandeling bij de genoemde indicatie voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk, kan deze na afloop van de voorwaardelijke toelating worden vergoed ten laste van de basisverzekering.

⁴⁴ Zie voor meer informatie over het kwaliteits- en registratiesysteem het standpunt 'Neuromodulatie bij chronische pijn' van 12 november 2019, www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2019/11/12/standpunt-neuromodulatie-bij-chronische-pijn

Bijlage 1 – 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

Zoekstrategie gepubliceerde studies

De zoekstrategie is uitgevoerd in de databases Medline (Pubmed) voor de periode 27-04-2011 tot 28-05-2019. De volgende zoektermen zijn gebruikt:
("Headache Disorders"[Mesh] OR (headache* AND (cluster OR intractabl* OR refractory))) AND (ONS OR (occipital* AND (neurostim* OR stimulat*)))

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusie criteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten over ONS bij CCH:

Aetna, Blue Cross Shield Association, Regence Group, Anthem, Cigna, Premera, UnitedHealthcare

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op richtlijnen over clusterhoofdpijn: Dynamed, GIN, NICE, AWMF, richtlijnendatabase.nl.

Lopende klinische studies werden gezocht in het trialregister clinicaltrials.gov met de volgende zoekterm: 'Occipital nerve stimulation'. Geraadpleegd 27-05-2019.

Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

Standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum (last updated)
Aetna	Amerikaanse zorgverzekeraar	Aetna beschouwt occipitale neurostimulatie als zijnde experimenteel en in onderzoeksstadium bij de behandeling van clusterhoofdpijn en andere vormen van chronische hoofdpijn omdat de effectiviteit bij deze indicatie onvoldoende is vastgesteld.	Maart 2019
Blue Cross Shield Association	Amerikaanse zorgverzekeraar	Blue Cross Shield Association beschouwt occipitale neurostimulatie als zijnde experimenteel en in onderzoeksstadium bij de behandeling van clusterhoofdpijn en andere vormen van chronische hoofdpijn. De beschikbare bewijslast voor occipitale neurostimulatie bij clusterhoofdpijn is gebaseerd op kleine niet-gecontroleerde trials, op basis daarvan kan geen uitspraak gedaan worden over de effectiviteit van ONS bij clusterhoofdpijn. RCT's met een groter aantal patiënten en langere follow-up waarbij de uitkomsten van ONS worden vergeleken met de uitkomsten van alternatieve behandelingen zijn noodzakelijk.	Mei 2019
Regence Group	Amerikaanse zorgverzekeraar	ONS wordt door de Regence Group als experimenteel beschouwd. Zolang de devices geen goedkeuring hebben van de Food and Drug Administration worden ze niet vergoed.	Maart 2019
Anthem	Amerikaanse zorgverzekeraar	ONS wordt door Anthem als experimenteel beschouwd en niet medisch noodzakelijk voor alle indicaties.	Febr 2019
CIGNA ⁴⁵	Amerikaanse zorgverzekeraar	ONS wordt door CIGNA als experimenteel beschouwd voor hoofdpijn en occipitale neuralgie.	Mei 2018

⁴⁵ CIGNA, https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0063_coveragepositioncriteria_local_injection_therapy.pdf

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum (last updated)
United Healthcare ⁴⁶	Amerikaanse zorgverzekeraar	ONS bij clusterhoofdpijn is volgens United Healthcare niet bewezen effectief. Uit literatuur komt naar voren dat ONS lange termijn effect kan hebben bij refractaire CCH, maar het heeft bijwerkingen en een sham-gecontroleerde studie is nog niet beschikbaar.	April 2019
Premera ⁴⁷	Amerikaanse zorgverzekeraar	ONS wordt door Premera als experimenteel beschouwd voor alle indicaties. Premera geeft aan dat er RCT's nodig zijn, en noemt in een overzicht de ICON studie een 'key trial'.	Juni 2018

Richtlijnen

Organisatie	Richtlijn, aanbeveling	Datum
Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)	Clusterhoofdpijn wordt genoemd in de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen' (NVN, 2007). ⁴⁸ Occipitale neurostimulatie wordt in deze NVN-richtlijn nog niet als behandeloptie genoemd. Zie verder volgende richtlijn.	2007
Nederlandse Vereniging van Hoofdpijnpatiënten i.s.m. onder andere NHG, NVA, NVN, NVvN	In de (niet in de richtlijndatabase opgenomen) ⁴⁹ multidisciplinaire richtlijn 'Chronische aangezichtspijn' wordt aangegeven dat het op grond van de literatuur niet mogelijk is een uitspraak te doen ten aanzien van invasieve interventies bij zeer ernstige en therapieresistente chronische clusterhoofdpijn. De richtlijnwerkgroep is op grond van de beschikbare literatuur (bewijs niveau C: Leone, 2006; Schoenen, 2005, bewijs niveau D: Leone, 2010; Proietti Cecchini, 2008) van mening dat ONS de beste optie is, met een acceptabele balans tussen effectiviteit en veiligheid/bijwerkingen.	2013

⁴⁶ UnitedHealthcare <https://tinyurl.com/y5porsn5>

⁴⁷ www.premera.com/medicalpolicies/7.01.125.pdf

⁴⁸ 'Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronische recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen', 1^{ste} herziening, 2007, Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Niet (meer) in richtlijndatabase of website NVN, wel te vinden op <https://ehf-org.org/wp-content/uploads/2013/12/netherlands.pdf> (geraadpleegd juli 2019)

⁴⁹ Geraadpleegd in juli 2019: richtlijndatabase.nl, www.neurologie.nl/publiek/beroepsinformatie/richtlijnen/nvn-richtlijnen

Organisatie	Richtlijn, aanbeveling	Datum
NVA en de Vlaamse Vereniging voor Anesthesiologische Pijnbestrijding (VAVP)	In de Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding wordt op basis van zeer zwakke evidence een zeer zwakke ('very weak') aanbeveling gedaan ten aanzien van ONS bij clusterhoofdpijn.	2019
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	In de NICE Guidance wordt occipitale neurostimulatie alleen genoemd als behandeloptie bij chronische onbehandelbare migraine, waarbij aangegeven wordt dat ONS, gezien de beperkte evidence, alleen toegepast mag worden met 'special arrangements for clinical governance, consent, and audit or research'. ⁵⁰ ONS als behandeloptie voor chronische clusterhoofdpijn wordt door de NICE niet genoemd, wel noemt de NICE als interventionele behandelingen bij chronische clusterhoofdpijn transcutane stimulatie van de cervicale tak van de nervus vagus en stimulatie van het ganglion sphenopalatinum, beide eveneens met 'special arrangements for clinical governance, consent and audit or research'. ⁵¹	april 2013 (geraadpleegd juli 2019)
NHS England ⁵²	In een Clinical Commissioning Policy geeft NHS Engeland dat ONS bij clusterhoofdpijn alleen mag worden toegepast in een ervaren tertiair specialistisch centrum dat bereid is om patiëntinformatie te verzamelen en te evalueren, de resultaten ervan te publiceren en klinische patiënt-relevante uitkomsten te gebruiken die behandelrespons, kwaliteit van leven op lange termijn, apparaat-gerelateerde complicaties en morbiditeitscijfers documenteren. ONS bij chronische clusterhoofdpijn wordt vanuit de NHS Engeland vergoed zolang de patiënt aan strikte selectiecriteria voldoet en toepassing plaatsvindt volgens de hiervoor beschreven voorwaarden. De evidence hiervoor is gebaseerd op een aantal case series.	Juli 2015
Deutsche Gesellschaft für Neurologie ⁵³	In de richtlijn 'Clusterkopfschmerz und trigemino autonome Kopfschmerzen' wordt aangegeven dat bilaterale stimulatie van de nervus occipitalis major in ongeveer 50% van patiënten succesvol is bij medicatie-resistente CCH. Vanwege het hoge percentage bijwerkingen is ONS niet toegelaten voor deze indicatie.	2015 (geraadpleegd juli 2019)

⁵⁰ www.nice.org.uk/guidance/ipg452, NICE, april 2013, geraadpleegd juli 2019

⁵¹ <https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches/management-of-headaches>, geraadpleegd juli 2019

⁵² www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2015/07/d08-p-c.pdf, 2015, geraadpleegd augustus 2019

⁵³ Geraadpleegd juli 2019 via https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2014/PDFs_Download/030036_LLClusterkopfschmerz_final.pdf

Organisatie	Richtlijn, aanbeveling	Datum
European Headache Federation	In de publicatie 'Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation' wordt aangegeven dat ONS een invasieve, waarschijnlijk niet-specifieke techniek is die alleen moet overwogen voor de meest ernstig aangedane patiënten met medicamenteus refractaire chronische clusterhoofdpijn. Toekomstige studies moeten prospectief zijn, met een adequate controlegroep en blinding, en rekening houden met technische uitdagingen als lead migratie en frequente infecties. Het werkingsmechanisme is nog speculatief en wetenschappelijk bewijs voor langdurige effectiviteit ontbreekt.	2013
American Headache Society	Neuromodulation may be useful for patients who prefer nondrug therapies or who respond poorly, cannot tolerate, or have contraindications to pharmacotherapy.	2019

Lopende klinische studies

In clinicaltrials.gov werd een lopende studie gevonden die specifiek over chronische clusterhoofdpijn ging. De uitkomstmaat was echter niet effectiviteit maar cerebraal metabolisme: Cerebral Metabolism in Patients With Refractory Chronic Cluster Headache Treated by Occipital Nerve Stimulation (MET-ONS), Frankrijk, NCT02081482.

Bijlage 4 – In- en uitgesloten studies

Artikel	Reden voor inclusie	Reden voor exclusie
1. Tajti J, Szok D, Nyari A, et al. Therapeutic strategies that act on the peripheral nervous system in primary headache disorders. Expert Rev Neurother 2019; 1-25.		Geen systematische review, te brede P
2. Hoffmann J and May A. Neuromodulation for the treatment of primary headache syndromes. Expert Rev Neurother 2019; 19: 261-8.		Geen systematische review, andere P
3. Franzini A, Moosa S, D'Ammando A, et al. The neurosurgical treatment of craniofacial pain syndromes: current surgical indications and techniques. Neurol Sci 2019; 40: 159-68		Geen systematische review
4. Levy A and Matharu MS. Short-Lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks. Ann Indian Acad Neurol 2018; 21: S31-s8.		Geen systematische review, andere P
5. Cadalso RT, Daugherty J, Holmes C ea Efficacy of Electrical Stimulation of the Occipital Nerve in Intractable Primary Headache Disorders: A Systematic Review with Meta-Analyses J Oral Facial Pain Headache 2018;32:40-52		Andere P
6. Miller S, Watkins L and Matharu M. Predictors of response to occipital nerve stimulation in refractory chronic headache. Cephalalgia 2018; 38: 1267-75.	Voor complicaties (n = 33 CCH, 35 CM, 32 andere HP). Zie ook Miller 2017	
7. Leone M, Proietti Cecchini A, Messina G, et al. Long-term occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache. Cephalalgia 2017; 37: 756-63.	Voor complicaties (n = 35)	
8. Fontaine D, Blond S, Lucas C, et al. Occipital nerve stimulation improves the quality of life in medically-intractable chronic cluster headache: Results of an observational prospective study. Cephalalgia 2017; 37:1173-9.	Voor complicaties (n = 44)	
9. Miller S, Watkins L and Matharu M. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation: a cohort of 51 patients. Eur J Neurol 2017; 24: 381-90.	Voor complicaties (n = 51) Zie ook Miller 2018	
10. Zhou L, Ashkenazi A, Smith JW, et al. Long-Term Clinical Outcome of Peripheral Nerve Stimulation for Chronic Headache and Complication Prevention. Anesth Pain Med 2016; 6: e35983.		Andere I
11. Yang Y, Song M ea Occipital Nerve Stimulation for Migraine: A Systematic Review. Pain Pract 2016;16:509-17.		Andere P
12. Magis D, Gerard P and Schoenen J. Invasive occipital nerve stimulation for refractory chronic cluster headache: what evolution at long-term? Strengths and weaknesses of the method. J Headache Pain 2016; 17: 8.	Voor complicaties (n =15)	
13. Sweet JA, Mitchell LS, Narouze S, et al. Occipital Nerve Stimulation for the Treatment of Patients With Medically Refractory Occipital Neuralgia: Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-		Andere P

