College voor Zorgverzekeringen

Standpunt
Deep Brain Stimulation bij patiënten met therapieresistente obsessief-compulsieve stoornis

Datum 9 december 2013
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2013092614 (zaaknummer 2012086962)
Contactpersoon	mw. mr. B. Blekkenhorst +31 (0)20 797 85 42
Afdeling	Sector Zorg

Inhoud

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

1.1 Aanleiding 7
1.1.1 Overleg beroepsgroep en patiëntenvereniging 7

1.2 Centrale vraag 7

2 Wanneer is een behandeling een te verzekeren prestatie? 8

2.1 Wat zijn de criteria? 8

2.2 Hoe toetsen wij? 8

2.3 Vraagstelling onderzoek 8

2.4 Stepped Care behandeling 9

2.5 DBS 9

2.6 Conclusie criterium stand wetenschap en praktijk 10

3 Waarborgen 11

3.1 Waarborgen 11
3.1.1 Richtlijn en Leidraad implementatie 11
3.1.2 Volumenorm 12

4 Consequenties voor de praktijk 13

4.1 Declaraties 13

4.2 Zorgverzekeraars; inkoop en modelovereenkomst 13

4.3 Vervolgen van de toepassing van DBS bij OCS in het basispakket 14

Samenvatting

Naar aanleiding van een verzoek van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) en nieuwe publicaties over de behandeling van therapieresistente obsessief compulsieve stoornis (OCS) door middel van deep brain stimulation (DBS), hebben wij opnieuw beoordeeld of behandeling van OCS door middel van DBS voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. In 2010 bleek nog dat DBS bij OCS niet voldeed aan dit criterium.

In de Multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis, onderdeel Obsessieve Compulsieve Stoornis (2013), wordt uitgebreid beschreven hoe de behandeling van OCS vorm gegeven moet worden. Centraal hierin is een stepped care model met psychologische, psychotherapeutische en medicamenteuze interventies. Uitgangspunt is de behandeling te starten met een zo min mogelijk invasieve methode.

Een groep patiënten (non-responders) blijkt niet of onvoldoende te reageren op bovengenoemde stappen uit het stepped care model. De behandeling van deze non-responders (de indicatiegroep voor dit onderzoek) kan bestaan uit invasieve (operatieve) interventies: psychochirurgie en DBS. Dit standpunt heeft betrekking op DBS.

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

In Nederland wordt deze behandeling gecombineerd met cognitieve gedragstherapie.

Bij patiënten met zeer ernstige invaliderende therapieresistente obsessieve compulsieve stoornis met de volgende kenmerken: patiënten met langdurige ernstige en invaliderende OCS (> 5 jaar), bevestigd met een Y-Bocs score van ten minste 25 à 30 en langdurige behandeling met medicatie en cognitieve gedragstherapie zonder afdoend effect, voldoet behandeling middels Deep Brain Stimulation aan het in de Zorgverzekeringswet gestelde criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Uit de literatuur blijkt ook dat aan een aantal voorwaarden moet worden voldaan voor een effectieve behandeling met DBS.
Zo is het van belang dat de selectie van patiënten door een ervaren, onafhankelijk multidisciplinair team gedaan wordt en de behandeling uitgevoerd wordt in gespecialiseerde centra. Ook het volgen van de klinische resultaten door het op wetenschappelijk verantwoorde manier vastleggen van de uitkomsten is een noodzakelijke voorwaarde voor eventuele bijstelling en een meer effectieve toepassing.

Om een verantwoorde en effectieve behandeling te bewerkstelligen zijn waarborgen nodig met betrekking tot indicatiestelling en toepassing van DBS bij OCS. De behandeling van OCS is opgenomen in de *Multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een*

angststoornis, onderdeel Obsessieve Compulsieve Stoornis (2013). In deze richtlijn en in de aanvullende, door de NVvP aangedragen, praktische leidraad *Implementatie Diepe Hersenstimulatie voor Obsessieve Compulsieve Stoornis in Nederland* (november 2013) is invulling gegeven aan deze waarborgen.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Naar aanleiding van een verzoek van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) en nieuwe publicaties over de behandeling van therapieresistente obsessief compulsieve stoornis (OCS) door middel van deep brain stimulation (DBS), hebben wij opnieuw beoordeeld of behandeling van OCS door middel van DBS voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. In 2010 bleek nog dat DBS bij OCS, evenals bij depressie en Gilles de la Tourette, niet voldeed aan dit criterium.

1.1.1 Overleg beroepsgroep en patiëntenvereniging

Voorafgaand aan de beoordeling, hebben we overleg gehad met de betrokken wetenschappelijke vereniging en de patiëntenvereniging. We hebben gesproken met vertegenwoordigers van de NVvP en de patiëntenvereniging Angst, Dwang en Fobie stichting (ADF stichting).
Er is binnen de NVvP consensus dat er een indicatie is voor DBS bij een kleine, nauwkeurig omschreven groep therapieresistente patiënten die door de OCS ernstig geïnvalideerd zijn. De NVvP geeft aan dat het noodzakelijk is dat voor deze groep DBS als behandeloptie beschikbaar is en beschouwt DBS als effectief en veilig. Ook de ADF stichting heeft aangegeven dat het van belang is, dat DBS als behandelmogelijkheid beschikbaar is voor een nader omschreven groep patiënten met ernstig invaliderende, niet op andere wijze behandelbare OCS. Zowel de beroepsgroep als de patiëntenvereniging zijn van mening dat de voorwaarden voor DBS behandeling nauwkeurig omschreven moeten zijn. Zo moet er bijvoorbeeld sprake zijn van een zorgvuldige en onafhankelijke indicatiestelling en een wetenschappelijke follow-up van de klinische resultaten.
De NVvP verwacht dat jaarlijks ongeveer 20 patiënten in aanmerking zullen komen voor DBS.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of DBS als interventie bij de behandeling van volwassen patiënten met therapieresistente OCS voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee valt onder de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg.

2 Wanneer is een behandeling een te verzekeren prestatie?

2.1 Wat zijn de criteria?

Een interventie valt alleen onder de te verzekeren prestaties wanneer deze voldoet aan de onderstaande criteria: de zorgvorm moet een behoefte aan medische zorg dekken en de zorgvorm moet bewezen effectief zijn.

Artikel 10 Zvw beschrijft het eerste criterium: het somt op voor welke risico's zorg verzekerd moet worden. Het omschrijft deze risico's als 'de behoefte aan geneeskundige zorg enz.'. De te beoordelen zorgvorm valt alleen onder de te verzekeren prestaties wanneer deze (één van) deze risico's dekt.

Artikel 2.4, eerste lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft dat het moet gaan om zorg zoals deze pleegt te worden geboden door de daar genoemde zorgaanbieders.

Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft het laatste criterium: een zorgvorm valt verder alleen onder de te verzekeren prestaties wanneer de zorg volgens de stand van de wetenschap en praktijk als effectief kan worden beschouwd.

2.2 Hoe toetsen wij?

Eerst onderzoeken we of de behandeling (één van) de risico's uit artikel 10 van de Zorgverzekeringswet dekt en door de genoemde zorgaanbieders pleegt te worden aangeboden. DBS valt onder geneeskundige zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden. In dit standpunt gaat het daarom verder om de vraag of de behandeling voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en de praktijk.

Wij hebben onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen, beschreven in het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. We onderzoeken of er wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van de zorgvorm. Daarbij volgen we het de principes van evidence based medicine (EBM). De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal.' Verder is ons algemene uitgangspunt dat er voor een positieve beslissing over de effectiviteit medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht beschikbaar moeten zijn. Mochten dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn dan kunnen we beargumenteerd van dit vereiste afwijken en eventueel genoegen nemen met gegevens van een lagere bewijskracht.

Hiertoe hebben we literatuuronderzoek (systematische review) uitgevoerd. Dit rapport is als achtergrondrapportage bijgevoegd. Hieronder volgt een samenvatting.

2.3 Vraagstelling onderzoek

Ons literatuuronderzoek had de volgende vraagstelling: voldoet DBS als interventie bij volwassen patiënten met therapieresistente OCS aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk?

2.4 Stepped Care behandeling

In de Multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis, onderdeel Obsessieve Compulsieve Stoornis (2013), wordt uitgebreid beschreven hoe de behandeling van OCS vorm gegeven moet worden. Centraal hierin is een stepped care model met psychologische, psychotherapeutische en medicamenteuze interventies. Uitgangspunt is de behandeling te starten met een zo min mogelijk invasieve methode.

Een groep patiënten (non-responders) blijkt niet of onvoldoende te reageren op bovengenoemde stappen uit het stepped care model. De behandeling van deze non-responders (de indicatiegroep voor dit onderzoek) kan bestaan uit invasieve (operatieve) interventies: psychochirurgie en DBS. Dit standpunt heeft betrekking op DBS.

2.5 DBS

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

In Nederland wordt deze behandeling gecombineerd met cognitieve gedragstherapie.

Resultaten literatuuronderzoek

Uit de literatuur blijkt dat DBS wordt toegepast bij een nauw omschreven groep zeer ernstig geïnvalideerde en therapieresistente patiënten met de volgende kenmerken: langdurige, ernstige en invaliderende OCS (> 5 jaar), bevestigd met een Y-Bocs score van ten minste 25 à 30 en langdurige behandeling met medicatie en cognitieve gedragstherapie zonder afdoend effect.

In de sham-gecontroleerde studies (n=4-16) blijkt in de on fase een klinisch relevante verbetering (verbetering van > 35% op de Y-BOCs score) op te treden bij 10-75% van de patiënten.
In de twee grotere sham-gecontroleerde studies was in de stimulatie aan fase een klinisch relevante verbetering bij 56-75% van de patiënten en deze verbetering was statistisch significant in vergelijking met de off fase (Denys, n=16 en Mallet, n=16). Deze bevindingen over effectiviteit worden ondersteund door case studies.
Op basis van de relevante wetenschappelijke literatuur concluderen we dat DBS effectief is voor een relevant deel van de patiënten met zeer ernstig invaliderende en therapieresistente OCS.
Uit de literatuur blijkt dat aan een aantal voorwaarden moet worden voldaan voor een effectieve behandeling met DBS. Zo is het essentieel dat de indicatiestelling zorgvuldig gebeurt door een onafhankelijk en deskundig multidisciplinair team dat ervaring heeft met deze specifieke groep patiënten en met DBS.
Gelet op het geringe aantal patiënten (in Nederland volgens de NVvP ongeveer 20 per jaar) dat in aanmerking komt voor DBS en de volume eisen die door de NVvP worden gesteld, kan concentratie van zorg dit ondersteunen. Uit de studies blijkt bovendien dat er nog klinische vragen zijn over bijvoorbeeld de precieze lokalisatie van de elektroden, de selectie van patiënten voor de behandeling of over de toegevoegde waarde van gelijktijdige cognitieve gedragsmatige therapie. Daarom is

continue wetenschappelijke evaluatie noodzakelijk om de effectiviteit verder te vergroten en meer inzicht te krijgen over resultaten op langere termijn.

2.6 Conclusie criterium stand wetenschap en praktijk

Concluderend kan gesteld worden dat DBS bij een deel van ernstig geïnvalideerde patiënten met therapieresistente OCS een effectieve behandeling is. De behandeling fungeert als ultimum remedium en als een alternatief voor (irreversibele) psychochirurgie. Bovendien kan deze behandeling, mede gezien de ervaringen met toepassing van DBS bij bewegingsstoornissen, onder de omschreven condities als voldoende veilig worden aangemerkt.