Based Guideline. Neurosurgery 2015; 77: 332-41.		
14. Sharan A, Huh B, Narouze S, et al. Analysis of adverse events in the management of chronic migraine by peripheral nerve stimulation. Neuromodulation 2015; 18: 305-12; discussion 12.		Andere P en I
15. Chen YF, Bramley G, Unwin G, et al. Occipital nerve stimulation for chronic migraine--a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015; 10: e0116786.		Andere P
16. Verrills P, Rose R, Mitchell B, et al. Peripheral nerve field stimulation for chronic headache: 60 cases and long-term follow-up. Neuromodulation 2014; 17: 54-9.		Andere I
17. Ducic I, Felder JM, 3rd and Fantus SA. A systematic review of peripheral nerve interventional treatments for chronic headaches. Ann Plast Surg 2014; 72: 439-45.		Te brede P; andere I
18. Deer TR, Mekhail N, Petersen E, et al. The appropriate use of neurostimulation: stimulation of the intracranial and extracranial space and head for chronic pain. Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. Neuromodulation 2014; 17: 551-70; discussion 70.		Andere I
19. Wilbrink LA, Teernstra OP, Haan J, et al. Occipital nerve stimulation in medically intractable, chronic cluster headache. The ICON study: rationale and protocol of a randomised trial. Cephalalgia 2013; 33: 1238-47.		Studieprotocol (ICON studie)
20. Mueller O, Hagel V, Wrede K, et al. Stimulation of the greater occipital nerve: anatomical considerations and clinical implications. Pain Physician 2013; 16: E181-9.	Voor complicaties (n=21) <i>nb deels zelfde ptn als nr 21</i>	
21. Mueller O, Diener HC, Dammann P, et al. Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache or migraine: a critical analysis of direct treatment costs and complications. Cephalalgia 2013; 33: 1283-91	Voor complicaties (n=24 CCH, n=3 CM) <i>Zie ook nr 20</i>	
22. Wolter T, Kaube H. Neurostimulation for chronic cluster headache. Ther Adv Neurol Disord 2012;5:175-80.		Geen systemat.review
23. McGreevy K, Hameed H and Erdek MA. Updated perspectives on occipital nerve stimulator lead migration: case report and literature review. Clin J Pain 2012; 28: 814-8.		Case report
24. Magis D, Gerardy PY, Remacle JM, et al. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. Headache 2011; 51: 1191-201.	Voor complicaties (n =15) <i>Zie ook Magis 2016</i>	
25. Fontaine D, Christophe Sol J, Raoul S, et al. Treatment of refractory chronic cluster headache by chronic occipital nerve stimulation. Cephalalgia 2011; 31: 1101-5.	Voor complicaties (n = 13)	
26. Magis D, Bruno MA, Fumal A, et al. Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study. BMC Neurol 2011; 11: 25.	Na beoordelen volledige tekst geëxcludeerd	FDG-PET-studie. <i>Zie wel Magis 2011, 2016.</i>
27. Mueller OM, Gaul C, Katsarava Z, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache - lessons learned from 18 months experience. Cent Eur Neurosurg 2011; 72: 84-9.	Na beoordelen volledige tekst geëxcludeerd	Dubbeling: n=10 ook geïnccludeerd in n=21 in Mueller, Hagel 2013

Bijlage 5 – Kenmerken geïncludeerde studies

a. Randomised Controlled Trial

Eerste auteur Publicatiejaar	Inclusie criteria	Follow-up	Interventie en vergelijkende behandeling	Aanvalsfrequentie	Responders	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Wilbrink ICON-studie 2019 ⁵⁴	Volwassenen (≥18 jaar) met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn	6 mnd 1 jaar	Hoge (100%) occipitale zenuwstimulatie (n = 65) Lage (30%) occipitale zenuwstimulatie (n = 65)	Aanvalsfrequentie bij 24 weken: na implantatie was het mediane verschil in de hoge stimulatiegroep -4,5 (-10,50; 1,25) ten opzichte van baseline; in de lage stimulatiegroep was het mediane verschil -5,5 (IQR -10,75; 0,0) ten opzichte van baseline. Er was geen verschil in afname van de aanvalsfrequentie tussen de groepen. Aanvalsfrequentie bij 48 weken: na implantatie was het mediane verschil in aanvalsfrequentie -5,13 (IQR -12,0; 0,19) in de gehele groep. Percentuele reductie in aanvalsfrequentie bij 24 weken Het mediane percentuele verschil in aanvalsfrequentie 24 weken na implantatie was -32,26% (IQR -75,76; 4,11) in de hoge stimulatiegroep en -45,83% (IQR -12,0; 0,0) in de lage stimulatiegroep t.o.v. baseline. Responders (daling in aantal aanvallen met minimaal 50%) bij 24 weken Het percentage responders was na 24 weken 43,1% [95%BI 31,8 tot 55,2] in de hoge stimulatiegroep en 46,8% [95%BI 38,6 tot 55,5] in de lage stimulatiegroep. Het gemiddeld verschil (MD) tussen de groepen was -3,8 [95% BI -17,55 tot 9,95].	De gemiddelde aanvalsintensiteit nam na 24 weken af met -1,7 [95%BI -2,23 tot -1,17] in de hoge stimulatiegroep ten opzichte van baseline. In de lage stimulatiegroep was de afname -2,15 [95%BI -2,87 tot -1,43]. De MD tussen de groepen was 0,45 [95%BI -0,43 tot 1,33].	<i>NB verschil in gegevens in fulltext en tabel. Hier gegevens uit betreffende tabel 4 opgenomen:</i> Tijdens de geblindeerde fase van de studie kwamen 31 ernstige operatie- of device gerelateerde complicaties (leidend tot heroperatie) voor bij 11 resp. 18 patiënten in de hoge resp. lage stimulatiegroep (totaal n=130 patiënten). Tijdens de open fase vonden er 29 ernstige operatie- of device gerelateerde complicaties plaats bij 28 patiënten in de gehele groep (n=128).	Het aan ZIN beschikbaar gestelde manuscript is nog in de conceptfase en geen compleet (publicabel) artikel, met nog onvolledigheden en o.a. ontbreken hoofdstuk met discussie.

⁵⁴ Gegevens in deze tabel zijn afkomstig uit een concept manuscript van de ICON studie, door ZIN ontvangen op 2 september 2019

b. Case series

Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Inclusie criteria Inclusieperiode	Follow-up	Interventie	Aanvalsfrequentie Responders ($\geq 50\%$ reductie in aanvalsfrequentie)	Aanvals- intensiteit	Complicaties/ bijwerkingen	Commentaar
Leone 2017 Singlecenter, Italië case-serie	Patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische cluster hoofdpijn, met dagelijks/bijna dagelijks aanvallen. N=35 opeenvolgende patiënten. NB bij eerste 5 patiënten werd ONS binnen 6 mnd gestopt vanwege 'poor results' werd overgegaan op hypothalamus stimulatie (DBS), deze 5 patiënten werden niet in de per protocol analyse opgenomen.	Gemiddelde follow-up was 6,1 jaar (range 1,6-10,7 jaar)	Occipitale neurostimulatie, bilateraal: n=21, eenzijdig: n=9 (oorspronkelijk 14; totaal n = 30 patiënten in de uiteindelijke analyse)	Gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF, per dag) daalde van 5,7 naar 2,4 (ITT analyse, n=35) % responders: 20/30 patiënten (67%) in de per protocol analyse, n=30 12 responders (40% van totaal in PP analyse) liet een stabiele verbetering zien (sporadische aanvallen < 3 per maand). 5/30 (17%) patiënten hadden 60-80% afname in aanvalsfrequentie. NB aanvankelijk waren er 25/30 responders, echter bij 5 van hen verdween het effect van ONS (bij 4 patiënten binnen een jaar, bij 1 patiënt na 4 jaar).	Niet gerapporteerd	32 bijwerkingen/complicaties werden gerapporteerd bij totaal 23 patiënten: Hardware-gerelateerd: Verschuiving elektrode bij 6 van 30 patiënten (20%); disfunctioneren van elektrode en disfunctioneren kabel bij 1 patiënt (3%); decubitus door kabel of elektrode bij 3 patiënten (10%). Bij alle 10 patiënten was heroperatie nodig. Leegraken van de batterij, waarvoor heroperatie, kwam voor bij 21 van de 30 patiënten (70%), bij 8 van hen (27%) moest de batterij twee maal vervangen worden. 9 patiënten ervoeren ondraaglijke tintelingen als gevolg van de ONS. Hiervoor werd de amplitude tijdelijk verlaagd, het bleek niet nodig ONS te staken.	De eerste 5 patiënten zijn in feite non-responders en indien zij in de analyse zouden zijn meegenomen, zou het vermelde percentage responders lager zijn: 15/35, dus 57% i.p.v. 67%, en 15 (43%) non-responders. In de analyse is echter uitgegaan van n=30, waarbij de auteurs aangeven dat n=10 non-responders (33%) waren. 5 van deze 10 patiënten waren in eerste instantie responder (reductie met minstens 50% van aantal hoofdpijnaanvallen per dag), echter het positieve effect van ONS verdween, bij 4 van hen binnen 12 maanden en bij 1 patiënt na 4 jaar.
Mueller, Hagel 2013 Singlecenter,	Patiënten met refractaire chronische cluster hoofdpijn	Gemiddelde follow-up niet genoemd; uit	Bilaterale occipitale neurostimulatie	Gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF, per dag) daalde van 5,6 op baseline naar 2,9 (bij 3	Op baseline was de gemiddelde NRS score 8,3	De auteurs vermelden als ernstige bijwerking / complicatie lokale infecties (totaal 4, bij 3 patiënten, 14%) waarvoor	Inclusie betrof opeenvolgende patiënten (zie ook Mueller, Diener 2013)

Duitsland Prospectieve case serie (doel studie was (ook) het identificeren van optimale stimulatie-locatie)	(n = 21 opeenvolgende patiënten) Inclusieperiode dec 2008 – dec 2011	tekst blijkt dat deel van patiënten < 6 maanden en een deel > 6 maanden gevolgd werden. Maximale follow-up was 39 maanden.	(n = 21) NB auteurs merken op dat ONS subcutane stimulatie van de regio van de n. occipitalis major betreft en niet zozeer stimulatie van de perifere zenuw	maanden) en naar 2,8 bij de laatste follow-up.	en deze daalde naar gemiddeld 5,7 na 3 maanden en naar 5,6 bij de laatste follow-up.	explantatie van de elektroden, deze konden na antibioticabehandeling opnieuw geplaatst worden. Eén patiënt werd niet opgenomen in deze studie omdat opnieuw implanteren onmogelijk was door terugkerende systemische infecties, mogelijk door huidproblemen bij ernstig acne. Bij 2 patiënten (9,5%) was heroperatie nodig vanwege electrodebreuk. 3 patiënten kregen CH aan de andere kant, zij het minder intens.	W.b. bijwerkingen / complicaties betreft deze studie waarschijnlijk (deels) dezelfde patiënten als Mueller, Diener 2013. Twee auteurs melden honoraria te hebben ontvangen van Medtronic en/of St. Jude Medical.
Mueller, Diener 2013 Singlecenter, Duitsland case serie	Patiënten met refractaire chronische clusterhoofdpijn (n = 24) Patiënten met chronische migraine (n = 3) Inclusieperiode dec 2008 – sept 2012	Gemiddelde follow-up was 20 maanden (range 5–47 maanden)	Bilaterale occipitale neurostimulatie (n = 27, van wie CCH n = 24)	Totale groep: Percentage responders was 89% (24/27) na 3 maanden. Bij de laatste follow-up waren 21 van 27 (78%) patiënten responder. CCH: Gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF, per dag) was op baseline 5 (range 1-14) en was bij de laatste FU gedaald tot 3 (range 0-8) aanvallen per dag.	CCH: op baseline was de gemiddelde NRS-score 8. Bij de laatste FU daalde deze tot gemiddeld 5 (range 0-9).	21 bijwerkingen/complicaties bij 14 patiënten werden geïdentificeerd, waardoor heroperatie in 13 gevallen noodzakelijk was. <i>Hardware-gerelateerde complicaties</i> (8 heroperaties): - pijn ter plaatse van pulsgenerator (n=2, 7%) resp. connector (n = 2, 7%), van deze 4 patiënten was bij 3 patiënten (11%) een heroperatie nodig. - breuk of slecht functioneren electrode waarvoor heroperatie (n = 3, 11%), - verschuiven van de elektrode (n = 1, 4%, geen heroperatie nodig) - batterijvervanging (nodig na 46 resp. 48 maanden) bij 2 patiënten (7%). <i>Niet-hardware gerelateerde complicaties</i> (5 heroperaties): - Infecties waarvoor explantatie: 4	Niet vermeld of het opeenvolgende patiënten betrof (zie ook Mueller, Hagel 2013); selectiebias niet uitgesloten. W.b. complicaties niet vermeld welke complicaties patiënten met CCH resp. CM betroffen. Waarschijnlijk overlap van (groot) deel van deze patiënten met die uit de studie van Mueller, Hagel 2013 (zie boven) en Mueller 2011. Drie auteurs/onderzoekers melden honoraria te hebben ontvangen van Medtronic