Bij patiënten met zeer ernstige invaliderende therapieresistente obsessieve compulsieve stoornis met de volgende kenmerken: langdurige ernstige en invaliderende OCS (> 5 jaar) (bevestigd met een Y-Bocs score van ten minste 25 à 30) en langdurige behandeling met medicatie en cognitieve gedragstherapie zonder afdoend effect, voldoet behandeling middels Deep Brain Stimulation aan het in de Zorgverzekeringswet gestelde criterium ‘de stand van de wetenschap en praktijk’.

Uit de literatuur blijkt ook dat aan een aantal andere voorwaarden moet worden voldaan voor een effectieve behandeling met DBS.
Zo is het van belang dat de selectie van patiënten door een onafhankelijk en deskundig multidisciplinair team gedaan wordt en dat de behandeling uitgevoerd wordt in gespecialiseerde centra. Ook het volgen van de klinische resultaten door het op wetenschappelijk verantwoorde manier vastleggen van de uitkomsten is een noodzakelijke voorwaarde voor eventuele bijstelling en een meer effectieve toepassing.

3 Waarborgen

3.1 Waarborgen

Patiënten met ernstig invaliderende OCS die geen of onvoldoende baat hebben bij de niet invasieve behandelingen waren tot voor kort voor een invasieve behandeling aangewezen op psychochirurgie. DBS is voor een klein deel van hen een mogelijk alternatief. De effectiviteit van deze behandeling is onder nauw omschreven condities toereikend aangetoond in sham gecontroleerde cross-over studies.
Zo is een zorgvuldige indicatiestelling door een onafhankelijk en deskundig multidisciplinair team van belang en dient de behandeling te worden uitgevoerd in gespecialiseerde centra. Uit de studies wordt ook duidelijk dat er nog een aantal klinische vragen zijn bij de toepassing van DBS zoals de optimale selectie van patiënten, de positie van de elektrodes en het vervolg van de behandeling op de langere termijn; al dan niet in combinatie met psychologische therapie. Het volgen van de klinische resultaten door het op wetenschappelijk verantwoorde manier vastleggen van de uitkomsten is dan ook een noodzakelijke voorwaarde voor eventuele bijstelling en een meer effectieve toepassing.

Bovengenoemde condities moeten gewaarborgd zijn voor een zorgvuldige introductie en verdere ontwikkeling van de behandeling. De beroepsgroep heeft het belang van deze waarborgen onderkend.

3.1.1 Richtlijn en Leidraad implementatie

De behandeling van OCS is opgenomen in de *Multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis, onderdeel Obsessieve Compulsieve Stoornis* (2013). In deze richtlijn en in de aanvullende, door de NVvP aangedragen, praktische leidraad *Implementatie Diepe Hersenstimulatie voor Obsessieve Compulsieve Stoornis in Nederland* (november 2013) is invulling gegeven aan genoemde waarborgen.

De richtlijn concludeert op basis van de literatuur dat DBS effectief kan zijn bij OCS, en adviseert om bij patiënten met zeer ernstige, invaliderende, therapieresistente OCS deze behandeling te overwegen en een onafhankelijke, multidisciplinaire commissie bij de indicatiestelling voor DBS te betrekken. De richtlijn benadrukt dat de DBS behandeling alleen in een psychiatrisch centrum moet plaatsvinden waar de behandeling uitgevoerd wordt binnen onderzoeksverband, om zo de benodigde aanvullende gegevens over effectiviteit, lokalisatie van de elektrodeplaatsing, korte-termijn en lange-termijneffecten en risico's te verkrijgen. De aanbevelingen uit de richtlijn worden uitgewerkt in een door de NVvP geaccordeerd document: '*Implementatie Diepe Hersenstimulatie voor Obsessieve compulsieve Stoornis in Nederland 2013*'.
Zowel de richtlijn als de leidraad implementatie zijn bijgevoegd bij dit standpunt.

De NVvP geeft in de leidraad onder meer aan dat de indicatie voor DBS zal worden gesteld door een landelijke Werkgroep Indicatiestelling DBS Psychiatrie. Op deze manier wordt gegarandeerd dat DBS slechts wordt toegepast bij de kleine, nauw omschreven groep zeer ernstig geïnvalideerde patiënten met OCS bij wie de gangbare behandelingen (medicatie en psychologische interventies) adequaat en gedurende voldoende lange tijd zijn toegepast en bij wie deze behandelingen tot geen of onvoldoende resultaat hebben geleid.

3.1.2 Volumenorm

De NVvP is zich bewust van haar verantwoordelijkheid betreffende het kwaliteitsbeleid. Om die reden is in de leidraad een minimumeis voor volume opgenomen waar behandelaars en centra aan moeten voldoen om veilig bepaalde handelingen of onderzoeken te kunnen uitvoeren. De NVvP heeft deze volumenorm gesteld op 6 patiënten per jaar per behandelcentrum. Naar verwachting van de NVvP komen jaarlijkse ongeveer 20 patiënten in aanmerking voor DBS. Om optimale zorg en follow-up te garanderen is derhalve concentratie van deze zorg noodzakelijk.

4 Consequenties voor de praktijk

4.1 Declaraties

Zoals uitgelegd komen alleen patiënten met therapieresistente OCS in aanmerking voor DBS. Het ligt daarom in de rede dat voor deze patiënten al een DBC (GGZ) geopend is.

Het CVZ is in overleg getreden met de Nederlandse Zorgautoriteit over de wijze waarop dit standpunt kan worden verwerkt in de aanspraakcoderingen. Het is mogelijk voor de daadwerkelijke operatie een afzonderlijke verrichting aan te wijzen. Deze verrichting kan het ziekenhuis declareren bij de zorgverlener die de DBC-GGZ heeft geopend. Laatstgenoemde vergoedt de verrichting via onderlinge dienstverlening aan het ziekenhuis en de verrichting maakt deel uit van de DBC-GGZ.

4.2 Zorgverzekeraars; inkoop en modelovereenkomst

Het gegeven dat de indicatie wordt gesteld aan de hand van de leidraad implementatie en door een landelijke werkgroep garandeert naar onze mening dat de indicaties voor DBS medisch verantwoord, effectief en doelmatig zullen zijn. Voor goede afspraken tussen zorgverzekeraars en behandelaars en controle op de vraag of het om te verzekeren zorg gaat, zijn de volgende elementen van belang.

(i) indicatiestelling volgens de richtlijn en de leidraad implementatie en door de landelijke Werkgroep Indicatiestelling DBS Psychiatrie;
(ii) inachtneming van de volumenorm inclusief afspraken over het aantal en de daadwerkelijk aangewezen gespecialiseerde centra gelet op de aanwezigheid van de benodigde expertise en
(iii) systematische wetenschappelijke dataregistratie en evaluatie door de aanbieders.

Het beleid zoals dit voorgesteld wordt is gebaseerd op evidence (conform de stand van wetenschap en praktijk). 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 genoemde elementen 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 om te bepalen of een verzekerde redelijkerwijs op de zorg is aangewezen.

4.3 Vervolgen van de toepassing van DBS bij OCS in het basispakket

Het CVZ zal de toepassing van DBS bij OCS monitoren.
We zullen de uitkomsten van de afgesproken wetenschappelijke evaluaties en overige publicaties met belangstelling volgen. Indien de toekomstige data daartoe aanleiding geven zullen wij DBS bij OCS opnieuw beoordelen. Daarnaast zullen we ook het aantal behandelingen en de plek waar deze plaatsvinden evalueren.

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

College voor Zorgverzekeringen

Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Deep Brain Stimulation bij patiënten met therapieresistente obsessief-compulsieve stoornis

Datum 9 december 2013
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2013092122 (zaaknummer 2012086962)
Contactpersoon	Mw. H.H.C. de Vaan +31 (0)20 797 89 59
Afdeling	Pakket
ICD-10 code	F42
Zorgactiviteit	30117,30118

Auteurs	Mw. H.H.C. de Vaan, arts Beleid en Advies[KNMG], medisch adviseur gespecialiseerde zorg Mw. Dr. I.B. de Groot, adviseur gespecialiseerde zorg Mw. J.T.M. Derksen, gynaecoloog, medisch adviseur gespecialiseerde zorg

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—6
1.1 Aanleiding—6
1.2 Achtergrondinformatie—6
1.2.1 Obsessieve Compulsieve Stoornis—6
1.2.2 Prevalentie—6
1.2.3 Richtlijn—7
1.2.3.1 Non-responders—7
1.2.4 Invasieve interventies—7
1.2.4.1 Te beoordelen interventie: Deep brain stimulation—7
1.2.4.2 Werkingsmechanisme DBS—8
1.3 Vraagstelling literatuuronderzoek—8
1.3.1 Vraagstelling—8
1.3.2 Patiëntenpopulatie—8
1.3.3 Relevante uitkomstmaten—8
1.3.3.1 Y-BOCS—8
1.3.3.2 Andere uitkomstmaten—9
1.3.4 Relevante follow-up duur—9
1.3.5 Vereiste methodologische studiekenmerken—9

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies—11
2.1 Zoektermen—11
2.2 Databases & websites—11
2.3 Selectiecriteria—11

3 Resultaten—12
3.1 Resultaten literatuursearch—12
3.2 Systematische reviews—12
3.3 Kwaliteit en kenmerken van de geselecteerde studies—12
3.4 Effectiviteit—14
3.4.1 Cross-over studies—14
3.4.2 Case series—15
3.4.3 Effect bij onderbreking—15
3.4.4 DBS in combinatie met psychologische interventie—16
3.4.5 Conclusie effectiviteit—16
3.5 Bijwerkingen en complicaties—16
3.5.1 Procedure gerelateerde complicaties—17
3.5.2 Device-/hardware-gerelateerde complicaties—17
3.5.2.1 Batterij vervanging—17
3.5.3 Stimulatie-gerelateerde complicaties bij OCS—18
3.5.4 Overall conclusie veiligheid DBS—18
3.6 Standpunten en richtlijnen—18
3.6.1 NICE—18
3.6.2 AETNA, CIGNA en ANTHEM—18
3.6.3 RIVIZ—18
3.6.4 Nederlandse Richtlijn—19
3.7 Lopende trials—19
3.7.1 Nederland—19

3.7.2 Clinical trials—19
3.7.2.1 Amerika—20
3.7.2.2 Europa—20
3.7.2.3 Frankrijk—20

4 Bespreking en conclusie—21

5 Inhoudelijke consultatie—23

6 Definitieve conclusie—25

Bijlage 1: Literatuursearch effectiviteit—27

Bijlage 2: Overzicht kenmerken systematische reviews—31

Bijlage 3: Overzicht kenmerken gerandomiseerde cross-over studies—32

Bijlage 4: Overzicht kenmerken case series—36

Bijlage 5: Overzicht van standpunten—40

Bijlage 6: Verzoek om en reacties op inhoudelijke consultatie—41

Bijlage 7. Implementatiedocument—45

Bijlage 8: Literatuurlijst—59

Samenvatting

Naar aanleiding van een verzoek van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) en nieuwe publicaties over de behandeling van therapieresistente obsessief compulsieve stoornis (OCS) door middel van deep brain stimulation (DBS), heeft het CVZ opnieuw beoordeeld of behandeling van OCS door middel van DBS voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. In 2010 bleek nog dat DBS bij OCS niet voldeed aan dit criterium.