						patiënten (15%) - drukulcus t.p.v. pulsgenerator (waarvoor conservatieve behandeling): 1 patiënt <i>Stimulatie-gerelateerde complicaties:</i> - verergering hoofdpijnaanvallen bij 2 patiënten (7%) - verlies van effect bij 1 patiënt (4%) - Eén patiënt (4%) ondervond onbehandelbare misselijkheid die direct gerelateerd was aan de stimulatie.	en/of St. Jude Medical.
Miller 2018 Singlecenter, Verenigd Koninkrijk case serie	Patiënten met verschillende soorten medicamenteus onbehandelbare, primaire hoofdpijnen: chronische migraine; chronische clusterhoofdpijn (n=33); Hemicrania continua; SUNA; SUNCT ⁵⁵ ONS geïmplanteerd tussen feb 2007 en juni 2014	Gemiddelde follow-up van de gehele groep was 45,60 (SD 21,69) maanden; range 13 maanden tot 8 jaar	Bilaterale occipitale neurostimulatie (totaal cohort n = 100, van wie CCH n = 33)	Het responspercentage voor CCH was 54,5% (18/33).	Niet gerapporteerd	Bij de laatste follow-up was bij zes patiënten het ONS-systeem permanent verwijderd (6/100 (6%) in gehele groep, 4/33 (12%) van de CCH patiënten). Bij 5 patiënten werd geëxplanteerd wegens gebrek aan werkzaamheid (3 patiënten met CCH, verwijdering na respectievelijk 2 jaar, 14 maanden en bijna 5 jaar; 2 patiënten met CM, verwijdering na 2 jaar respectievelijk 11 maanden), en bij 1 patiënt vanwege hardnekkige pijn in nek en borst t.p.v. de elektrodes (patiënt met CCH, verwijdering na 20 maanden). Overige bijwerkingen of complicaties niet vermeld.	Of studie w.b. clusterhoofdpijn (exact) dezelfde populatie betreft als Miller 2016 is niet duidelijk; uit verschil in co-existente hoofdpijnen en iets langere inclusieperiode en follow-up is op te maken dat in beide studies (deels) ook verschillende patiënten zijn geïncludeerd. Auteurs geven aan geen financiële steun te hebben ontvangen voor onderzoek, auteurschap en/of publicatie van dit artikel. Mogelijke belangenverstrengeling: alle onderzoekers ontvangen betalingen van fabrikanten Medtronic en St. Jude Medical.

⁵⁵ Short lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Autonomic features; Short lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing.

Miller 2017 Singlecenter, Verenigd Koninkrijk case serie	Patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn ONS geïmplantéerd tussen okt 2007 en juni 2014	Gemiddelde follow-up van gehele groep was 39,17 (range 2–81) maanden	Bilaterale occipitale neurostimulatie (n = 51, van wie n = 32 alleen CCH, en n = 19 naast CCH een andere vorm van chronische hoofdpijn (chronische migraine en/of SUNCT/SUNA)	Bij de laatste follow-up was het percentage responders in het totale cohort (27/51) 52,9% Gemiddelde aanvalsfrequentie was bij de 32 patiënten met alleen CCH op baseline 3,88 (SD 1,69) en bij follow-up gedaald naar 1,91 (SD 2,10). Het percentage responders was bij deze CCH patiënten 53,1% (17/32).	Gemiddelde aanvals-intensiteit was bij de CCH patiënten (n = 32) op baseline 8,22 (SD 1,73) en bij follow-up gedaald naar 6,64 (SD 3,20).	Er werden 81 bijwerkingen / complicaties geregistreerd bij in totaal 35 patiënten. Deze werden onderverdeeld in hardware-gerelateerd, biologisch (fysiek) en stimulatie-gerelateerd. <i>Hardware-gerelateerd</i> (38 keer), waarvoor operatie nodig: - 'verwachte' batterijvervanging: 19 patiënten (37%) - onverwacht voortijdig (binnen één jaar) defect van de batterij: 6 patiënten (12%), - verschuiving electrode (1 patiënt, 2%), - erosie electrode (2 patiënten, 4%), - revisie ONS systeem (6 patiënten, 12%, namelijk 2x vervanging door oplaadbaar systeem, 2x revisie elektroden, 2x revisie pulsgenerator vanwege pijn), - noodzaak tot verwijderen ONS-systeem (4 patiënten, 8%): bij 3 patiënten (6%) vanwege ontbreken van effect, bij 1 patiënt (2%) vanwege onbehandelbare pijn in nek ter plaatse van de electrode. <i>Fysieke bijwerkingen/complicaties</i> (26x): Wondcomplicaties die geen operatie behoeften: 4 (8%); pijn t.p.v. wond of implantaat: 12 (24%, waarbij in 2 gevallen (4%) operatie nodig); stijve nek: 8 (16%) allergie operatiemateriaal 2 (4%) <i>Stimulatie-gerelateerd</i> (17 keer, 33%): Ongewenste veranderingen in stimulatie	Of studie w.b. CCH dezelfde populatie betreft als Miller 2018 is niet duidelijk; uit de verschillen in co-existente hoofdpijnen en kortere inclusieperiode / follow-up is op te maken dat in beide studies (deels) verschillende patiënten zijn geïnccludeerd. Mogelijk betreft explantatie dezelfde 4 patiënten. Auteurs geven aan dat deze studie werd ondersteund door een onderzoeksbeurs van Medtronic en dat financierders geen rol hadden in opzet en uitvoering van het onderzoek, verzamelen, beheer, analyse, interpretatie van gegevens en bij opstellen, beoordelen en goedkeuren van manuscript. Auteurs melden conflicterende belangen met betrekking tot Medtronic en St Jude Medical.
--	--	--	---	--	---	---	--

Fontaine 2011 Multicenter, Frankrijk case serie	Refractaire chronische clusterhoofdpijn obv ICHD-II criteria, met minimaal 1 aanval per dag. Operatie vond plaats tussen maart 2008 en juli 2010	Gemiddelde follow-up was 14,6 maanden (range 3-34 maanden), FU op t=1 jaar bij 8 van 13 patiënten	Bilaterale continue occipitale neurostimulatie (n = 13)	Gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF, per week) van 30,8 op baseline naar 9,8 bij t=12 maanden (n=8). Gemiddeld daalde de MAF met 68%. Bij FU na 1 jaar (n=7) was bij 2 patiënten seizoensgebonden (episodische) CH ontstaan, één van hen bleek refractair te zijn geworden voor ONS. Non-responders (<50% verbetering): n=3 Responders: n=10; van wie 6 'excellent responders' (90-100% verbetering)	Gemiddelde intensiteit (NRS) van 9,0 op baseline naar 4,6 bij 12 maanden. Gemiddeld daalde de aanvalsintensiteit met 49%.	Bij 1 patiënt (8%) werd zes maanden na implantatie het ONS systeem verwijderd en niet vervangen, vanwege infectie van het implantatiemateriaal en uitblijven van effect. Bij 1 patiënt (8%) was heroperatie nodig vanwege een wondprobleem (zonder infectie) 1 patiënt (8%) ervoer de tintelingen als hinderlijk	Auteurs noemen expliciet een t = 12 maanden, echter van groot deel (5 patiënten, 40%) geen uitkomsten bekend op t=12 maanden (hoge loss-to-follow up). Reden van uitval niet vermeld. NB mogelijk overlap met Fontaine 2016, maar gezien verschil in bijwerking m.b.t. tintelingen waarschijnlijk (deels) ook andere patiënten geïncludeerd.
Fontaine 2017 Multicenter, Frankrijk case serie	Refractaire chronische clusterhoofdpijn obv ICHD-II criteria, > 3 jaar; dagelijkse aanvallen. Inclusieperiode niet vermeld	Follow-up 12 maanden na implantatie	Bilaterale continue occipitale neurostimulatie (n = 67, van wie 9 binnen korte tijd lost to follow-up)	Gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF, per week) daalde tussen baseline en 3 maanden (n=52) van 21,3 (SD 17,0) naar 9,3 (12,8). Bij 12 maanden (n=44) was de gemiddelde aanvalsfrequentie 10,7 (SD 13,8) Percentage responders (reductie aanvalsfrequentie met >50%) was bij t=12 maanden 59% (26 van 44 patiënten, nb zie commentaar)	Intensiteit (VAS) t0 (n=35): gem. 7,7 (SD 1,9); t3 (n=35), gem 5,7 (SD 2,7); t12 (n=28): gem. 7,5 (SD 2,4). Headache Impact test (HIT)-6: t0: 69,2 (SD 5,0); t3: 55,2 (SD 11,2); t12: 61,4	Bij 2 patiënten (2 van 52, 4%) werd het ONS-systeem verwijderd vanwege ontbreken van effect. Bij 19/58 (33%) trad minstens 1 chirurgische complicatie op, bij 15 van hen (26%) was heroperatie nodig. Het betrof: Infectie hardware bij 1 patiënt (1,7%) wondprobleem (1 patiënt, 1,7%); verschuiving electrode bij 2 patiënten (3,4%), discomfort door hardware (2 patiënten, 3,4%), disfunctioneren hardware/stimulatie bij 9 patiënten (16%) Voortijdig leegraken batterij waarvoor batterijvervanging nodig was bij 8	Van aanvankelijk 67 patiënten waren 9 lost to follow up (13%), van de overgebleven 58 patiënten waren na 1 jaar 'safety data' bekend, echter van slechts 44 patiënten was na 1 jaar de MAF bekend (van 47 de PGIC, van 50 patiënten het medicatiegebruik), m.a.w. van 17-23 (25%-34%) ontbraken effectgegevens. De auteurs geven geen reden op voor deze loss to follow up / ontbrekende relevante data.

				NB auteurs noemen ook responders wanneer er reductie van >30% is.	(SD 11.0).	patiënten (14%) Tintelingen door ONS geïnduceerd, werden goed verdragen.	
Magis 2011 en 2016 Single center, België case serie	Refractaire chronische clusterhoofdpijn > 2 jaar. Publicatie 2011 n=15, nb bij 1 patiënt werd i.v.m. direct postoperatieve infectie het ONS-systeem verwijderd, waarna n=14 in verdere analyse. Publicatie 2016: n=10	2011: gemiddelde FU 37 mnd (range 11-64) 2016: gem. FU 71 mnd (range 54-103), exacte meet-momenten niet vermeld	Unilaterale occipitale neurostimulatie Aan/uit zetten en voltage instellen door patiënt zelf	<i>Publicatie 2011:</i> Gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF, per dag) op baseline 2,5 (SEM 1,0); bij laatste meting: 0,12 (SEM 0,16). Gem. % change in aanvalsfrequentie: 94.6%. <i>Publicatie 2016:</i> Gemiddelde reductie in MAF vergeleken met baseline: 70.8%. Responders (gedefinieerd als >50% vermindering aanvalsfrequentie): 90%. NB dit betreft 90% van 10 patiënten; als wordt uitgegaan van 9 van de oorspronkelijke 15 patiënten is dit 60% (bij 5 van 15 was ONS immers definitief geëxplanteerd, zie kolom 'complicaties/bijwerkingen').	Aanvals-intensiteit: T=0: 3,60 (SEM 0,48). Laatste FU: 3,0 (SEM 0) (% verandering intensiteit resterende aanvallen: +2,3)	Bij 6 (van 15, 40%) patiënten werd ONS-systeem verwijderd: bij 4 (27%) vanwege infectie van het geïmplanteerde materiaal (1 van hen kreeg later nieuwe ONS), bij 2 (13%) vanwege ondraaglijke tintelingen, explantatie gebeurde bij 4 resp. 35 mnd). Bij 2 patiënten (van 14, 14%) heroperatie i.v.m. verschuiving van de electrode Bij 10 (van 14) patiënten raakte batterij vroeg of laat leeg waarvoor operatieve vervanging; bij 4 (van 14, 29%) kwam dit minstens 2 keer voor; 1 patiënt wilde geen nieuwe operatie en zette systeem uit (geen explantatie). Bij 5 patiënten (van 14, 36%) ontstonden hoofdpijnaanvallen aan de andere kant, deze waren tijdelijk en werden bij de laatste FU deze niet meer gerapporteerd.	2011: Van de 14 patiënten zijn er 9 langdurig pijnvrij, met profylaxe, en 1 is pijnvrij zonder profylaxe. 2016: CH aanvallen kwamen terug bij alle patiënten die bij vorige FU langdurig pijnvrij waren. Bij 40% werd CH episodisch en bij 60% chronisch. Patiënttevredenheid (n=10 patiënten met ONS): in 2011 gaven 9 patiënten (90%) aan de behandeling aan anderen aan te raden; in 2016 waren 6 patiënten (60%) tevreden, 4 patiënten (40%) waren niet tevreden.

c. Overzicht bijwerkingen / complicaties

RCT: VT studie, concept manuscript, sept 2019; Case series: Leone 2017, Mueller 2013, Miller 2017, Fontaine 2016, Magis 2011 en 2016

- VT studie: omdat alle patiënten ONS kregen, zijn de gegevens over bijwerkingen/complicaties uit beide groepen hier meegenomen.⁵⁶
- Gegevens mbt complicaties uit publicaties Mueller Hagel 2013 en Mueller Deiner 2013 hier samengevoegd vanwege waarschijnlijkheid van overlap. Voor het aantal patiënten uitgegaan van de publicatie van Mueller en Deiner, aangezien de bijwerkingen/complicaties hier het meest compleet zijn weergegeven en hierin de complicaties uit publicatie van Mueller en Hagel ook genoemd worden.
- Gegevens mbt complicaties uit publicaties Miller 2017 en 2018 hier samengevoegd, want waarschijnlijk veel (maar niet volledige) overlap van patiënten wat betreft complicaties. Voor totaal aantal patiënten uitgegaan van de publicatie uit 2017 omdat hierin de bijwerkingen/complicaties het meest compleet zijn weergegeven en omdat de complicaties uit de publicatie uit 2018 ook in deze studie uit 2017 genoemd worden.
- Gegevens mbt complicaties uit publicaties van Fontaine 2011 en 2016 hier samengevoegd, aangezien de in 2011 genoemde complicaties gelijkenis vertonen met de in de studie uit 2016 gerapporteerde complicaties. Voor het aantal patiënten (i.v.m. berekenen percentages) uitgegaan van Fontaine 2016.

Complicaties waarvoor operatie nodig was:

Bijwerking/complicatie (aantal patiënten)	ICON 2019 events (aantal patiënten)	Leone 2017	Mueller 2013	Miller 2017	Fontaine 2016	Magis 2011 en 2016	Totaal patiënten (%) case series en ICON studie:	Totaal patiënten (%) alleen case series
	N=130	N=30	N=27	N=51	N=58	N=15	311	181
Verschuiving electrode	9 (8)	6		1	2	2	20 (6,4%)	11 (6,1%)
Erosie elektrode door de huid				2			2 (0,6%)	2 (1,1%)
Disfunctioneren onderdeel of onderdelen van ONS-systeem (incl. elektrodebreuk) waarvoor	26 (24)	1	3	2	9		41 (13,2%)	14 (7,7%)

⁵⁶ NB Bij het specificeren van het aantal bijwerkingen/complicaties is gebruik gemaakt van tabel 4 uit het op 2-9-2019 ontvangen concept manuscript van deze studie. In deze tabel staat bij de geblindeerde fase, boven alle kolommen 'no. of events', waarbij we ervanuit gaan dat in de 3e en 5e kolom 'no. of patients with event (%)' had moeten staan, zoals in de laatste kolom. De gegevens over 'aantal patiënten' hebben wij in de hier weergegeven tabel overgenomen. Zie pag 29 van het manuscript. Voor ons standpunt hebben we de aantallen uit de geblindeerde fase en die uit de open fase bij elkaar opgeteld. Het is niet uitgesloten dat mogelijk dezelfde patiënten eenzelfde bijwerking kregen in zowel de geblindeerde als open fase, maar dit is niet te achterhalen, en aangezien beide fases de nodige tijd bestrijken, is het aannemelijk dat er geen of nauwelijks dubbeling zal zijn.

revisie/relocatie/vervanging								
Infectie geïmplanteerde materiaal waarvoor operatie (zonder dat het gehele systeem verwijderd hoeft)			4		1		5 (1,6%)	5 (2,8%)
Pijn of discomfort (inclusief drukplek / decubitus) door materiaal waarvoor revisie-operatie (geen explantatie)		3	3	2	2		10 (3,2%)	10 (5,5%)
Wondprobleem waarvoor ziekenhuisopname en/of operatie nodig	6 (6)			2	1		9 (2,9%)	3 (1,6%)
Explantatie ONS systeem vanwege ernstige bijwerkingen (ICON studie: pijn (en uitblijven effect): 4; uitblijven effect: 1. Case series: infectie: 4; pijn / discomfort: 1; ondraaglijke tintelingen: 2)	5 (5)			1		6	12 (3,9%)	7 (3,9%)
Overlijden, levensgevaar of blijvende invaliditeit	0						0 (0%)	0 (0%)

Complicaties of bijwerkingen waarvoor *geen* operatie nodig was / die conservatief behandeld konden worden (NB in geen van de studies werd vermeld of hiervoor wel of geen ziekenhuisopname noodzakelijk was)

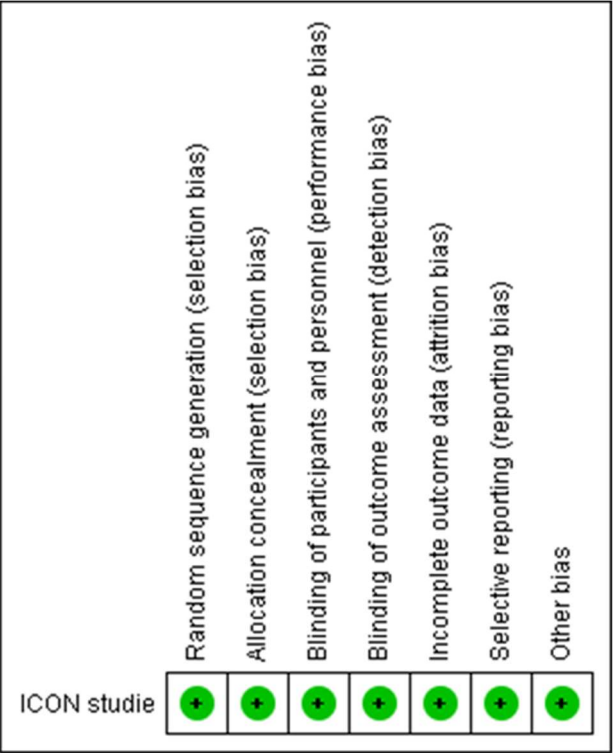
	ICON 2019	Leone 2017	Mueller 2013	Miller 2017	Fontaine 2016	Magis 2011 en 2016	Totaal aantal patiënten:
	N=130	N=30	N=27	N=51	N=58	N=15	311 (%)
Verschuiven elektrode, geen operatie nodig			1				1 (0,3%)
Wondcomplicaties	4			4			8 (2,6%)
Drukulcus tpv materiaal			1				1 (0,3%)
Pijn tpv wond of implantaat			1	10			11 (3,5%)
Stijve nek				8			8 (2,6%)
Allergie operatiemateriaal				2			2 (0,6%)
Stimulatie-gerelateerde onbehandelbare misselijkheid			1				1 (0,3%)
"niet-ernstige bijwerkingen" (niet nader gespecificeerd), gerelateerd aan het implantaat	87						87 (28%)

Bijlage 6 - Beoordeling risico op bias

Beoordeling RCT met de 'Cochrane Risk of Bias tool'

	ICON-trial
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja, gestratificeerde block design.
2. Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Ja, toewijzing vond plaats aan de hand van door een computer gegenereerde lijst.
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Ja, patiënten, onderzoekers en de behandelend neuroloog waren geblindeerd tijdens de trial. Het instellen van stimulatie werd gedaan door de neurochirurg, anesthesioloog of onderzoeksverpleegkundige; zij waren niet geblindeerd, en kregen de instructie niet te communiceren met de patiënt over de instellingen van het apparaat.
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Ja
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar? Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?	Ja
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Ja
7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?	Ja, na zes maanden zijn ITT analyses uitgevoerd (6 maanden) en per protocol analyses uitgevoerd.
8. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?	Ja
9. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Ja, de resultaten zijn gerapporteerd zoals in het studieprotocol staat.
10. Is ongewenste invloed van sponsors voldoende uitgesloten?	Ja, de studie is gefinancierd door Medtronic met een onbeperkte subsidie waarvan het salaris van de coördinerende klinisch onderzoeker is betaald. Medtronic heeft geen invloed gehad op het design van de studie, analyse of publicatie van de data.

De methodologische kwaliteit van de RCT is beoordeeld aan de hand van de “Cochrane Risk of Bias tool”. De randomisatieprocedure wordt goed beschreven⁵⁷. Patiënten die op basis van de inclusiecriteria in aanmerking kwamen voor de studie werden gerandomiseerd met gebruikmaking van een gestratificeerde block design. Toewijzing vond plaats aan de hand van door een computer gegenereerde lijst. Patiënten, onderzoekers en de behandelend neuroloog waren geblindeerd tijdens de trial. Het instellen van stimulatie werd gedaan door de neurochirurg, anesthesioloog of onderzoeksverpleegkundige; zij waren niet geblindeerd, en kregen de instructie niet te communiceren met de patiënt over de instellingen van het apparaat. Op basis van de poweranalyse waren 60 patiënten per arm vereist. Rekening houdend met een uitval van 20% werd de totale groepsgrootte vastgesteld op 144 patiënten (72 per arm). De inclusie van patiënten is voortijdig gestopt bij n = 130 geïmplanteerde patiënten, omdat de drop-out rate substantieel lager was dan waar oorspronkelijk rekening mee werd gehouden. De groepen waren bij aanvang van de studie vergelijkbaar. In geval van missende waarden is de laatst geobserveerde waarde ingevuld (last observation carried forward). Na zes maanden zijn ITT analyses uitgevoerd (6 maanden) en per protocol analyses uitgevoerd. De resultaten zijn gerapporteerd zoals in het studieprotocol staat. Medtronic (leverancier van het device) heeft geen invloed gehad op het design van de studie, analyse of publicatie van de data. Gedurende de eerste fase van de studie is de blinding goed bewaard gebleven. Aan het einde van de dubbelblinde behandelingsperiode van 24 weken had 61% van de patiënten en 59% van de neurologen de behandelintensiteit correct geraden (30% danwel 100% ONS). De studie is gefinancierd door Medtronic met een onbeperkte subsidie waarvan het salaris van de coördinerende klinisch onderzoeker is betaald. Verder betaalde Medtronic het occipitale zenuwstimulatie device voor patiënten binnen de studie als deze niet door hun verzekering werd vergoed.