Uit de beoordeling van de literatuur is de conclusie dat DBS effectief is bij een deel van de patiënten met ernstig invaliderende OCS, die geen of onvoldoende baat hebben bij de niet-invasieve behandelingen. Deze groep patiënten was tot voor kort voor een invasieve behandeling aangewezen op psychochirurgie. DBS is voor een klein deel van hen een mogelijk alternatief.

De effectiviteit van deze behandeling is onder nauw omschreven condities toereikend aangetoond in sham gecontroleerde cross-over studies.
Zo is een zorgvuldige indicatiestelling door een onafhankelijk en deskundig multidisciplinair team van belang en dient de behandeling te worden uitgevoerd in gespecialiseerde centra. Uit de studies wordt ook duidelijk dat er nog een aantal klinische vragen zijn bij de toepassing van DBS zoals een meer optimale selectie van patiënten, de positie van de elektrodes en het vervolg van de behandeling op langere termijn; al dan niet in combinatie met psychologische therapie. Het volgen van de klinische resultaten door het op wetenschappelijk verantwoorde manier vastleggen van de uitkomsten is dan ook een noodzakelijke voorwaarde voor eventuele bijstelling en een meer effectieve toepassing.

Het CVZ concludeert dat DBS, als ultimum remedium en onder bovengenoemde condities, bij patiënten met een ernstig invaliderende, therapieresistente OCS voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Volgens het standpunt uit 2010 voldeed Deep Brain Stimulation (DBS) bij drie beoordeelde indicaties niet aan het in de Zvw geldende criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Op basis van de beoordeling van de tot dan toe gepubliceerde literatuur betreffende de effectiviteit van Deep Brain Stimulation bij therapieresistente obsessief-compulsieve stoornis (OCS), depressie en Gilles de la Tourette en de inhoudelijk consultatie concludeerde het CVZ in 2010 dat Deep Brain Stimulation bij deze indicaties niet voldeed.

In juni 2012 heeft de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) een heroverweging verzocht voor de indicatie OCS, daar nieuwe publicaties over de behandeling van therapieresistente OCS door middel van DBS beschikbaar waren gekomen. Dit was reden voor het CVZ om opnieuw te beoordelen of behandeling van obsessief-compulsieve stoornis door middel van DBS voldoet aan het in de Zvw gestelde criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

1.2 Achtergrondinformatie

1.2.1 Obsessief-Compulsieve Stoornis

Obsessief-compulsieve stoornis (obsessieve compulsieve stoornis, OCS) is een dwangstoornis, die wordt gecategoriseerd onder de angststoornissen. OCS wordt gekenmerkt door dwanggedachten (obsessies) en/of dwanghandelingen (compulsies) die normaal functioneren in de weg staan. Dwanghandelingen in reactie op de dwanggedachten moeten frequent repetitief op een bepaalde manier worden uitgevoerd om zo de angst of de onrust die ontstaat door de dwanggedachten te verminderen. Patiënten zijn zich er vaak terdege van bewust dat deze gedachten niet rationeel zijn en proberen deze te onderdrukken met andere gedachten of handelingen. Voorbeelden van symptomen bij OCS zijn wasdwang, teldwang,en controledwang, preoccupatie met tellen, balans, kleding en controleren.[i]
Er is sprake van een dwangstoornis als de obsessies en compulsies minimaal een uur per dag kosten, uitgesproken leed veroorzaken en het dagelijks functioneren belemmeren.[ii]

1.2.2 Prevalentie

Volgens het RIVM (2012) wordt op basis van epidemiologisch onderzoek uit de jaren '90 de relatieve jaarprevalentie van OCS in Nederland geschat op 4,2 (per 1000) bij mannen, en 8,7 bij vrouwen.[iii] Daarmee lijkt OCS in Nederland relatief vaker voor te komen bij vrouwen dan bij mannen. Wereldwijde epidemiologische cijfers laten een gelijke verdeling onder mannen en vrouwen zien.[iv]

De gemiddelde leeftijd waarop OCS zich openbaart, ligt tussen de 22 en 36 jaar. Hierbij valt op dat dit bij mannen relatief vroeger is dan bij vrouwen. Slechts bij 15% openbaart de aandoening zich na het 35e levensjaar.[v] Onbehandeld hebben obsessieve compulsieve stoornissen een chronisch beloop, waarbij klachten periodiek kunnen verergeren en verminderen.
Er is sprake van een hoge comorbiditeit met andere angststoornissen, met name paniekstoornis, specifieke of sociale fobie (35–45%) en met depressie (35-65%).[iii,vi]

1.2.3 Richtlijn

In de *Multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis*, *onderdeel Obsessieve Compulsieve Stoornis*,[vii] wordt uitgebreid beschreven hoe de behandeling van OCS vorm gegeven moet worden. Centraal hierin is een stepped care model met psychologische, psychotherapeutische en medicamenteuze interventies. Uitgangspunt is de behandeling te starten met een zo min mogelijk invasieve methode..[i,vii,viii]

1.2.3.1 Non-responders

Een groep patiënten (non-responders) blijkt niet of onvoldoende te reageren op de niet invasieve (niet operatieve) standaard behandelingen. In de literatuur worden verschillende percentages van de behandelde patiënten (10-40%) genoemd.

1.2.4 Invasieve interventies

Bij een kleine subgroep uit de groep therapieresistente en zeer ernstig geïnvalideerde patiënten, kan, wanneer alle mogelijke andere behandelstappen zijn doorlopen, een invasieve interventie worden overwogen. In de Multidisciplinaire Richtlijn Angststoornissen, onderdeel Obsessieve Compulsieve stoornis (2013), worden deep brain stimulation en psychochirurgie genoemd.

Psychochirurgie (cingulotomie of capsulotomie) is een irreversibele stereotactische neurochirurgische interventie en is bij deze subgroep een optie. De beoordeling of een patiënt voor deze irreversibele behandeling in aanmerking komt vindt plaats door een onafhankelijke indicatiecommissie, de Werkgroep Psychochirurgie, en de ingreep wordt in een gespecialiseerd centrum uitgevoerd.[vii] Deze vorm van behandeling wordt in Nederland zeer weinig toegepast (volgens een recente publicatie kwamen, in de periode van 2001-2008, van 14 aangemelde patiënten zeven patiënten voor operatie in aanmerking, van wie vier patiënten uiteindelijk geopereerd werden).[ix]

1.2.4.1 Te beoordelen interventie: Deep brain stimulation

Deep Brain Stimulation (DBS) is een operatieve ingreep waarbij elektrodes in de hersenen worden geïmplanteerd, die onderhuids via een geleidingsdraad verbonden worden met een neurostimulator. Via deze elektrodes kunnen kleine elektrische impulsen worden afgegeven in specifieke delen van de hersenen met als doel deze gebieden (tijdelijk) te beïnvloeden.[x, xi,xii,xiii]
Het totale systeem bestaat uit drie onderdelen: de stimulator die onder het sleutelbeen wordt geplaatst, elektrodes die door middel van een stereotactische operatie in de hersenen worden geplaatst, en de geleidedraden die onder de huid via de hals naar de elektrodes lopen. Bij iedere patiënt moeten stimulus amplitude, duur van de pulsen en frequentie van de stimulator individueel worden ingesteld.

In tegenstelling tot conventionele irreversibele neuro-/psychochirurgische ingrepen, waarbij kleine letsels gemaakt worden in bepaalde hersendelen die onomkeerbaar zijn, worden bij DBS deze doelgebieden in de hersenen door elektrische impulsen tijdelijk beïnvloed.
De vijf doelgebieden voor stimulatie bij de tot nu toe met DBS behandelde OCS patiënten zijn[xiv]:

- Het voorste been van de capsula interna (‘anterior limb of the internal capsule’, AIC, ALIC)
- De ventrale capsula (ventrale anteriore been van de capsula interna) / ventrale striatum (VC/VS)

- De nucleus accumbens (NAc)
- De nucleus subthalamicus (subthalamic nucleus, STN)
- Inferior thalamic peduncle (ITP)

1.2.4.2 Werkingsmechanisme DBS

Tot voor kort was er nog weinig bekend over het onderliggende neurale mechanisme van DBS. Recent publiceerden Figee et al.[xv] resultaten van hun onderzoek onder 16 patiënten met OCS en 13 gematchte gezonde controles (gematcht op leeftijd, geslacht en opleiding). Patiënten kregen een elektrode geplaatst in het doelgebied NAc. Bij alle patiënten werden na 1-2 jaar stimulatie een fMRI en EEG gemaakt. Daarnaast werden er vragenlijsten afgenomen. Ook bij de gezonde controle personen werden deze fMRI en EEG metingen verricht en de resultaten werden vergeleken met die van patiënten. De resultaten toonden aan dat de hersenactiviteit in het frontostriatale netwerk van patiënten normaliseerde tot gezond niveau en dat dit correleerde met de symptoomverbetering (50%) die optrad. Deze resultaten lijken te suggereren dat door stimulatie een pathologische frontostriatale lus/netwerk wordt onderbroken waardoor er een verschuiving kan plaatsvinden in het verwerken van stimuli, waardoor patiënten weer doelgerichter activiteiten kunnen ondernemen.
Hiermee zou verklaard kunnen worden waarom stimulatie van een vrij klein hersengebied leidt tot een klinisch relevante verbetering van de OCS symptomen en ontstaat meer inzicht in het pathofysiologisch mechanisme achter DBS.

1.3 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.3.1 Vraagstelling

Wat is de effectiviteit van deep brain stimulation (DBS) bij volwassen patiënten met therapieresistente obsessieve compulsieve stoornis (OCS)?

1.3.2 Patiëntenpopulatie

Volwassen patiënten met therapieresistente OCS: patiënten met ernstig invaliderende obsessieve compulsieve stoornis die niet / onvoldoende reageren op de standaardbehandeling (psychologische interventies en medicatie), en die deze standaardbehandeling adequaat en gedurende voldoende tijd gevolgd hebben.

1.3.3 Relevante uitkomstmaten

Relevante uitkomstmaten zijn uitkomstmaten die betrekking hebben op de ernst van de symptomen/ziekte, het functioneren van de patiënt, de kwaliteit van leven en bijwerkingen en complicaties van de behandeling.
De door het CVZ voor OCS van belang geachte uitkomstmaat is Y-BOCS en afkappunten worden hieronder besproken.

1.3.3.1 Y-BOCS

Om de ernst van de symptomen van patiënten met OCS vast te stellen is de Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) ontwikkeld. Dit internationaal geaccepteerde meetinstrument is gevalideerd en bestaat uit een door de patiënt in te vullen vragenlijst. De score loopt van minimaal 0 tot maximaal 40. In absolute termen geldt een score van 0 -7 als “subklinische dwangstoornis”, van 8-15 als “goedaardig”, van 16 -23 als “matig”, 24-31 “ernstig” en 32-40 “zeer ernstig”. Bij de beoordeling van het beloop wordt een afname van meer dan 35% van de Y-

BOCS score veelal als klinisch relevant beschouwd.[xvi]

1.3.3.2 Andere uitkomstmaten

In de literatuur worden ook andere meetinstrumenten genoemd, zoals de Global Assessment of Functioning (GAF) en de Clinical Global Impressions scale (CGI). De Y-BOCS is echter specifiek voor OCS en is – zoals ook uit bleek uit overleg met de beroepsgroep – op dit moment het belangrijkste meetinstrument om de ernst van de symptomen van OCS te bepalen. Om deze reden is van de verschillende meetinstrumenten in deze beoordeling alleen de Y-BOCS als relevante uitkomstmaat opgenomen.

1.3.4 Relevante follow-up duur

Om het effect van DBS bij OCS te meten is een follow-up periode van 1 jaar voldoende.

Op grond van het feit dat OCS een chronische aandoening is en dat bij DBS sprake is van implantatie van lichaamsvreemd materiaal, is het van belang om de eventuele complicaties op de langere termijn te kennen, waardoor een follow-up van meerdere jaren van belang is. Hiervoor is ook de literatuur van DBS bij bewegingsstoornissen (m.n. Parkinson) geraadpleegd.

1.3.5 Vereiste methodologische studiekenmerken

Bij voorkeur moet DBS worden vergeleken met psychochirurgie of met placebo (sham-operaties). Het is de vraag of dergelijke studies haalbaar zijn, gezien de kleine doelgroep en ethische overwegingen.

Gerandomiseerde cross-over studies, waarbij daadwerkelijke stimulatie met shamstimulatie wordt vergeleken zijn in ieder geval haalbaar. Haalbaar is daarmee level of evidence B. Dit type sham gecontroleerd onderzoek vormt dan ook het minimaal vereiste niveau voor passend bewijs.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoektermen

Het CVZ heeft op 30 juli 2012 een literatuur search verricht en op 1 februari 2013 een update, met de volgende zoektermen:
("Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh] OR (obsessive[tiab] AND compulsive[tiab] AND (disorder[tiab] OR disorders[tiab])) OR OCD[tiab]) AND ("deep brain stimulation"[MeSH Terms] OR ("deep"[tiab] AND "brain"[tiab] AND "stimulation"[tiab]) OR "deep brain stimulation"[tiab] OR DBS[tiab]),
Limieten: publicatiedatum vanaf 1 november 2010. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

2.2 Databases & websites

De search is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library. Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie en citatieanalyse.

Om een overzicht van standpunten en richtlijnen van organisaties voor deep brain stimulation bij OCS te krijgen zijn de websites van de volgende organisaties doorzocht: Kwaliteitskoepel.nl, ggz-richtlijnen, KCE, HAS, LBI, AETNA, CIGNA, IQWiG, G-BA, NICE, GIN, HTA-database (CRD) en National Guideline Clearinghouse (NGC).

2.3 Selectiecriteria

In– en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde door twee beoordelaars onafhankelijk van elkaar op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Systematische reviews of meta-analyses over DBS bij patiënten met therapieresistente OCS
- Gerandomiseerde studies of vergelijkende studies waarbij DBS wordt vergeleken met de standaardbehandeling (psychochirurgie) of met shamstimulatie, bij patiënten met therapieresistente OCS.
- Prospectieve case series/cohort studies waarin DBS wordt geëvalueerd bij patiënten met therapieresistente OCS.

De volgende exclusiecriteria zijn toegepast:

- Andere taal dan Nederlands, Engels, Duits of Frans.
- Niet-systematische reviews, indien op basis van abstracts geen relevante aanvullende gegevens worden verwacht.
- Case series en cohort studies waarbij dataverzameling retrospectief heeft plaatsgevonden

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er is aanvullend gezocht naar artikelen over DBS bij OCS die na het standpunt van 2010 zijn verschenen. Deze literatuursearch van juli 2012 leverde 57 studies op. Hiervan waren vijf publicaties relevant: één systematische review (De Koning 2011) en vier klinische studies. De overige 52 artikelen waren niet relevant omdat het studies zijn over andere aandoeningen dan OCS, andere interventies dan DBS, studies specifiek naar operatieprocedure, beeldvormende technieken, ethische criteria en in vitro studies, en niet-systematische reviews (bijlage 1). Uit een update van deze literatuursearch op 1 februari 2013 kwamen geen nieuwe klinische studies naar de effectiviteit van DBS, wel een artikel over de gevolgen van batterijdepletie (Vora 2012[xvii], een vervolgstudie op die van Goodman 2010[xviii]).

In deze beoordeling zijn alle relevante peer reviewed gepubliceerde studies opgenomen sinds 2003.

3.2 Systematische reviews

Er zijn twee systematische reviews gepubliceerd over DBS bij OCS (De Koning et al. (2011[xiv] en Lakhan et al. (2010[xix])). Deze reviews zijn gebaseerd op studies met niveau van bewijskracht B/C. In beide systematische reviews wordt geconcludeerd dat DBS een veelbelovende en veilige behandeling is bij patiënten met therapieresistente OCS, maar dat verder onderzoek nodig is om de behandeling te optimaliseren wat betreft selectie van patiënten, lokalisatie van stimulatie en onderzoek naar het werkingsmechanisme.

De kwaliteit van de reviews is beoordeeld met de CBO-methode.[xx] De systematische review van De Koning is van lage kwaliteit.[1] In de systematische review van Lakhan werden de klinische trials over DBS bij zowel OCS als bij patiënten met Gilles de la Tourette samengevat. De kwaliteit van deze review is matig.[2] De kenmerken en resultaten van de systematische reviews zijn weergegeven in bijlage 2. Gezien de matige tot lage kwaliteit van de systematische reviews zijn de onderliggende klinische studies in deze beoordeling opgenomen. De kwaliteit en kenmerken van deze studies worden in paragraaf 3.3 beschreven.

3.3 Kwaliteit en kenmerken van de geselecteerde studies

Er zijn in totaal 14 klinische studies, waarvan zes dubbelblinde (gerandomiseerde) sham-gecontroleerde cross-over studies, waarbij de effectiviteit van DBS in de 'aan' stand (on-fase) werd vergeleken met DBS in de 'uit' stand (off-fase) binnen één persoon. De level of evidence van deze cross-over studies is B. Zeven studies waren case series (level of evidence C) waarin de resultaten van DBS bij OCS werden beschreven. De veertiende studie betrof een prospectieve klinische studie met een staggered onset design[3] (level of evidence B/C).

---

[1] De selectieprocedure voor de geincludeerde artikelen is niet beschreven.
[2] Gehanteerde definities voor verbeterde/herstelde patiënten niet duidelijk geformuleerd.
[3] Bij 'staggered onset' is sprake van een 'gespreide start': na implantatie van de DBS apparatuur werd, in de eerste, geblindeerde, fase van deze studie, bij de helft van de (gerandomiseerde) patiënten deep brain stimulatie gegeven en bij de andere helft sham-stimulatie (Goodman 2010).

Er zijn geen studies gevonden waarin DBS met psychochirurgie is vergeleken.

In de cross-over studies waren patiënten en beoordelaars geblindeerd voor de stimulatie (on- of off-fase). De behandelaar was niet geblindeerd vanwege het instellen van de DBS parameters. In drie van de zes studies is de randomisatieprocedure goed beschreven en was deze voldoende. Bij al deze cross-over studies was er sprake van mogelijk conflict of interest vanwege betrokkenheid van een fabrikant. Of er sprake is geweest van selectief rapporteren van resultaten is niet uit te sluiten.

In alle studies zijn patiënten geïncludeerd met ernstige therapieresistentie OCS. Het betrof patiënten (> 18 jaar) die minimaal 3-5 jaar OCS hadden en een minimale Y-Bocs score variërend tussen de studies van 25 tot 30 en bij wie langdurige behandeling met medicatie en langdurige cognitieve gedragsmatige behandeling geen effect had. De selectie van patiënten werd gedaan door (onafhankelijke) multidisciplinaire teams.

Uit de studies, ook de Nederlandse, blijkt het te gaan om een gering aantal voor DBS geïndiceerde patiënten per jaar. Zij worden in gespecialiseerde centra behandeld.

De lokalisatie van de stimulatie elektroden tussen de cross-over studies varieerde. In twee studies was de lokalisatie van stimulatie de STN, in twee studies ALIC en in twee studies NAc. In de studie met staggered onset was dit VC/VS. In vijf van de zes cross-over studies werd bilateraal gestimuleerd en in één studie was stimulatie unilateraal. Ook de duur van de DBS in on-fase en DBS in de off-fase varieerden. In één studie werd naast DBS ook cognitieve gedragstherapie gegeven (tabel 1). De studies zijn klein van opzet (n = 4-16), de follow-up periode varieerde van 0 tot 31 maanden.

Een uitgebreide weergave van de kenmerken en resultaten van de cross-over studies staat in bijlage 3.

Tabel 1. Cross-over studies en een studie (*) met staggered onset

Auteur, jaartal publicatie	**Aantal patiënten**	**Behandeling**	**Lokalisatie**	**Uni-of bilaterale stimulatie**	**Duur aan/uit fase**
Denys, 2010[xxxii]	16	DBS + CBT**	NAc	bilateraal	2 wkn
Le Jeune, 2010[xxi]	10	DBS	STN	bilateraal	3 mnd
Huff, 2010[xxii]	10	DBS	NAc	unilateraal	3 mnd
Mallet, 2008[xxiii]	16	DBS	STN	bilateraal	3 mnd
Abelson, 2005[xxiv]	4	DBS	ALIC	bilateraal	3 wkn
Nuttin, 2003[xxxviii]	6	DBS	ALIC	bilateraal	3 mnd
Goodman 2010*[xviii]	6	DBS	VC/VS	bilateraal	1 mnd

** CBT = cognitieve behavioral therapy (cognitieve gedragstherapie, CGT)
NAc = Nucleus accumbens; STN = Nucleus subthalamicus; ALIC = het voorste been van de capsula interna; VC/VS = Ventrale capsula

Ook in de case series varieerde de lokalisatie van de elektroden (plaats en uni- of bilateraal). De follow-up periode varieerde van 6 tot 36 maanden. De case series zijn klein van opzet (n = 3-26). Een uitgebreide weergave van de kenmerken en resultaten van de case series staat in bijlage 4.

Tabel 2. Case series

Auteur, jaartal publicatie	Aantal patiënten	Behandeling	Lokalisatie	Uni-of bilaterale stimulatie	Follow-up
Chabardès, 2012[xxv]	4	DBS	STN	bilateraal	6 mnd
Jiménez, 2012[xxvi]	6	DBS	ITP	bilateraal	12-36 mnd
Roh, 2012[xxvii]	4	DBS	VC/VS	bilateraal	24 mnd
Tsai, 2012[xxviii]	4	DBS	VC/VS	bilateraal	15-21 mnd
Greenberg, 2010[xi]	26	DBS	ALIC/VS	uni- en bilateraal	36 mnd
Greenberg, 2006[xxx]	10	DBS	VC/VS	bilateraal	31 mnd
Gabriels, 2003[xxix]	3	DBS	ALIC	bilateraal	33-39 mnd

STN = Nucleus subthalamicus; ITP = Interfior thalamic peduncle; ALIC = het voorste been van de capsula interna; VC/VS = Ventrale capsula

3.4 Effectiviteit

3.4.1 Cross-over studies

De gemiddelde Y-Bocs score in de cross-over studies is tijdens de onderzoeksfase in de on-fase en in de off-fase gemeten. Alle studies rapporteerden een hogere gemiddelde Y-Bocs score (= hogere ernst van de klachten) tijdens de off-fase ten opzichte van de on-fase. Het gemiddeld verschil was in drie studies statistisch significant, in twee studies niet significant en in één studie is dit niet vermeld.
Het percentage patiënten met een verbetering van meer dan 35% op de Y-Bocs score (klinisch relevante verbetering) varieerde tussen 10% en 75%. In de studies waarin bilateraal gestimuleerd werd, varieerde de klinisch relevante verbetering tussen 25% en 75%.