⁵⁷ De randomisatie vond plaats aan het einde van de baseline periode en voor het plaatsen van het implantaat.

Case series beoordeeld met 'the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tool':

Antwoordopties: ja/nee/niet duidelijk/niet van toepassing	Leone 2017	Mueller, Hagel 2013	Mueller, Diener 2013	Miller 2018	Miller 2017	Fontaine 2011	Fontaine 2016	Magis 2011	Magis 2016
	CCH N = 35	CCH N = 21	CCH n = 24, migraine n = 3	Verschillende vormen van hoofdpijn, n = 100, van wie CCH: n= 33	CCH N = 32	CCH N=13	CCH n =67, n=58 in analyse	N=15, van wie n=14 in analyse. Zie ook Magis 2016	N=10, betreft dezelfde patiënten uit cohort van Magis 2011, met langere FU
1. Waren er duidelijke criteria voor inclusie in de 'case series'?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
2. Werd van alle deelnemers die in de 'case series' waren geïnccludeerd de conditie op een gestandaardiseerde, betrouwbare wijze gemeten?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
3. Werden voor het bepalen van de conditie van alle deelnemers die in de 'case series' waren geïnccludeerd valide werkwijzen gebruikt?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
4. Kenden de 'case series' opeenvolgende inclusie van deelnemers?	Ja	Ja	Niet vermeld	Niet vermeld	Niet vermeld	Niet vermeld	Niet vermeld	Niet vermeld	Nee ⁵⁸
5. Kenden de 'case series' volledige inclusie van deelnemers?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niet vermeld	Niet duidelijk ⁵⁹	Niet duidelijk	Nee
6. Werden demografische gegevens van de deelnemers aan het onderzoek duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

⁵⁸ Het betrof een selectie van patiënten uit de eerdere studie, namelijk alle patiënten bij wie het ONS systeem bij follow-up nog geïmplant werd was.

⁵⁹ NB er was hoge uitval bij begin van de studie (9/67) en er waren ontbrekende data, waarvoor auteurs geen verklaring gaven.

Antwoordopties: ja/nee/niet duidelijk/niet van toepassing	Leone 2017	Mueller, Hagel 2013	Mueller, Diener 2013	Miller 2018	Miller 2017	Fontaine 2011	Fontaine 2016	Magis 2011	Magis 2016
7. Werd de klinische informatie van de deelnemers duidelijk weergegeven?	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee
8. Werden de uitkomsten of de follow-up-resultaten van de gevallen (deelnemers) duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja (echter, bij gemiddelden geen SD aangegeven)	Ja
9. Werd de demografische informatie van de gegevens leverende instelling(en) / kliniek(en) duidelijk weergegeven?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
10. Was het gebruikte type statistische analyse geëigend?	Onduidelijk 60	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Opmerkingen	Auteurs verklaren geen conflicterende belangen te hebben	Auteurs hebben conflicterende belangen gemeld	Auteurs hebben conflicterende belangen gemeld	Auteurs hebben conflicterende belangen gemeld	Auteurs hebben conflicterende belangen gemeld.	Geen 'declaration of interest' in publicatie opgenomen	Auteurs hebben conflicterende belangen gemeld	Auteurs geven aan geen conflicterende belangen te hebben	Eerste en derde auteur zijn lid van adviesraad van fabrikant

⁶⁰ In tabel staat mediaan en gemiddelde door elkaar. Er is een t-test gebruikt. Niet duidelijk of data normaal verdeeld waren.

Bijlage 7 – Reacties van betrokken partijen op conceptstandpunt

Reacties op consultatie *Conceptstandpunt Occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn*.

Oktober-november 2019

Zie ook *paragraaf 8.1.2 in standpunt*

Reacties ontvangen van:

1. Hoofdpijnnet
2. Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
3. Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN)
4. Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)
5. Vereniging voor Neuromodulatie Nederland (VvNN)
6. Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

1. Reactie Hoofdpijnnet

Van: Richard Posthuma

Verzonden: dinsdag 5 november 2019

Onderwerp: RE: Consultatie conceptstandpunt Occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn

Beste mevrouw De Vaan, beste Heleen,

Hierbij zenden wij de u de gevraagde input vanuit Hoofdpijnnet. Als Hoofdpijnnet stemmen we volmondig met de conclusie uit het rapport; "ONS moet zeker vergoed gaan worden bij een selecte groep patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische cluster hoofdpijn".

Dat moet wat ons betreft ook niet meer ter discussie komen te staan. Deze vorm van hoofdpijn heet in de intermitterende vorm immers al "zelfmoordhoofdpijn" dus laat staan in de chronische vorm.

In de bijlage vindt u onze antwoorden op de verschillende vragen in het blauw.

Hoofdpijnnet / Migrainefonds

Met vriendelijk groeten / Kind Regards,

Richard Posthuma

Bestuurslid

Info: www.allesoverhoofdpijn.nl



Hoofdpijnnet



Aan: Zorginstituut Nederland / Heleen de Vaan

Van: Hoofdpijnnet / Willem Oerlemans en Richard Posthuma

Betreft: Reactie Consultatie conceptstandpunt Occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn

Kenmerk: 2019049983

Datum: 5 November 2019

Beste mevrouw De Vaan, beste Heleen,

Hierbij zenden wij de u de gevraagde input vanuit Hoofdpijnnet. Als Hoofdpijnnet stemmen we volmondig met de conclusie uit het rapport; "ONS moet zeker vergoed gaan worden bij een selecte groep patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische cluster hoofdpijn".

Dat moet wat ons betreft ook niet meer ter discussie komen te staan. Deze vorm van hoofdpijn heet in de intermitterende vorm immers al "zelfmoordhoofdpijn" dus laat staan in de chronische vorm.

Onderstaand vindt u onze antwoorden op de verschillende vragen in het blauw.

Financiële paragraaf

1. Kunt u een schatting geven van het aantal patiënten dat per jaar in Nederland in aanmerking komt voor occipitale neurostimulatie conform het hier voorliggende conceptstandpunt?

Antwoord: Nee dat kunnen we niet echt aangeven, maar door u genoemde percentages, komen ons niet vreemd over. Wij denken dat de VNM daar een beter zicht op heeft.

2. Kunt u aangeven wat de kosten zijn voor de behandeling van occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn per patiënt per jaar?

Antwoord: Ook daarop kunnen we geen nauwkeurig antwoorden geven. Die cijfers zijn niet transparant en ik ken er ook geen bronnen van. Wel kan ik zeggen dat het LEED (dat niet in geld uit te drukken is) zeer groot is bij deze vreselijke en invaliderende aandoening.

Kosteneffectiviteitsanalyse

1. Welk percentage van de aanvallen wordt behandeld met aanvalsmedicatie (sumatriptan), bij patiënten zonder occipitale neurostimulatie?

Antwoord: Naar schatting ongeveer 70%.

2. Welk percentage van de aanvallen wordt behandeld met aanvalsmedicatie, bij patiënten met occipitale neurostimulatie.

Antwoord: Da's valt niet aan te geven. Wat er na behandeling aan aanvallen over is, is misschien wel 100% gewoon met sumatriptan te behandelen, of 100% met zuurstof. Ook dat komt voor dat er dus nog maar 0% sumatriptan wordt geconsumeerd.

3. De kosten van plaatsing van de occipitale neurostimulatie en de kosten van gebruikte aanvalsmedicatie verschillen tussen patiënten die wel en niet behandeld worden met occipitale neurostimulatie; zijn er daarnaast andere belangrijke kosten die tussen deze twee groepen patiënten.

Antwoord: Wij denken dat de (niet goedkope) zuurstof veel meer geconsumeerd moet worden en dat het niet alleen in de SEH en polibezoeken scheelt, maar ook in consultatie van andere disciplines zoals psychologen, huisartsen, psychiaters en revalidatieartsen om nog maar te zwijgen van de grote impact op de arbeid effectiviteit. Patiënten die in aanmerking moeten komen voor een stimulator zijn veelal 100% arbeidsongeschikt!

Daarbij worden er soms grote neurochirurgische ingrepen gedaan (Janetta procedures) bij deze patiënten.

2. Reactie Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)



Ereleden: prof dr J. Troost, M.A.M. Bomhof en prof dr P. Saxena.

Secretariaat: dr J.A. Carpay, Tergooi, Postbus 10016, 1201 DA Hilversum

KvK nr: 40347564

IBAN No: NL73FVLB0226280497

Per email

Aan H.H.C. de Vaan, arts beleid en advies [KNMG]

Medisch adviseur

Afdeling Zorg

ZIN

Cc Bestuur Ned Vereniging voor Neurologie

Hilversum, 5 nov 2019

Geachte mevrouw de Vaan,

Wij hebben het concept rapport met veel belangstelling bestudeerd en zijn verheugd dat de eerste resultaten van een hoog-innovatieve Nederlandse studie een belangrijke basis voor dit rapport hebben gevormd.

Allereerst willen we de ICON studie en de resultaten in de context van de neurologische praktijk plaatsen. Cluster hoofdpijn is met een prevalentie van 1:800 Nederlanders een betrekkelijk zeldzame aandoening, en dan geldt in nog hogere mate voor patiënten met de chronische vorm (ca 15% van het totaal). Anders dan de dichotome classificatie doet vermoeden is er bij cluster hoofdpijn sprake van een frequentiespectrum, met enerzijds clusterepisoden van enkele dagen tot weken en aan de andere kant van het spectrum het volledig ontbreken van clustering in episoden. Veel patiënten met de chronische vorm herkennen nog steeds het patroon van periodieke exacerbaties van aanvalsfrequentie (vaak in voor en najaar) en infrequente aanvallen in de tussenliggende periode, echter zonder dat de aanvallen volledig verdwijnen. Bij patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische cluster hoofdpijn ontbreekt dit dynamische patroon doorgaans en

daarmee lijkt deze patiëntengroep zich te onderscheiden van de gemiddelde patiënt met chronische clusterhoofdpijn. Deze klinische observatie wordt in de ICON studie gereproduceerd: gedurende de 3 maanden baselineregistratie is de aanvalsfrequentie geheel stabiel. Daarmee wordt een eventuele verstoring van invloed van 'regression to the mean' of 'positieve aandacht' als verklaring voor het ontbreken van een verschil tussen de interventies naar onze mening minder waarschijnlijk. De Nederlandse Hoofdpijn Vereniging is dan ook van mening dat de resultaten naar alle waarschijnlijkheid een biologisch effect van de interventies reflecteren, waarbij er geen verschil is tussen hoge en lage stimulatiesterkte. Op basis van deze resultaten is ons inziens het advies gerechtvaardigd om bij deze beperkte groep patiënten (5-15% van de chronische clusterhoofdpijn populatie) behandeling met de interventie met lage stimulatiesterkte te overwegen. Of een eventuele vervolgstudie (waarbij subthreshold stimulatie vergeleken wordt met sham interventie) het uiteindelijke antwoord kan leveren op de vraag of er in ICON niet toch sprake was van een 'placebo' effect is twijfelachtig: uiteindelijk is een direct vergelijking tussen stimulatie boven en onder de drempelwaarde niet mogelijk zonder dat er sprake is van deblinding.

We hebben geconstateerd dat de Nederlandse richtlijn voor diagnostiek en behandeling van clusterhoofdpijn helaas niet in het rapport opgenomen. Waarschijnlijk is dat veroorzaakt doordat deze richtlijn geen onderdeel is van de NVN richtlijn hoofdpijn maar opgenomen in de richtlijn 'chronische aangezichtspijn'. In de NVN richtlijn is volstaan met verwijzing naar de richtlijn 'chronische aangezichtspijn' (zie pagina 12 van de NVN richtlijn), waarin overigens al te lezen was dat ONS een mogelijk effectieve behandeling is.