Onderbreking van de stimulatie in de cross-over studies was voor sommige patiënten reden om te weigeren deel te nemen aan de dubbelblinde sham-gecontroleerde fase vanwege de kans op een afname van de ervaren verbeteringen tijdens de open fase. Daarom werd in twee cross-over studies afgeweken van het protocol en werd de cross-over fase verkort.

Tabel 3. Resultaten effectiviteit van DBS op ernst van de klachten in cross-over studies en de prospectieve studie met staggered onset

Auteur, jaartal publicatie	**Gemiddelde ± SD Y-Bocs on-fase**	**Gemiddelde ± SD Y-Bocs tijdens off-fase**	**Gemiddeld verschil Y-Bocs ± SD van verschil tussen off-fase vs. on-fase**	**P-waarde verandering Y-Bocs in on versus off-fase**	**Percentage patiënten met > 35% verbetering Y-Bocs gedurende de studie**
Denys, 2010	21,1	30,0	-8,9 ± 9,1	Significant	56% in de open fase
Le Jeune, 2010	18,0 ± 8,84	27,6 ± 7,0	-9,6 ± 8,1	Significant	30%
Huff, 2010	27,9 ± 6,11	31,3 ± 4,74	-3,2 ± 5,6	Niet significant	10%
Mallet, 2008	19.0 ± 8,0	28 ± 7,0	-9,0 ± 7,6	Significant	75% tijdens geblindeerde fase
Abelson, 2005	26,5 ± 10,23	29,5 ± 6,02	-2,75 ± 8,9	Niet significant	25% tijdens geblindeerde fase; 50% in open fase
Nuttin, 2003	19,8 ± 8,0	32,2 ± 3,9	-13,1 ± 6,9	Niet vermeld	50% in open fase
Goodman 2010	-	-			67% na FU 12 mnd

NB indien gegevens niet specifiek vermeld waren in het artikel, zijn deze voor bovenstaande tabel berekend uit de gegevens die wel gerapporteerd zijn.

3.4.2 *Case series*

In de case series varieerde het percentage patiënten met een klinisch relevante vermindering op de Y-Bocs van 25% tot 100% van de patiënten (tabel 4). In de case series gepubliceerd voor 2010 ligt het percentage patiënten met een klinisch relevante verbetering tussen de 25 en 67%, in de case series gepubliceerd na 2010 tussen de 50% en 100%.

Tabel 4. Resultaten effectiviteit van DBS op ernst van de klachten in de case studies

Auteur, jaartal publicatie	**Gemiddelde ± SD Y-Bocs score bij baseline**	**Gemiddelde ± SD Y-Bocs bij follow-up**	**Gem. verschil Y-Bocs follow-up vs baseline**	**P-waarde**	**% patiënten met > 35% verbetering Y-Bocs**
Chabardes, 2012	32,5	11,3	-21,3	Niet vermeld	75%
Jimenez, 2012	Niet vermeld	Niet vermeld	-22,5	Niet vermeld	100%
Roh, 2012	37,8 ± 1,8	14,8 ± 5,0	-22,2	Niet vermeld	100%
Tsai,2012	36,3 ± 2,1	24,3 ± 9,1	-12,0	P < 0,001	50%
Greenberg, 2010	34,0 ± 0,5 (SEM)	20,9 ± 2,4	-13,1	Significant	62%
Greenberg, 2006	34,6 ± 0,6 (SEM)	23,3 ± 2,1	-11,3	Significant	25%
Gabriels, 2003	-	-	-	Niet vermeld	67%

SEM = standard error of the mean

3.4.3 *Effect bij onderbreking*

Een aanwijzing voor het effect van een stimulatiebehandeling kan onbedoeld ontstaan wanneer de stimulator niet werkt doordat de batterij leeg raakt. In de studies van Greenberg (2006[xxx] en 2010[xxxi]) en Goodman en Vora (2010[xviii] resp. 2012[xvii]) bleek bij onderbreking van de stimulatie een verslechtering op te treden

van stemming en/of toename van OCD symptomen of aspecifieke angst. Wanneer de stimulatie weer werd hervat verbeterden deze symptomen weer.

3.4.4 DBS in combinatie met psychologische interventie

Alleen in de studie van Denys (2010[xxxii]) werd DBS toegepast in combinatie met cognitieve gedragstherapie. Deze psychologische interventie werd aan de DBS behandeling toegevoegd zodra er een substantiële verbetering (van gemiddeld 6 punten) van de Y-Bocs score opgetreden was, doorgaans na 8 weken stimulatie. Cognitieve gedragstherapie werd in deze studie gedurende 24 weken gegeven. De auteur geeft aan dat compulsief gedrag en vermijdingsgedrag zo lang aanwezig waren dat dit gedrag voor deze patiënten tot het 'normale' dagelijkse patroon ging behoren, en cognitieve gedragstherapie in combinatie met DBS effectief bleek om het compulsief en vermijdingsgedrag te verminderen.

3.4.5 Conclusie effectiviteit

In de sham-gecontroleerde studies (n=4-16) blijkt bij bilaterale DBS in de on fase een klinisch relevante verbetering (verbetering van > 35% op de Y-BOCs score) op te treden bij 25-75% van de patiënten.
In de twee grotere sham-gecontroleerde studies was in de stimulatie fase een klinisch relevante verbetering bij 56-75% van de patiënten, deze verbetering was statistisch significant in vergelijking met de off fase (Denys, n=16 en Mallet, n=16). Deze bevindingen over effectiviteit worden ondersteund door case studies.

In de studies vond selectie van patiënten plaats door (onafhankelijke) multidisciplinaire teams en werden de behandelingen uitgevoerd in gespecialiseerde centra. Daarnaast wordt in de literatuur gerapporteerd dat aanvullende wetenschappelijke informatie nodig is om de behandeling verder te optimaliseren voor wat betreft selectie van patiënten en lokalisatie van stimulatie. Ook moet meer inzicht verkregen worden in het werkingsmechanisme van DBS.

Op basis van de relevante wetenschappelijke literatuur concluderen we dat DBS effectief is voor *een deel* van de patiënten met zeer ernstig invaliderende en therapieresistente OCS.

3.5 Bijwerkingen en complicaties

De tot dusver beschikbare literatuur over DBS bij OCS geeft geen uitsluitsel over eventuele complicaties van DBS en de geïmplanteerde apparatuur op langere termijn.
De gevonden studies betroffen vooral de per- en postoperatieve periode en de eerste maanden na implantatie van de DBS elektroden en stimulator. In deze studies worden weinig complicaties gemeld.

Omdat de OCS studies geen afdoende beeld geven van de mogelijke complicaties (op langere termijn), heeft het CVZ ook gekeken naar bijwerkingen in studies naar de al langer toegepaste DBS, namelijk bij bewegingsstoornissen[4] (m.n. de ziekte van Parkinson).[xxxiii,xxxiv,xxxv,xxxvi,xxxvii] Studies van DBS bij deze indicatie zijn groter in omvang dan die van DBS bij OCS. Complicaties kunnen worden onderverdeeld in procedure-gerelateerde, device-/hardware-gerelateerde en stimulatie-gerelateerde complicaties.

[4] Literatuursearch in PubMed/Medline dd 15-10-2012, zoektermen: ("deep brain stimulation" OR "deep brain stimulation"[MeSH Terms]) AND (((surgery[tiab] OR surgical[tiab]) AND (complication*[tiab] OR adverse[tiab])) OR "Postoperative Complications"[Mesh]) AND parkinson* (volgnr 2012116906)

3.5.1 *Procedure gerelateerde complicaties*

Tijdelijke, aan de operatie gerelateerde complicaties die genoemd worden zijn onder meer: discomfort op plaats van operatie c.q. door het volume van de stimulator, pijn ter plaatse van de incisie, hoofdpijn, misselijkheid, tintelende hoofdhuid of gevoelloosheid, hematomen.
In de literatuur over DBS bij Parkinson wordt intracerebrale bloeding beschreven als de meest ernstige complicatie. Volgens de verschillende studies traden symptomatische cerebrovasculaire complicaties, al dan niet met blijvende neurologische symptomen, op bij 0,2% tot 1,9% van de geopereerde patiënten. Andere mogelijke proceduregerelateerde complicaties zijn epileptische aanvallen. De verschillende auteurs concluderen dat DBS bij bewegingsstoornissen een veilige procedure is: de meeste complicaties zijn voorbijgaand en mild van aard, ernstige bijwerkingen zijn zeldzaam (Seijo 2007, Hoon Park 2011, Vergani 2010, Boviatsis 2010 en Flora 2010).

3.5.2 *Device-/hardware-gerelateerde complicaties*

Uit de literatuur over Parkinson blijkt dat device-gerelateerde complicaties voorkomen, maar niet tot grote problemen leidden. Zo kwamen in 4,3% tot 7% van de procedures hardware gerelateerde complicaties voor, deze betroffen onder meer infectie (4,7% volgens de studie van Boviatsis, 5,6% in de studie van Vergani, waarbij bij 3,6% verwijderen van de hardware noodzakelijk was). Andere gerelateerde complicaties waren elektrodebreuk, lead migratie of verkeerd geplaatste lead, waarvoor meestal 'minor surgery' nodig was (Vergani 2010, Boviatsis 2010).

Opvallend is dat in geen van de studies beschreven is wat concreet gedaan wordt bij verkeerde plaatsing of migratie van de elektrodes en als DBS geen effect heeft; niet duidelijk wordt in hoeverre het verplaatsen of verwijderen van de elektrodes tot complicaties kan leiden (te denken valt aan bijvoorbeeld bloedingen of littekenvorming ter plaatse).

3.5.2.1 *Batterij vervanging*

Een aandachtspunt is de stroomvoorziening van de DBS apparatuur. Over de levensduur en vervanging van materiaal, waaronder batterijen, is de literatuur summier. Volgens het ingediende dossier is de levensduur van de batterij bij OCS beduidend korter dan wanneer toegepast bij bewegingsstoornissen/Parkinson, Momenteel zijn er oplaadbare batterijen in ontwikkeling. Een nadeel van het overzetten van huidige, niet-oplaadbare batterijen naar oplaadbare batterijen is dat hierbij vervanging van het gehele systeem (inclusief geleidedraden) noodzakelijk kan zijn.
In de studie van Nuttin (2003[xxxviii]) was het stroomverbruik bij één patiënt dusdanig, dat de batterij iedere vijf maanden vervangen moest worden. Dit was reden om de elektrodes en stimulator te verwijderen en over te gaan op capsulotomie. Greenberg (2010) rapporteert leeg raken van de batterij na vijf tot dertien maanden, deze kon bij de meeste patiënten onder lokale verdoving vervangen worden. Volgens Denys et al (2010) is de gemiddelde levensduur van een batterij 1 à 2 jaar, afhankelijk van het gebruikte voltage. Vora et al (2012) constateren dat de levensduur van de batterijen bij de zes door Goodman et al (2010) onderzochte patiënten varieert tussen 4 en 32 maanden. Zij adviseren vervanging van de batterij vóórdat deze leeg is, om verslechtering van symptomen ten gevolge van batterijdepletie te voorkómen.

De follow up periode in de gevonden studies is te kort om een uitspraak te kunnen doen over mogelijk negatieve lange termijn gevolgen van meermalen vervanging van de batterij (te denken valt aan littekenvorming en verbindweefseling ter plaatse).

3.5.3 Stimulatie-gerelateerde complicaties bij OCS

In meerdere studies naar DBS bij OCS worden duizeligheid, euforie, angst, paniek, paresthesieën, hemiballisme en concentratiestoornissen gerapporteerd. Hierbij gaat het om minder ernstige of tijdelijke stimulatiegerelateerde verschijnselen. Bij twee patiënten (van 4) in de studie van Chabardès werd blijvende gewichtstoename gerapporteerd.
Meer ernstige stimulatiegerelateerde symptomen zijn hypomanie en suïcidale gedachten. Deze klachten namen doorgaans af na aanpassing van de stimulatieparameters. In de studie van Tsai bleek echter een (van vier) patiënt hypomanie (DSM IV) te ontwikkelen, bij deze patiënt gaf DBS ook geen verbetering in de Y-BOCS. Hoe het met deze patiënt verder ging en of de stimulator al dan niet verwijderd werd, is niet door de auteurs vermeld. In de studie van Jiménez overleed één patiënt (van 6) aan een overdosis cocaïne. In hoeverre hier al dan niet een relatie was met de DBS behandeling wordt in deze studie niet vermeld.

3.5.4 Overall conclusie veiligheid DBS

Op basis van de literatuur over DBS bij bewegingsstoornissen (Parkinson) en OCS is de conclusie dat toepassing van DBS bij OCS relatief veilig is, gegeven de ernst van de aandoening en de noodzakelijkheid van de behandeling als ultimum remedium. Bij de operatie zelf bestaat een zeker risico op een ernstige complicatie zoals een cerebrovasculair accident (bijvoorbeeld hersenbloeding) Dit komt volgens de geraadpleegde literatuur bij 0,2 tot 1,9% van de patiënten voor.
De meeste procedure gerelateerde complicaties of bijwerkingen van de stimulatie zelf zijn echter mild en/of voorbijgaand en/of kunnen met kleine ingrepen worden verholpen.

3.6 Standpunten en richtlijnen

3.6.1 NICE

Het Engelse National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) heeft in 2009 aangegeven DBS bij OCS voorlopig nog niet te beoordelen. DBS wordt bij OCS niet binnen het NHS programma toegepast, behalve binnen het kader van onderzoek. NICE geeft aan dat dit besluit met regelmatige intervallen wordt heroverwogen.[5]

3.6.2 AETNA, CIGNA en ANTHEM

De Amerikaanse verzekeraars AETNA, CIGNA en ANTHEM Blue Cross Shield beschouwen DBS bij de indicatie OCS nog als experimenteel en onvoldoende effectief en vergoeden deze behandeling niet.[xxxix,xl,xli]

3.6.3 RIVIZ

Het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIVIZ) in België noemt een tegemoetkoming van de verplichte verzekering in de kosten van neurostimulatoren en toebehoren in geval van een OCS. Deze vergoeding is op 1 januari 2012 ingegaan voor een periode van 5 jaar, en data dienen geëvalueerd te worden, De evaluatie moet leiden tot het wel of niet definitief opnemen in de verplichte verzekering. In 2017 zal op basis van een eindrapport een definitieve

[5] http://guidance.nice.org.uk/IP/807, geraadpleegd in mei 2013

regeling worden voorgesteld.
In een akkoordverklaring zijn voorwaarden en follow-up nader uitgewerkt. Als inclusiecriteria worden o.a. een score op de Y-BOCs van minstens 30 uit 40 of, als alleen obesssies of compulsies worden vastgesteld, minstens 18 uit 20, en een GAF score van maximaal 45 punten. Ook dient uitgebreid neuropsychologisch onderzoek te gebeuren om pathologie goed in kaart te brengen. Verder is informed consent een voorwaarde, waarbij omstandig uitleggen aan de patiënt van voor- en nadelen van de behandeling, de risico's en psychosociale impact. Follow-up vindt gedurende vijf jaar plaats, de bevindingen worden nauwgezet bijgehouden middels een gestandaardiseerd formulier.[6]

3.6.4 Nederlandse Richtlijn

De behandeling van OCS is opgenomen in de *Multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis*, *onderdeel Obsessieve Compulsieve Stoornis* (2013).

De richtlijn concludeert op basis van de literatuur dat DBS effectief kan zijn bij OCS, en adviseert om bij patiënten met zeer ernstige, invaliderende, therapieresistente OCS deze behandeling te overwegen en een onafhankelijke, multidisciplinaire commissie bij de indicatiestelling voor DBS te betrekken. De richtlijn benadrukt dat de DBS behandeling alleen in een psychiatrisch centrum moet plaatsvinden, waar de behandeling uitgevoerd wordt binnen onderzoeksverband om zo de benodigde aanvullende gegevens over effectiviteit, lokalisatie van de elektrodeplaatsing, korte-termijn en lange-termijneffecten en risico's te verkrijgen.
De aanbevelingen uit de richtlijn worden uitgewerkt in een door de NVvP geaccordeerd document: '*Implementatie Diepe Hersenstimulatie voor Obsessieve compulsieve Stoornis in Nederland 2013*'.

In de aanbeveling ten aanzien van psychochirurgie geeft de richtlijnwerkgroep aan bij zeer ernstige therapieresistente OCS eerst te beoordelen of Deep Brain Stimulation (DBS) in onderzoeksverband te overwegen is, gezien het reversibele karakter van DBS.

In Nederland wordt DBS bij OCS gecombineerd met cognitieve gedragstherapie.
Op basis van ervaringen van de afgelopen acht jaar in Nederland stelt de NVvP dat DBS geïndiceerd is bij ongeveer 20 patiënten per jaar.

3.7 Lopende trials

3.7.1 Nederland

Denys et al. hebben de cross-over studie (n=16) waarover zij in 2010 publiceerden voortgezet als open label studie, en zijn gestart met DBS bij meer patiënten. De resultaten van het langere termijn resp. grotere onderzoek (tussen mei 2005 en juni 2012 zijn in het AMC 37 patiënten geopereerd; volgens informatie van de NVvP zijn dit in september 2013 inmiddels 42 patiënten) zijn nog niet gepubliceerd.

3.7.2 Clinical trials

Volgens Clinicaltrials.gov zijn er drie lopende klinische studies naar DBS bij OCS.

---

[6] www.riziv.be/care/nl/other/implants/information-topic/toc-ocs en www.riziv.be/care/nl/other/implants/information-topic/toc-ocs/pdf/toc-ocs-agreement-2012.pdf

3.7.2.1 Amerika

Een Amerikaanse multicenter studie (NCT00640133) betreft een gerandomiseerde cross-over studie (DBS vs. sham-stimulatie) bij 30 patiënten (in 2013 afgerond) naar de effectiviteit met een follow-up van vier jaar en blindering van patiënten en beoordelaar. Naar verwachting zullen de resultaten in 2015 gepubliceerd worden.

3.7.2.2 Europa

Een Europese multicenter studie (NCT01135745) (Oostenrijk, België, Duitsland, Italië, Spanje, Zwitserland) is een niet-vergelijkende open label studie naar de veiligheid van DBS bij 32 patiënten, met een follow-up van één jaar. De studie wordt in mei 2014 afgerond.

3.7.2.3 Frankrijk

In Frankrijk is een multicenter studie (NCT013293133, 'STOC2' studie) naar de DBS-behandeling: stimulatie van nucleus subthalamicus versus stimulatie van het ventrale striatum. Het betreft een gerandomiseerde studie onder 28 patiënten naar effectiviteit, veiligheid en kosteneffectiviteit van DBS, met blindering van de beoordelaar en een follow-up duur van één jaar. De studie wordt in mei 2014 afgerond.

4 Bespreking en conclusie

Patiënten met ernstig invaliderende OCS die geen of onvoldoende baat hebben bij de niet-invasieve behandelingen waren tot voor kort voor een invasieve behandeling aangewezen op psychochirurgie.
DBS is voor een klein deel van hen een mogelijk alternatief. Evenals psychochirurgie fungeert DBS voor deze kleine, selecte groep patiënten als ultimum remedium. Een voordeel van DBS is dat er, na inbrengen van de electrodes in de hersenen, sprake is van reversibele stimulatie, terwijl bij psychochirurgie een irreversibele laesie ter plaatse wordt aangebracht.

De effectiviteit van DBS is onder nauw omschreven condities toereikend aangetoond in sham gecontroleerde cross-over studies. Zo blijkt uit de literatuur dat DBS wordt toegepast bij een beperkt indicatiegebied, namelijk indien sprake is van zeer ernstige invaliderende therapieresistente obsessieve compulsieve stoornis. Het gaat hierbij om patiënten met de volgende kenmerken: patiënten met langdurig (langer dan 5 jaar) bestaande ernstige en invaliderende OCS, bevestigd met een Y-Bocs score van ten minste 25 à 30 en bij wie langdurige behandeling met medicatie en cognitieve gedragstherapie geen afdoend effect heeft gehad.

Het belang van deze nauw omschreven condities wordt ook onderschreven in de multidisciplinaire richtlijn en in een door de beroepsgroep aanvullend opgesteld implementatiedocument (zie hoofdstuk 5).
Zo is onder meer een zorgvuldige indicatiestelling door een onafhankelijk multidisciplinair team, bestaande uit leden met specifieke kennis, van belang en dient de behandeling te worden uitgevoerd in gespecialiseerde centra.

Uit de studies wordt ook duidelijk dat er nog een aantal klinische vragen is bij de toepassing van DBS zoals de meer optimale selectie van patiënten, de positie van de elektrodes en het vervolg van de behandeling op de langere termijn; al dan niet in combinatie met psychologische therapie.
Het volgen van de klinische resultaten door het op wetenschappelijk verantwoorde manier vastleggen van de uitkomsten is dan ook een noodzakelijke voorwaarde voor eventuele bijstelling en een meer effectieve toepassing.

Concluderend kan gesteld worden dat DBS bij een deel van ernstig geïnvalideerde patiënten met therapieresistente OCS een effectieve behandeling is, die fungeert als ultimum remedium en die een alternatief kan vormen voor irreversibele psychochirurgie. Bovendien kan deze behandeling, mede gezien de ervaringen met toepassing van DBS bij bewegingsstoornissen, onder de omschreven condities als voldoende veilig worden aangemerkt.

5 Inhoudelijke consultatie

Op 16 augustus 2013 zijn de conceptversies van deze achtergrondrapportage en van het hoofdrapport schriftelijk voorgelegd aan de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP), onder wie mw. I. van Vliet namens de Werkgroep Indicatiestelling Psychochirurgie Nederland (WIPN) / NedKAD; de Angst, Dwang en Fobie stichting (ADF-stichting); de Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVVN); Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en DBC-Onderhoud.

Voor de oorspronkelijke email en volledige reacties verwijzen wij naar bijlage 6. Hieronder volgt een samenvatting van de verschillende reacties.