In de rest van dit schrijven willen graag reageren op de vragen die door u en de wetenschappelijke adviesraad gesteld zijn.

A. Vragen van de wetenschappelijk adviesraad

1. Informatie over duur en types van eerder gebruikte profylactica in ICON:

Het relevante inclusiecriteria voor de ICON studie zegt hierover het volgende: 'Failed adequate trials of verapamil and lithium and one of the following: methysergide, topiramate or gabapentin'. Bij de beoordeling van dit inclusiecriteria werden volgens het studieprotocol de aanbevelingen uit de richtlijn hoofdpijn 2007 gehanteerd. Deze aanbevelingen zullen ook in de onderstaande toelichting gevolgd worden.

'Failed' betekent in dit verband dat patiënten het middel staakten vanwege onvoldoende effectiviteit na maximale dosisescalatie of vanwege hinderlijke bijwerkingen genoodzaakt waren het gebruik al bij een lagere dosering te beëindigen. Ook wanneer er sprake was van een absolute contra-indicatie voor een van de middelen werd dat als een treatment failure geïnterpreteerd.

‘Adequate’ heeft zowel betrekking op de gebruikte dosering als de duur van de behandeling. Voor verapamil wordt een maximale dosering van 720-960mg daags gehanteerd (mits normale AV-geleiding en geen relevante bradycardie op ECG), lithium wordt getitreerd op geleide van de dalspiegel ($\leq 1,2$ mmol/l). Methysergide wordt tot een dagdosering van 4mg voorgeschreven, maar was voor een deel van de patiënten i.v.m. staken van de productie niet meer beschikbaar. Een typische dagdosering topiramaat bedraagt 100-200mg, gabapentin wordt doorgaans geëscaleerd tot 2400-2700mg daags. Voor deze laatste 2 middelen geldt echter dat zulke hoge doseringen vaak niet verdragen worden. Wat betreft minimale behandelduur zij vermeldt dat hiervoor geen eenduidige definitie bestaat. In Nederland wordt veelal een duur van minimaal 4-6 weken gehanteerd, temeer omdat bekend is dat het effect vaak pas na 2 weken manifest wordt.

De inclusie van patiënten ten aanzien van dit criterium waren in het ICON onderzoek ter beoordeling aan de lokale onderzoeker. Daarbij werden de eerder gebruikte profylactica vastgelegd in het onderzoek dossier. Gegevens over de daadwerkelijk gebruikte dosering en duur van behandeling met elk preventief geneesmiddel zijn echter niet voorhanden.

In 2014 werd door de European Headache Federation een consensus definitie van medicamenteus onbehandelbare cluster hoofdpijn gepubliceerd (J Headache Pain 2014;15:79). Deze definitie stemt overeen met het in ICON gehanteerde inclusiecriterium, dosering en behandelduur worden ook daarin niet nader gespecificeerd.

2. De WAR vraagt om aanvullende argumenten waarom placebo-effect onwaarschijnlijk is:

Graag verwijzen we hiervoor naar de discussie van het concept manuscript (waarvan wij begrepen dat het in uw bezit is), waarin de vraag of het effect veroorzaakt wordt door de interventie, spontane remissie, placebo effect, of a combinatie uitgebreid aan de orde komt. Voor de goede orde willen wij erop wijzen dat ICON ontworpen was als een *dosis-gecontroleerde* in plaats van *placebo-gecontroleerde* trial. Daarbij was de hypothese dat dosis en effectiviteit volgens de gebruikelijke S-vormige curve gecorreleerd zouden zijn. De gevonden resultaten wijzen in dat licht gezien eerder op supra-optimale stimulatie (plafondeffect) dan op suboptimale stimulatie (drempel effect).

3. De WAR stelde vragen over de invloed van behandeling op het functioneren, op de kwaliteit van leven van patiënten, Patient Reported Outcomes Measures en over (afname) medicijngebruik: zie 2

De voor de effectiviteit belangrijke PROM was de patiënttevredenheid, uitgedrukt in de mate waarin patiënten de behandeling aan anderen zouden aanbevelen. De tevredenheid was in beide groepen aan het eind van de dubbelblinde periode hoog maar niet verschillend.

De invloed van behandeling gemeten naar score op SF-36 is beschreven in de resultaten sectie van het manuscript. Net al de bij de primaire uitkomstmaat was er aan het eind van de dubbelblinde periode een significant verschil ten opzichte van baseline in beide groepen.

In de bijlage 'kosteneffectiviteit' (wij menen dat deze reeds in uw bezit is) zijn de issues met de registratie van het gebruik van acute medicatie beschreven. Helaas bleken deze gegevens zeer onvolledig vastgelegd door patiënten en daarmee niet bruikbaar voor analyse. Voor nadere details en analyses verwijzen we naar genoemde bijlage.

4. In de tweede – open - fase van de ICON studie mochten patiënten aangeven welke stimulatiehoogte de voorkeur had. De WAR zou graag meer informatie hierover hebben:

Uit het protocol en patiëntinformatie is op te maken dat patiënten gedurende de duur van de *gehele* studie geblindeerd waren voor de hoogte van de stimulatiesterkte. Zij konden dan ook niet na 6 maanden kiezen welke stimulatiehoogte de voorkeur had maar werd dit bepaald door een niet-geblindeerde onderzoeksmedewerker.

B. Aanvullende vragen in uw e-mail dd 18 oktober j.l.

Financiële paragraaf

1. Kunt u een schatting geven van het aantal patiënten dat per jaar in Nederland in aanmerking komt voor occipitale neurostimulatie conform het hier voorliggende conceptstandpunt? Zo ja, kunt u aangeven op basis van welke bron(nen) u tot deze schatting komt?

Er zijn geen exacte cijfers bekend van de jaarlijkse aanwas van patiënten met chronische medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn. Gebaseerd op de meta-analyse van Fischera¹ et al (Cephalalgia 2008;28:614-618) bedraagt de 1-jaarsprevalentie van cluster hoofdpijn 53 per 100.000 inwoners, waarvan 14,3% chronische clusterhoofdpijn. Op de Nederlandse bevolking van 17 miljoen inwoners resulteert dat jaarlijks in 1261 patiënten met chronische clusterhoofdpijn. De incidentie is volgens dezelfde meta-analyse echter beduidend lager (2-10 per 100.000 inwoners), op basis van de meest conservatieve schatting gaat het dan om maximaal 238 nieuwe chronische clusterhoofdpijn patiënten per jaar (aangenomen dat de verhouding episodisch-chronisch ook in dat geval 6:1 is). Er zijn geen betrouwbare gegevens welk deel van hen therapieresistent is, maar 5-15% is genoemd (Mueller et al, Cephalalgia 2013;33:1283-1291). Vertaald naar de Nederlandse situatie gaat het dan over 10-30 patiënten per jaar. Waarschijnlijk zal dit aantal na een aanvankelijk aanloopeffect echter lager zijn.

2. Kunt u aangeven wat de kosten zijn voor de behandeling van occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn per patiënt per jaar? Zo ja, wilt u aangeven – indien mogelijk – aan welke bron(nen) u dit heeft ontleend?

Hiervoor verwijzen wij naar de bijlage ‘kosteneffectiviteit’.

Kosteneffectiviteitsanalyse

1. *Welk percentage van de aanvallen wordt behandeld met aanvalsmedicatie (sumatriptan), bij patiënten zonder occipitale neurostimulatie? (bijvoorbeeld 50%, 90% of 100%)*

Hiervoor verwijzen wij naar de bijlage ‘kosteneffectiviteit’.

2. *Welk percentage van de aanvallen wordt behandeld met aanvalsmedicatie, bij patiënten met occipitale neurostimulatie? (bijvoorbeeld 50%, 90% of 100%)*

Hiervoor verwijzen wij naar de bijlage ‘kosteneffectiviteit’.

3. *De kosten van plaatsing van de occipitale neurostimulatie en de kosten van gebruikte aanvalsmedicatie verschillen tussen patiënten die wel en niet behandeld worden met occipitale neurostimulatie; zijn er daarnaast andere belangrijke kosten die tussen deze twee groepen patiënten verschillen (bijvoorbeeld mantelzorg, SEH bezoek, arbeidsproductiviteit of overige medicatie)?*

Hiervoor verwijzen wij naar de bijlage ‘kosteneffectiviteit’.

Met vriendelijke groeten,

Bestuur Nederlandse Hoofdpijnvereniging,

Namens deze,

W. Mulleners en J. Carpay

3. Reactie Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN)



Zorginstituut Nederland
(e-mail)

Referentie 19-068
Betreft Consultatie conceptstandpunt Occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn
Datum 05-11-2019

Geachte mevrouw De Vaan,

De sectie functionele neurochirurgie en het bestuur van de NVvN hebben kennis genomen van het conceptstandpunt Occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn en hebben geen inhoudelijke toevoegingen op het conceptstandpunt. Wij kunnen ons vinden in het overwegend positief oordeel van het effect van ONS op medicatie-resistente clusterhoofdpijn.

Wat wij wel graag onder de aandacht willen brengen is dat er geen CE-certificering is van de bedoelde implantaten (overigens niet gespecificeerd in het rapport) voor deze indicatie. Volgens de inspectie (IGJ) is het dan niet toegestaan om deze therapie toe te passen, tenzij dit plaatsvindt in onderzoeksverband dat door de fabrikant bij IGJ is aangemeld.

Dit is een probleem waarmee wij steeds vaker geconfronteerd worden en waar vooralsnog onduidelijkheid over bestaat in de wetgeving. Een positief conceptstandpunt waarin dit probleem bestaat maar niet wordt genoemd, maakt de situatie alleen maar onduidelijker.

Met vriendelijke groet,
namens de sectie functionele neurochirurgie en het bestuur van de NVvN.

Prof. dr. R.H.M.A. Bartels
Voorzitter

Bestuur NVvN
Prof. dr. R.H.M.A. Bartels, voorzitter
Prof. dr. C.M.F. Dirven, vice-voorzitter
Dr. C.L.A. Vleggeert-Lankamp, secretaris
Dr. P.W.A. Willems, penningmeester
Dr. H. Ardon, lid
M.B. Leguin, lid
Dr. M.P. ter Laak-Poort, lid

Secretariaat
Emmstraat 2A
4811 AG Breda
E-MAIL bestuur@nvvn.org
WEBSITE www.nvvn.org

4. Reactie Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)



Algemeen

1. Pagina 15:

“Voor zover ons bekend zijn er geen actuele Nederlandse richtlijnen over clusterhoofdpijn”

→ In de in september 2019 opgeleverde gereviseerde “[Praktische richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding gebaseerd op klinische diagnoses](#)”, is een hoofdstuk aan cluster hoofdpijn gewijd.

2. Pagina 21:

“Deze ICON-trial is een multicenter gerandomiseerde, dubbelblinde, parallel-groep twee-fasen studie naar het effect van 100% occipitale zenuwstimulatie (hoge stimulatie) versus 30% occipitale zenuwstimulatie (lage stimulatie; sham)”

→ De laatste inzichten laten ook resultaten zien bij lagere stimulatie (< 30%)

3. Pagina 26:

“Voor zover in de studies gerapporteerd, bleek dat de batterij moest worden vervangen bij in ieder geval 83 patiënten (van het totaal van 311 patiënten in alle studies, 27%).”

→ Het vervangen van een batterij wordt onterecht als bijwerking / complicatie benoemd maar is feitelijk onlosmakelijk verbonden aan de behandeling.

4. Pagina 31:

“Voor zover bekend zijn er geen actuele Nederlandse richtlijnen over clusterhoofdpijn”.

→ Zie 1 (pagina 15)

5. Pagina 35:

“Beperkt aantal gecertificeerde centra: gelet op de complexiteit van de behandeling die specifieke expertise van behandelaren vergt, is het wenselijk dat de behandeling in een bij voorkeur beperkt aantal gecertificeerde centra wordt uitgevoerd, waarbij getoetst wordt aan door de relevante beroepsgroep(en) opgestelde kwaliteitscriteria voor behandelcentra.”

→ Gezien complexiteit en lage incidentie zouden er niet meer dan 5 centra noodzakelijk zijn.