Reactie NVvP
De NVvP kan zich vinden in de interpretatie dat DBS bij OCS een effectieve en veilige behandeling is. Ook is de NVvP het eens met de verklaring dat DBS behandeling voldoet aan het in de Zorgverzekeringswet gestelde criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met langdurige ernstige en invaliderende OCS (> 5 jaar), bevestigd met een Y-BOCS score boven 25 of 30 en langdurige behandeling met medicatie en cognitieve gedragstherapie zonder afdoende effect.

Ten aanzien van de waarborgen voor de effectiviteit van de behandeling (zie hoofdrapport) kan de NVvP zich vinden in de gestelde voorwaarden van
1) zorgvuldige indicatiestelling door een ervaren multidisciplinair team,
2) uitvoering van de behandeling in gespecialiseerde centra,
3) het volgen van de klinische resultaten door het op wetenschappelijk verantwoorde manier vastleggen van de uitkomsten voor eventuele bijstelling en een meer effectieve toepassing.

De NVvP zond, mede naar aanleiding van de reactie van de WIPN / NedKAD (zie verder), in november 2013 een herziene versie van het document “Implementatie Diepe Hersenstimulatie voor Obsessieve Compulsieve Stoornis in Nederland 2013”. Dit implementatiedocument is bijgevoegd in bijlage 7 van dit achtergrondrapport.

Reactie WIPN / NedKAD
De WIPN / het NedKAD complimenteren voor de zorgvuldigheid en uitgebreidheid van de onderbouwing van het conceptstandpunt en ondersteunen de conclusie dat DBS een effectieve vorm van behandeling is om als ultimum remedium in te zetten bij zeer therapieresistente en ernstig geïnvalideerde patiënten met obsessieve compulsieve stoornis.

Wat betreft de specifieke vragen:
- Voor zover zij kunnen overzien is de relevante literatuur compleet.
- Eens met voorliggende interpretatie van de medisch-wetenschappelijke literatuur over DBS bij OCS.
- Voor wat betreft de gestelde waarborgen voor de effectiviteit van de behandeling geven de WIPN en NedKAD in reaktie op een eerdere versie van het implementatiedocument (zie hierboven) aan dat, in de huidige fase van ontwikkeling van DBS voor OCS in Nederland, het de voorkeur heeft om de indicatiestelling c.q. evaluatie van de indicatiestelling door de landelijke werkgroep vóór het uitvoeren van

de behandeling te laten plaatsvinden. Verder wijzen de WIPN op onduidelijkheid over wie de primair behandelverantwoordelijke is tijdens het traject van indicatiestelling, de operatie en de vervolgbehandeling, en wie zorg draagt voor de opvang van de patiënt (en familie) bij crisissituaties.

Reactie ADF-Stichting
Bij mail van Prof.dr. Frits Boer, voorzitter ADF-stichting, geeft de ADF-stichting aan het conceptstandpunt te onderschrijven. De gebruikte literatuur is overeenkomstig de state-of-the art, de interpretatie ervan is adequaat en de gestelde waarborgen voor de effectiviteit van de behandeling acht de ADF-stichting voldoende.

Reactie NVVN
Het bestuur van de NVvN heeft kennis genomen van het verzoek om beoordeling en commentaar op de stukken aangaande de stand van zaken van DBS ter behandeling van therapieresistente obsessief compulsieve stoornissen (OCD).

Reactie ZN
ZN heeft geen kritiek op de wijze waarop het CVZ tot de conclusie gekomen is dat DBS bij een kleine groep niet met ander middelen behandelbare patiënten met OCS die sterke hinder ondervinden van hun aandoening, voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.
Voor wat betreft de waarborgen voor de effectiviteit van de behandeling, schat de NVvP in dat ongeveer 20 patiënten per jaar in aanmerking komen voor DBS en heeft de NVvP een minimumnorm van 6 patiënten per jaar gesteld. Dat betekent dat de behandeling in drie centra moet worden geconcentreerd, maar bij een dermate gering aantal patiënten vraagt ZN zich af of concentratie in een enkel centrum niet meer voor de hand zou liggen.
Ten aanzien van declaratie: OCS is een psychiatrische diagnose en een GGZ-DBC zou dan ook de basis voor de declaratie moeten zijn. De DBS zelf vindt in ziekenhuizen plaats die de ingreep op basis van onderlinge dienstverlening verrekenen met de instelling die de GGZ-DBC declareert.
In dat verband wijst ZN erop dat de DBC-zorgproducten voor DBS al bestaan, in zorgproductgroep 972802: zenuwstelsel. De betrokken zorgactiviteiten (030117, 020118, 030170, 030174, 030197, 030198, 039428 en 039429) vallen onder de WBMV, hetgeen betekent dat ze alleen in door de overheid daarvoor aangewezen centra mogen worden uitgevoerd. De betreffende ZPG 972802 is diagnose-onafhankelijk opgebouwd, zodat het invoegen van een nieuwe indicatie geen formele problemen oproept. Nader overleg zal nodig zijn om uit te maken in welke centra de DBS voor OCS moet worden geconcentreerd.
Vanwege de beperkende voorwaarden valt te overwegen voor DBS een machtiging vooraf in te voeren. ZN denkt dat het niet nodig is om in de polisvoorwaarden expliciet aandacht aan DBS bij OCS te schenken.

6 Definitieve conclusie

Het CVZ concludeert dat DBS, als ultimum remedium en onder nauw omschreven condities, bij ernstig invaliderende, therapieresistente OCS voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Deze condities zijn onder meer een zorgvuldige indicatiestelling door een onafhankelijk en deskundig multidisciplinair team en uitvoering van de behandeling in gespecialiseerde centra. Daarnaast is het volgen van de klinische resultaten door het op wetenschappelijk verantwoorde manier vastleggen van de uitkomsten een noodzakelijke voorwaarde voor eventuele bijstelling en een meer effectieve toepassing.

Bijlage 1: Literatuursearch effectiviteit

Deep brain stimulation voor indicatie dwangstoornissen

- **Searchdatum:** 30-07-2012
- **Zoektermen:** ("Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh] OR (obsessive[tiab] AND compulsive[tiab] AND (disorder[tiab] OR disorders[tiab]))

OR OCD[tiab]) AND ("deep brain stimulation"[MeSH Terms] OR ("deep"[tiab] AND "brain"[tiab] AND "stimulation"[tiab]) OR "deep brain stimulation"[tiab] OR DBS[tiab]) .
Filters: Publication date from 2010/11/01

Artikel		
Klinische studies	**inclusie**	**exclusie**
1. Jimenez F, Nicolini H, et al. Electrical Stimulation of the Inferior Thalamic Peduncle in the Treatment of Major Depression and Obsessive Compulsive Disorders. World Neurosurg 2012; (aheadofprint Jul 20)	**x**	
2. Mendes Martins V, Mendes M, V, Coste J, et al. Complications chirurgicales de la stimulation cerebrale profonde : experience clinique a propos de 184 cas. Neurochirurgie 2012; aheadofprint Mar 28.		**Bijwerkingen**
3. Roh D, Chang WS, et al. Long-term follow-up of deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 2012; aheadofprint Jul 9.	**x**	
4. Tsai HC, Chang CH, Pan JI, et al. Pilot study of deep brain stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder ethnic Chinese patients. Psychiatry Clin Neurosci 2012; 66(4): 303-12.	**x**	
5. Figee M, Vink M, de Geus F, et al. Dysfunctional reward circuitry in obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 2011; 69(9): 867-74.		**Beeldvormende technieken**
6. Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR. Neurocognitive response to deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a case report. Am J Psychiatry 2011; 168(12): 1338-9.		**Case report**
7. Huston OO, Watson RE, Bernstein MA, et al. Intraoperative magnetic resonance imaging findings during deep brain stimulation surgery. J Neurosurg 2011; 115(4): 852-7.		**Beeldvormende technieken**
8. Luigjes J, Mantione M, van den Brink W, et al. Deep brain stimulation increases impulsivity in two patients with obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 2011; 26(6): 338-40.		**Case report**
9. Park YS, Kang JH, Kim HY, et al. A combination procedure with double C-shaped skin incision and dual-floor burr hole method to prevent skin erosion on the scalp and reduce postoperative skin complications in deep brain stimulation. Stereotact Funct Neurosurg 2011; 89(3): 178-84.		**Operatieprocedure**

Artikel		
10. Piallat B, Polosan M, Fraix V, et al. Subthalamic neuronal firing in obsessive-compulsive disorder and Parkinson disease. Ann Neurol 2011; 69(5): 793-802.		**Neuronale activiteit (andere uitkomstmaat?)**
11. Vora AK, Ward H, et al. Rebound symptoms following battery depletion in the NIH OCD DBS cohort: clinical and reimbursement issues. Brain Stimul 2011; aheadofprint Nov 4.		**Neuronale activiteit**
12. Welter ML, Burbaud P, Fernandez-Vidal S, et al. Basal ganglia dysfunction in OCD: subthalamic neuronal activity correlates with symptoms severity and predicts high-frequency stimulation efficacy. Transl Psychiatry 2011; 1, e5.		**Andere uitkomstmaat**
13. Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Themistocleous M, et al. Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature. Acta Neurochir (Wien) 2010; 152(12): 2053-62.		**Case report**
Reviews		
1. Bourne SK, Eckhardt CA, Sheth SA, et al. Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: effects upon cells and circuits. Front Integr Neurosci 2012; 6, 29.		**Niet systematische review**
2. Carron R, Chabardes S, et al. Les mecanismes d'action de la stimulation cerebrale a haute frequence. Revue de la litterature et concepts actuels. Neurochirurgie 2012; aheadofprint Mar 30		**Niet systematische review**
3. Difrancesco MF, Halpern CH, et al. Pediatric indications for deep brain stimulation. Childs Nerv Syst 2012; aheadofprint Jul 25		**Betreft kinderen**
4. Goodman WK, Alterman RL. Deep brain stimulation for intractable psychiatric disorders. Annu Rev Med 2012; 63: 511-24.		**Niet systematische review**
5. Sankar T, Tierney TS, Hamani C. Novel applications of deep brain stimulation. Surg Neurol Int 2012; 3(Suppl 1): S26-S33.		**Niet systematische review**
6. Bystritsky A, Korb AS, Douglas PK, et al. A review of low-intensity focused ultrasound pulsation. Brain Stimul 2011; 4(3): 125-36.		**Niet systematische review**
7. Conca A, Di Pauli J, Hinterhuber H, et al. Die tiefe Hirnstimulation: Zum Stand der aktuellen Forschung - eine Übersicht. Neuropsychiatr 2011; 25(1): 1-8.		**Niet systematische review**
8. de Koning PP, Figee M, van den Munckhof P, et al. Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. Curr Psychiatry Rep 2011; 13(4): 274-82.	**x**	
9. Farris S and Giroux M. Deep brain stimulation: a review of the procedure and the complications. JAAPA 2011; 24(2): 39-5.		**Niet systematische review**
10. Howland RH, Shutt LS, Berman SR, et al. The emerging use of technology for the treatment of depression and other neuropsychiatric disorders. Ann Clin Psychiatry 2011; 23(1): 48-62.		**Niet systematische review**
11. Rieu I, Derost P, Ulla M, et al. Body weight gain and deep brain stimulation. J Neurol Sci 2011; 310(1-2): 267-70.		**Niet systematische review**
12. Leiphart JW and Valone FH. Stereotactic lesions for the treatment of psychiatric disorders. J Neurosurg 2010; 113(6): 1204-11.		**Andere behandeling**