Financiële paragraaf

1. Kunt u een schatting geven van het aantal patiënten dat per jaar in Nederland in aanmerking komt voor occipitale neurostimulatie conform het hier voorliggende conceptstandpunt? Zo ja, kunt u aangeven op basis van welke bron(nen) u tot deze schatting komt?

→ De incidentie van clusterhoofdpijn in Nederland is jaarlijks 6.000 patiënten ([J.S. Koopman et al.; Pain. 2009 Dec 15;147\(1-3\):122-7](#)). Hiervan heeft 10% een chronische clusterhoofdpijn en naar schatting heeft 10% van deze specifieke groep een medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn. Dan hebben we het dus globaal over 60 patiënten per jaar die kandidaat zouden zijn voor neuromodulatie.

2. Kunt u aangeven wat de kosten zijn voor de behandeling van occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn per patiënt per jaar? Zo ja, wilt u aangeven – indien mogelijk – aan welke bron(nen) u dit heeft ontleend?

→ Nee maar de kosten voor neuromodulatie zelf zijn af te leiden uit de kostenstudies die gedaan zijn voor neuromodulatie bij andere indicaties; deze zijn bekend bij het Zorginstituut



Kosteneffectiviteitsanalyse

1. Welk percentage van de aanvallen wordt behandeld met aanvalsmedicatie (sumatriptan), bij patiënten zonder occipitale neurostimulatie? (bijvoorbeeld 50%, 90% of 100%)
→ 90-100% van de aanvallen
2. Welk percentage van de aanvallen wordt behandeld met aanvalsmedicatie, bij patiënten met occipitale neurostimulatie? (bijvoorbeeld 50%, 90% of 100%)
→ Afhankelijk van het effect van de neurostimulator is er een daling van de aanvalsfrequentie, maar ook een daling van de ernst van de aanvallen, lager dan 50% o.b.v. schatting. Hierbij dient rekening te worden gehouden met het feit dat dit de kleine groep is die medicamenteus al onhandelbaar is gebleken.
3. De kosten van plaatsing van de occipitale neurostimulatie en de kosten van gebruikte aanvalsmedicatie verschillen tussen patiënten die wel en niet behandeld worden met occipitale neurostimulatie; zijn er daarnaast andere belangrijke kosten die tussen deze twee groepen patiënten verschillen (bijvoorbeeld mantelzorg, SEH-bezoek, arbeidsproductiviteit of overige medicatie)?
→ Patiënten waarbij de neurostimulator werkt kunnen weer participeren in de maatschappij en zullen aanzienlijk minder kosten genereren. Zowel de directe als indirecte kosten zullen afnemen waarbij onderscheid gemaakt kan worden in een groep patiënten die stabiel is ingesteld op medicatie voor aanvallen van cluster hoofdpijn en een groep die stabiel is ingesteld met een neurostimulator. Deze groepen zullen een stabiel kostenpatroon vertonen waarbij een kosteneffectiviteitsanalyse over de jaren tussen beide groepen interessant is aangezien we bij neuromodulatie praten over eenmalige kosten (en later eventueel een batterijvervanging) en bij groep 1 praten we over continue kosten i.v.m. continu, effectief medicatie verbruik. De derde groep met chronische clusterhoofdpijn en daarbij vaak hoog medicatie gebruik moet apart geëvalueerd worden.

Consultatie (par. 7.3 Reactie Wetenschappelijke Adviesraad (WAR))

1. Over de inclusie van patiënten stelde de WAR de vraag over het 'medicamenteus uitbehandeld' zijn: Wanneer zijn medicamenten gedurende voldoende lange tijd uitgeprobeerd en hoe was dit in de onderzochte patiëntengroepen? In de ontvangen data ontbreekt informatie over hoe lang patiënten de verschillende medicamenteuze profylactische behandelingen hadden uitgeprobeerd alvorens in aanmerking te komen voor ONS.
→ Conform Goadsby et al, 2006 en vigerende nationale en internationale behandelrichtlijnen, wordt voor falen van preventieve medicatie bij hoofdpijnsyndromen als uitgangspunt genomen: onvoldoende verbetering na behandeling in een adequate (maximale) dosering gedurende minimaal 2-3 maanden, of het optreden van persisterende te belastende bijwerkingen. Voor de twee belangrijkste middelen, verapamil en lithium, wordt de dosering maximaal getitreerd tot doseringen waarvan bekend is dat het risico op ernstige bijwerkingen te hoog wordt. Bij verapamil geschiedt dit onder ECG monitoring bij elke stap vanwege het risico op hartstilstand. Bij lithium worden hiervoor algemeen aanvaarde plasma spiegels gebruikt (0.8-1.2 mu/ml) om te voorkomen dat er een niet-zelden dodelijke lithium intoxicatie ontstaat. Deze spiegels geven ook de algemeen aanvaarde ondergrens voor effectiviteit aan. In de neurologische praktijk wordt preventieve medicatie bij chronische cluster hoofdpijn eigenlijk altijd aanmerkelijk langer doorgegeven alvorens besloten wordt dat het middel onvoldoende werkt. Dit wordt mede ingegeven door het besef dat er weinig andere werkzame middelen zijn voor deze groep patiënten. Patiënten willen meestal zelf ook nog langer doorgaan uit angst dat als ze stoppen de klachten verder verergeren. De praktijk is dan ook dat patiënten met medicamenteus onbehandelbare



chronische cluster hoofdpijn diverse profylactica gedurende vele jaren gebruiken of gebruikt hebben, ondanks dat de medicaties niet of nauwelijks effectief zijn.

Voor de ICON studie hebben we de beslissing dat minimaal 3 profylactica gefaald hebben dan ook aan de expertise van de inkluderend neuroloog overgelaten. Dit waren allemaal zonder uitzondering zeer ervaren neurologen. Het merendeel van de ICON patiënten is in het LUMC geïncludeerd onder eindverantwoordelijkheid van ondergetekende.

Volgens de inclusie criteria voor de ICON studie konden patiënten geïncludeerd worden die gefaald hadden op adequate trials met verapamil en lithium, en daarnaast minimaal 1 van de volgende medicijnen: methysergide, topiramaat of gabapentine.

In de Internationale richtlijnen voor “medically intractable chronic cluster headache” van Goadsby et al, 2006, wordt het falen van minimaal 4 verschillende medicijnen voorgesteld. Dit is een consensus geweest om de Amerikaanse neurologen tevreden te stellen. Zij gebruiken zonder wetenschappelijk bewijs, ook nog andere middelen, wederom ingegeven door wanhoop vanwege het gebrek aan werkzame middelen voor deze groep patiënten.

Als we heel eerlijk zijn, en zoals verwoord in de gangbare Europese richtlijnen, dan is er eigenlijk alleen maar voor verapamil, lithium en methysergide enig klinisch praktisch bewijs voor effectiviteit bij chronische cluster hoofdpijn. Er zijn geen goede RCT's voor deze middelen voorhanden voor deze indicatie. Methysergide is inmiddels al vele jaren niet meer beschikbaar omdat de enige fabrikant (Sandoz) niet meer bereid was het middel te maken. Bovendien mag Methysergide niet langer dan 3 tot 6 maanden achtereen gebruikt worden vanwege het risico op retroperitoneale fibrose. Het middel is daarmee dus eigenlijk ook niet geschikt voor chronisch gebruik. Voor de andere middelen, topiramaat, gabapentine en in Amerika melatonine, is nauwelijks tot geen bewijs voor effectiviteit. Gabapentine en melatonine worden in Europa daarom dan ook nauwelijks voorgeschreven voor deze indicatie, en topiramaat zelden.

2. In het conceptmanuscript worden redenen genoemd waarom een mogelijk placebo-effect uitgesloten zou kunnen worden. Deze konden de twijfel bij de Wetenschappelijke Adviesraad, over of de resultaten toch gevolg zijn van een placebo-effect in beide groepen, niet geheel wegnemen. De WAR vraagt om aanvullende argumenten.
- Het ICON team is na uitgebreide discussie, zowel intern als extern, tot de conclusie gekomen dat, tegen de verwachting in, zowel lage als hoge ONS even werkzaam zijn bij medicamenteus onbehandelbare chronische cluster hoofdpijn en dat we daarom ook geen verschil in effectiviteit konden aantonen. Zoals toegelicht in de discussie van het manuscript kunnen wij ons moeilijk voorstellen dat een dergelijk sterk, snel intredend en lang aanhoudend gunstig effect bij zoveel, zo langdurig, chronisch ernstig aangedane patiënten, volledig of grotendeels terug te voeren kan zijn op alleen maar een placebo response. Zeker niet omdat alle patiënten voorafgaand aan het initiëren van de ONS, gedurende drie maanden baseline observatie een uiterst stabiele hoge aanvalsfrequentie bleven houden conform hun medische voorgeschiedenis waarna binnen enkele weken na het begin met ONS de aanvalsfrequentie acuut sterk daalde. Bovendien was de tevredenheid van de patiënten extreem hoog. In totaal 97% van alle deelnemers gaf aan ONS te adviseren aan andere patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische cluster hoofdpijn. Dit alles staat uitgebreid beschreven in bijgevoegd manuscript.
- Er is een verschil tussen placebo effect en placebo response. Placebo response is alles wat er in een placebo groep aan verbetering kan optreden. Hiervoor zijn diverse mechanismen zoals “regression to the mean” met spontane verbetering, misdiagnose, de-blindering, etc. Placebo effect is een van de mogelijke (neurobiologische) mechanismen die in de met placebo behandelde groep kan leiden tot verbetering (en is dus een onderdeel van de overall placebo response). Verwachting speelt hierbij een belangrijke rol.
3. De WAR stelde vragen over de invloed van behandeling op het functioneren, op de kwaliteit van leven van patiënten, Patient Reported Outcomes Measures en over (afname) medicijngebruik.



- We hebben de SF-36 gebruikt om kwaliteit van leven te onderzoeken. Als “patient reported outcome measure” voor “tevredenheid” hebben wij onderzocht of de patiënten de behandeling zouden aanraden aan andere patiënten met dezelfde aandoening.

- 4. In de tweede - open - fase van de ICON studie mochten patiënten aangeven welke stimulatiehoogte de voorkeur had. De WAR zou graag meer informatie hierover hebben.
- In de tweede, open, fase, werd de stimulatie individueel geoptimaliseerd. Er was dus niet de keuze tussen twee stimulatieschema's, maar tussen ontelbare individuele opties, waarbij een zo goed mogelijk stimulatieveld wordt nagestreefd zoals gebruikelijk in ONS, maar ook bv. bij ruggenmergstimulatie.

5. Reactie Vereniging voor Neuromodulatie Nederland

Van: info@congressservice.nl

Verzonden: donderdag 7 november 2019 16:22

Onderwerp: FW: Consultatie conceptstandpunt Occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn

Geachte mevrouw Vaan,

Bij deze reageren wij op het conceptstandpunt Occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn, dd. 1

Met vriendelijke groet,

Het bestuur van de VvNN,

Drs. H. Nijhuis, Anesthesioloog pijnspecialist, secretaris VvNN

1. Kunt u een schatting geven van het aantal patiënten dat per jaar in Nederland in aanmerking komt voor occipitale neurostimulatie conform het hier voorliggende conceptstandpunt? Zo ja, kunt u aangeven op basis van welke bron(nen) u tot deze schatting komt?

De incidentie van clusterhoofdpijn betreft in Nederland 6000 nieuwe patiënten per jaar (Bron: Incidence of facial pain in the general population. Koopman JS et al. Pain. 2009 Dec 15;147(1-3):122-7). 10% hiervan heeft een chronische clusterhoofdpijn en geschat 10% van deze specifieke groep heeft een medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn.

2. Kunt u aangeven wat de kosten zijn voor de behandeling van occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn per patiënt per jaar? Zo ja, wilt u aangeven – indien mogelijk – aan welke bron(nen) u dit heeft ontleend?

Wij kunnen geen specifieke inschatting geven van de kosten. Deze moet worden gegeven door hoofdpijn neurologen, maar wij schatten in dat deze kosten met name bij de chronische medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn hoog zijn. Dit geldt voor de directe gezondheidszorgkosten, patiënten zullen frequent electief en in spoed een ziekenhuis bezoeken en uitgebreid gebruik maken van medicatie. De indirecte maatschappij gerelateerde kosten zullen ook hoog zijn omdat de patiënten door hun aandoening niet meer kunnen participeren in de maatschappij.

Kosteneffectiviteitsanalyse

In het kader van het voorwaardelijk financieringstraject wordt een kosteneffectiviteitsanalyse opgesteld. Daaruit hebben wij de volgende vragen:

1. Welk percentage van de aanvallen wordt behandeld met aanvalsmedicatie (sumatriptan), bij patiënten zonder occipitale neurostimulatie? (bijvoorbeeld 50%, 90% of 100%)

In onze ervaring worden 90-100% van de aanvallen gecoupeerd met sumatriptan,

2. Welk percentage van de aanvallen wordt behandeld met aanvalsmedicatie, bij patiënten met occipitale neurostimulatie? (bijvoorbeeld 50%, 90% of 100%)

Dat is heel afhankelijk van het effect van de neurostimulator. Er is een daling van de aanvalsfrequentie, maar ook een daling van de ernst van de aanvallen. Een schatting is dat dit lager dan 50% is.

3. De kosten van plaatsing van de occipitale neurostimulatie en de kosten van gebruikte aanvalsmedicatie verschillen tussen patiënten die wel en niet behandeld worden met occipitale neurostimulatie; zijn er daarnaast andere belangrijke kosten die tussen deze twee groepen patiënten verschillen (bijvoorbeeld mantelzorg, SEH-bezoek, arbeidsproductiviteit of overige medicatie)?

Zie eerder, patiënten waarbij de neurostimulator werkt kunnen weer participeren in de maatschappij. Zij consumeren aanzienlijk minder in de gezondheidszorg. De directe en indirecte kosten nemen aanzienlijk af.

Van: info@congresservice.nl

Verzonden: maandag 11 november 2019 11:33

Onderwerp: FW: Consultatie conceptstandpunt Occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn

Geachte mevrouw Vaan,

Dank voor uw mail. Wij hebben onze reactie in rood aangegeven in het document.

Met vriendelijke groet,

Het bestuur van de VvNN,

Drs. H. Nijhuis, Anesthesioloog pijnspecialist, secretaris VvNN

Prevalentie en incidentie

Nederlandse cijfers omtrent de incidentie (Er is een studie verricht in de IPCI database: De incidentie van clusterhoofdpijn betreft in Nederland 6000 nieuwe patiënten per jaar (Bron: Incidence of facial pain in the general population. Koopman JS et al. Pain. 2009 Dec 15;147(1-3):122-7). 10% hiervan heeft een chronische clusterhoofdpijn en geschat 10% van deze specifieke groep heeft een medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn.) en prevalentie van CH ontbreken. Volgens verschillende auteurs is de prevalentie van clusterhoofdpijn in de gehele bevolking 0,1% (1-jaarsprevalentie 0,05%). De man:vrouw ratio is 3:1, deze zou in de afgelopen decennia kleiner zijn geworden, onder andere door meer adequate diagnostiek bij vrouwen. Bij 10-15% (volgens sommige auteurs tot 25%) van de CH patiënten is sprake van chronische clusterhoofdpijn.¹¹ Volgens informatie uit het ons beschikbaar gestelde protocol van de ICON studie is bij ongeveer 10% van deze CCH-patiënten sprake van medicamenteus onbehandelbare CCH.

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (...)

Profylactische medicamenten zijn onder andere verapamil, lithium, methysergide¹⁵(is niet meer beschikbaar) en topiramaat. Bij acute aanvallen wordt 100% zuurstofinhalatie gedurende 15-20 minuten voorgeschreven. Ook wordt sumatriptan (subcutaan of via neusspray) toegepast.

Claim

ONS neemt de oorzaak van de pijn niet weg, maar zou de ervaren hoofdpijnlust verlichten. Van vermindering hoofdpijnlust is sprake bij een:

(afname ernst van aanvallen?)

- afname van het gemiddelde aantal hoofdpijnaanvallen, en dus
- afname van de benodigde hoeveelheid sumatriptan injecties, en
- afname van het gebruik van zuurstof in de acute periodes;
- toename van de kwaliteit van leven;
- toename van de patiënttevredenheid;
- afname van medicatie-gerelateerde bijwerkingen.

Bijwerkingen, complicaties (...)

Naast de hierboven weergegeven complicaties werd in zowel de ICON studie als in de case series 'batterijdepletie'/batterijvervanging als complicatie genoemd, aangezien ook hiervoor een heroperatie noodzakelijk was om de lege of defecte batterij te vervangen.

Er kunnen kanttekeningen gezet worden bij de vraag of batterijvervanging na een bepaalde periode een complicatie genoemd moet worden of dat het tot de gebruikelijke procedure hoort (waarbij opgemerkt moet worden dat in de loop van tijd oplaadbare batterijen op de markt gekomen zijn). Het is dan ook niet uitgesloten dat batterijvervanging niet in alle studies gerapporteerd is.

In geval van onverwacht voortijdige batterijvervanging of van meerdere batterijvervangingen bij dezelfde patiënt binnen een relatief korte periode, is wel sprake van een complicatie.

Voor zover in de studies gerapporteerd, bleek dat de batterij moest worden vervangen bij in ieder geval 83 patiënten (van het totaal van 311 patiënten in alle studies, 27%). Bij 14 van hen (4,5%) was sprake van voortijdige (volgens definitie van de auteurs) en/of onverwachte vervanging en bij 12 patiënten (3,9%) was batterijvervanging 2 keer of nog vaker nodig.(batterij vervanging wordt inderdaad vaak meegenomen als bijwerking, maar hoort inherent bij de therapie)

(Buitenlandse) standpunten, richtlijnen

In bijlage 3 zijn de (buitenlandse) standpunten en/of richtlijnen van kenniscentra en zorgverzekeraars over occipitale neurostimulatie bij chronische clusterhoofdpijn weergegeven. Hieronder is een samenvatting van standpunten en richtlijnen:

Richtlijnen

Voor zover bekend zijn er geen actuele Nederlandse richtlijnen over clusterhoofdpijn. **Zie eerder:**

www.anesthesiologie.nl/publicaties/#filter=pijngeneeskunde

Overige overwegingen

(...)

Hoewel placebo-respons niet volledig uit de sluiten is, pleiten de volgende bevindingen voor een daadwerkelijk effect van ONS in de lage stimulatiegroep:

- Gedurende de baseline periode was er sprake van een zeer stabiele aanvalsfrequentie (geen 'regression to the mean')
- Na implantatie van de stimulator werd een acute daling in aanvalsfrequentie gezien. Ditzelfde effect is bekend na injecties bij de nervus occipitalis major bij clusterhoofdpijn patiënten. **(Lijkt wel te werken voor de episodische clusterhoofdpijn voor periode van 2 weken, maar is natuurlijk niet toepasbaar voor de chronische vorm, je kan niet met een frequentie van 1x per 2 weken corticosteroïden injecteren, dat leidt tot enorme bijwerkingen lokaal en systemisch)**
- Na de initiële acute daling houdt het effect stabiel aan over de gehele 12 maanden follow-up periode. **(Dit is inderdaad zeer opvallend en zeer onwaarschijnlijk een placebo effect)**
- Patiënten rapporteerden tijdens de studie meerdere malen acute verslechtering van de klachten op de momenten dat de neurostimulator niet goed bleek te functioneren.

Afweging relevante aspecten

(...)

- Beperkt aantal gecertificeerde centra: gelet op de complexiteit van de behandeling die specifieke expertise van behandelaren vergt, is het wenselijk dat de behandeling in een bij voorkeur beperkt aantal gecertificeerde centra wordt uitgevoerd, waarbij getoetst wordt aan door de relevante beroepsgroep(en) opgestelde kwaliteitscriteria voor behandelcentra. **(Gezien de lage incidentie zijn 2-4 centra in Nederland voldoende)**

6. Reactie Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

**Zorginstituut Nederland**

mevrouw drs. H. H. C. de Vaan, arts Beleid en Advies
 Postbus 320
 1110 AH DIEMEN

Onderwerp	Occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn	Sparrenheuvel 16
Datum	5 november 2019	Postbus 520
Uw kenmerk		3700 AM Zeist
Ons kenmerk	B-19-5121	030 6988911
Contactpersoon	Mevr. dr. Christine Ritoe	info@zn.nl
		www.zn.nl

Geachte mevrouw De Vaan,

Met belangstelling hebben wij kennisgenomen van het Conceptstandpunt Occipitale neurostimulatie bij medicamenteus onbehandelbare clusterhoofdpijn (ONS). We zijn blij dat er onderzoek wordt verricht naar deze behandeling om tot een uitspraak te kunnen komen of deze 'conform stand van wetenschap en praktijk' is.

In uw stuk trekt u de conclusie dat ONS als behandeling bij een selecte groep patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk en behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. De conclusie in dit conceptstandpunt kunnen wij helaas nog niet onderschrijven en wij hebben een aantal aanvullende vragen.

Vraag 1

In hoeverre is vooraf vastgesteld of stimulatie met een lage intensiteit een goede placebobehandeling is?

Toelichting:

U stelt het volgende vast in uw document:

"Beoordeling effectiviteit.

Aangezien neurostimulatie in tegenstelling tot de gebruikelijke optimale medische behandeling invasief is, moet bij neurostimulatie sprake zijn van meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling of sham behandeling."

Zowel de lage intensiteit (placebo) behandeling als de hoge intensiteit behandeling leiden tot respons. Op sommige onderdelen liet de placebobehandeling zelfs een beter resultaat zien dan de behandeling met de hoge intensiteit. Dit roept vragen op over uw keuze van de behandeling met lage intensiteit als placebo.

Vraag 2

Evenals als de WAR is ZN, ondanks de door u aangevoerde argumenten, nog niet overtuigd dat de gemeten effecten niet toegeschreven kunnen worden aan een placebo-effect. Graag zien wij in een nadere toelichting uitgelegd, per argument, waarom dit niet placebo geïnduceerd kan zijn.

Toelichting:

- Het feit dat het effect 12 maanden aanhield en stabiel was hoeft geen bewijs te zijn van effectiviteit. Een placebo-effect kan lang aanhouden.
- U vergelijkt de behandeling met injecties van de nervus occipitalis major. Kunt u meer uitleg geven over de aard van deze injecties? Wat is de waarde van dergelijke injecties bij de behandeling van ONS?
- Waarom zou de acute daling van de aanvalsfrequentie ook niet bij een placebo-effect kunnen horen?
- Kan, op het moment dat de neurostimulator niet functioneert, een omgekeerd placebo-effect optreden? De patiënt kan dit immers voelen.

Vraag 3

Op welke wijze heeft u de verschillende buitenlandse richtlijnen laten meewegen?

Toelichting:

In de Verenigde Staten is de conclusie getrokken dat ONS niet bewezen effectief is. In Duitsland ziet men van deze behandeling af, gezien de hoge kans op complicaties. In het Verenigd Koninkrijk lijkt de behandeling nog in een onderzoeksfase te verkeren.

Vraag 4

In hoeverre heeft u de kans op ernstige complicaties ten opzichte van de slagingskans van de behandeling laten meewegen in uw beslissing?

Toelichting:

U geeft aan dat het percentage ernstige complicaties (complicaties die leiden tot heroperatie) 29% bedraagt. Er lijkt over het algemeen genomen geen verschil in effectiviteit te bespeuren tussen de verschillende behandelgroepen (hoge en late intensiteit). Ook per groep bekeken lijkt er, op een enkel resultaat na, slechts bewijs van lage kwaliteit geleverd te kunnen worden. Hierbij is het hoogst genoemde percentage niet meer dan 50%.

Wij zien uw reactie op bovenstaande vragen met belangstelling tegemoet.

Met vriendelijk groet,

drs. W.J. Adema RA MBA
Directeur Zorg