Artikel		
13. Shah RS, Chang SY, Min HK, et al. Deep brain stimulation: technology at the cutting edge. J Clin Neurol 2010; 6(4): 167-82.		**Niet syst. review**
Overige studies		
1. Delong M, Wichmann T, et al. Deep brain stimulation for movement and other neurologic disorders. Ann N Y Acad Sci 2012; aheadofprint Jul 23		**Niet-syst. review**
2. Sassi M, Zekaj E, et al. Safety in the Use of Dexmedetomidine (Precedex) for Deep Brain Stimulation Surgery: Our Experience in 23 Randomized Patients. Neuromodulation 2012; aheadofprint Jul 10		**Studie naar medicatie**
3. Aouizerate B, Cuny E, Rotge JY, et al. Is deep brain stimulation able to make antidepressants effective in resistant obsessive-compulsive disorder? Biol Psychiatry 2012; 71(11): e43-e44.		**Brief**
4. Ruck C, Larsson KJ, Mataix-Cols D. Predictors of medium and long-term outcome following capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: one site may not fit all. Eur Neuropsychopharmacol 2012; 22(6): 406-14.		**Andere behandeling**
5. Walker HC, Huang H, Gonzalez CL, et al. Short latency activation of cortex during clinically effective subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. Mov Disord 2012; 27(7): 864-73.		**Andere indicatie**
6. Chabardès S, Polosan M, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Subthalamic Nucleus Target. World Neurosurg 2012; aheadofprint Mar 30	**x**	
7. Luigjes J, de Kwaasteniet BP, et al. Surgery for Psychiatric Disorders. World Neurosurg 2012; aheadofprint Mar 30		**Niet-syst. review**
8. Machado A, Fernandez HH, Deogaonkar M. Deep brain stimulation: what can patients expect from it? Cleve Clin J Med 2012; 79(2): 113-20.		**Niet-syst. review**
9. Lipsman N, Giacobbe P, Bernstein M, et al. Informed consent for clinical trials of deep brain stimulation in psychiatric disease: challenges and implications for trial design. J Med Ethics 2012; 38(2): 107-11.		**Artikel over onderzoeksopzet**
10. Cohen MX, Bour L, Mantione M, et al. Top-down-directed synchrony from medial frontal cortex to nucleus accumbens during reward anticipation. Hum Brain Mapp 2012; 33(1): 246-52.		**Onderzoek naar neurofysiologie**
11. Schlapfer TE, Kayser S. [Brain stimulation procedures. Transcranial magnetic stimulation, magnetic seizure therapy and deep brain stimulation] Hirnstimulationsverfahren. Transkranielle Magnetstimulation, Magnetkrampftherapie und tiefe Hirnstimulation. Nervenarzt 2012; 83(1): 95-103.		**Niet-syst. Review, verschillende behandelsoorten**
12. Benabid AL, Torres N. New targets for DBS. Parkinsonism Relat Disord 2012; 18 Suppl 1, S21-S23.		**Andere indicatie**
13. van Dijk A, Mason O, Klompmakers AA, et al. Unilateral deep brain stimulation in the nucleus accumbens core does not affect local monoamine release. J Neurosci Methods 2011; 202(2): 113-8.		**Onderzoek neurobiologie**
14. Cavuoto J. Neurotech reports. Neuromodulation 2011; 14(4): 298.		**Neurotechnologie**
15. Alpert S. A humanitarian device exemption for deep brain stimulation. Health Aff (Millwood) 2011; 30(6): 1212.		**Commentaar**
16. Mavridis I and Anagnostopoulou S. Stereotactic targeting of the nucleus accumbens. Clin Neurol Neurosurg 2011; 113(4): 342-3.		**Commentaar**
17. Rigoard P, Buffenoir K, Jaafari N, et al. The accumbofrontal fasciculus in the human brain: a microsurgical anatomical study.		**In vitro onderzoek**

Artikel		
Neurosurgery 2011; 68(4): 1102-11.		
18. Lipsman N, Mendelsohn D, Taira T, et al. The contemporary practice of psychiatric surgery: results from a survey of North American functional neurosurgeons. Stereotact Funct Neurosurg 2011; 89(2): 103-10.		**Klinische praktijk**
19. Burdick AP and Foote KD. Advancing deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. Expert Rev Neurother 2011; 11(3): 341-4.		**Commentaar**
20. Fins JJ, Mayberg HS, Nuttin B, et al. Misuse of the FDA's humanitarian device exemption in deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. Health Aff (Millwood) 2011; 30(2): 302-11.		**Over (te) vroege toelating devices**
21. ECRI Institute. Deep brain stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. OR Manager 2011; 27(2): 15-8.		**Geen klinische studie**
22. Gale JT, Martinez-Rubio C, Sheth SA, et al. Intra-operative behavioral tasks in awake humans undergoing deep brain stimulation surgery. J Vis Exp 2011; (47):		**Operatieprocedure**
23. Synofzik M and Schlaepfer TE. Electrodes in the brain--ethical criteria for research and treatment with deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. Brain Stimul 2011; 4(1): 7-16.		**Ethische criteria**
24. Sironi VA. Origin and evolution of deep brain stimulation. Front Integr Neurosci 2011; 5, 42.		**Niet systematische review**
25. Schlaepfer TE, Bewernick B, Kayser S, et al. Modulating affect, cognition, and behavior - prospects of deep brain stimulation for treatment-resistant psychiatric disorders. Front Integr Neurosci 2011; 5, 29.		**Niet systematische review**
26. Schermer M. Ethical issues in deep brain stimulation. Front Integr Neurosci 2011; 5, 17.		**Niet systematische review**
27. Devergnas A and Wichmann T. Cortical potentials evoked by deep brain stimulation in the subthalamic area. Front Syst Neurosci 2011; 5, 30.		**Over geleiding in hersenen, review en dierstudie**
28. Caire F, Maubon A, Moreau JJ, et al. The mamillothalamic tract is a good landmark for the anterior border of the subthalamic nucleus on axial MR images. Stereotact Funct Neurosurg 2011; 89(5): 286-90.		**Studie naar zichtbaar maken locatie op MRI**
29. Rotge JY. Individual determination of the surgical target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. Med Hypotheses 2010; 75(6): 684.		**Operatie locatie**
30. Patel SR and Simpson HB. Patient preferences for obsessive-compulsive disorder treatment. J Clin Psychiatry 2010; 71(11): 1434-9.		**Studie naar patientpreferenties**
31. Gabriels L. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. Psychiatr Danub 2010; 22 Suppl 1, S162.		**Niet systematische review**

Bijlage 2: Overzicht kenmerken systematische reviews

Eerste auteur, Jaar publicatie (Level of evidence)	**Type onderzoek**	**Aantal patiënten, Follow-up duur**	**Interventie**	**Indicatie Patiënt-kenmerken**	**Resultaten Ernst van de symptomen, psychisch, sociaal en beroepsmatig functioneren**	**Commentaar**
De Koning 2011 (gebaseerd op B/C)	Syst. review Literatuur tot januari 2011 Case series: n = 9 Gecontrol. studies met geblind. on-off fase: n = 7	Open case studies: n= 53, Totaal ptn gecontrol.studies: n = 62 Follow-up 3-36 maanden	DBS. Vijf verschillende doelgebieden in de geselecteerde studies: AIC, VS/VC, NAc, STN, ITP. <u>Niet-vergelijkende studies</u>: 9 <u>Gecontroleerde studies</u>: 7, hierbij werden geblindeerd on- en off-fase vergeleken.	OCS. Geen selectie op/informatie over inclusiecriteria.	9 open case studies en 7 vergelijkende (on/off) studies. Alleen opsomming van bevonden resultaten DBS op psychiatrische symptomen. Bij 13 (van 16) studies Y-BOCS als uitkomstmaat, hiervan in de review alleen verandering van Y-BOCS gerapporteerd, geen absolute uitkomsten. Samenvattend rapporteren de geïncludeerde studies verbetering bij 10-100% (gemiddeld ongeveer 50%). Kleine studies variërend in design rapporteren een gemiddelde afname in Y-BOCS score van 6.8 - 20 punten; in één n=1 studie (DBS STN) was een afname van 31 punten en in één n=1 studie (DBS AIC) een afname van 27 punten in Y-BOCS score.	Heterogeniteit in verschillende studies; kleine studies. % responders per doelgebied wisselend (zo was respons op stimulatie VC/VS in 1 studie 40% (4 van 10 ptn), in andere studie 67% (4 uit 6 ptn); NAc in 1 studie 10% (1 van 10 ptn), andere studie 56% (9 van 16 ptn). Mogelijk conflict of interest, een van de auteurs is consultant voor fabrikant geweest (Medtronic) en heeft vergoedingen ontvangen.
Lakhan, 2010 (gebaseerd op B/C)	Syst. review Literatuur tot mei 2009 geïncludeerd	Totaal N=110, waarvan 42 ptnmet OCS en 1 pt met OCS en therapie-resistente depressie Follow-up 3-39 maanden	DBS. Geen selectie op studie-design.	OCS. Geen selectie op inclusie criteria.	Alleen opsomming van bevonden resultaten DBS op psychiatrische symptomen. Niet mogelijk om data te poolen door grote diversiteit aan uitkomstmaten. Samenvattend rapporteren de geïncludeerde studies verbetering in 60-100% en herstel in 25-100% van de patiënten.	

Bijlage 3: Overzicht kenmerken gerandomiseerde cross-over studies

Eerste auteur, Jaar publicatie (Level of evidence)	**Type onderzoek**	**Aantal patiënten, Follow-up duur**	**Interventie**	**Indicatie Patiënt-kenmerken**	**Resultaten Ernst van de symptomen**	**Commentaar**
Denys 2010 (B/C)	Cross-over studie: Dubbelblind gerandomiseerde (sham) stimulatie met geblindeerde allocatie stimulatiestatus in randomisatiefase	N=16 Op basis power analyse, om klinisch verschil van 9 punten Y-BOCS score te detecteren. 2/16 geen participatie dubbel blind sham stimulatie. Follow-up 12 maanden	DBS vs sham-stimulatie NAc (bilateraal) 3 fases: * 8 maanden open stimulatie, waarbij na ong. 8 weken toevoeging van cognitieve gedragstherapie; * 1 maand geblindeerde fase waarin 2x 2 weken on gevolgd door off (of vice versa) stimulatie; * 12 maanden open stimulatie.	Refractaire OCS Inclusie criteria: DSM IV gediagnosticeerd, >5jr, >28 Y-BOCS, < 45 GAF Geen of onvoldoende respons op > 4 typen medicatie en cognitieve therapie. Leeftijd tussen 18-65 jaar. Geslacht, man: n = 9 (56%). Leeftijd: gemiddeld 42.6 jaar (range 21-59). Duur OCS in jaren: 28.4, range 8-48. Comorbiditeit: MDD: n = 6. Milde angststoornis: n = 2 Geen comorbiditeit: n = 8	Primaire effectiviteit verandering Y-BOCS tov baseline. Herstel >35% verandering. Pre-operatieve gemiddelde baseline waarde Y-BOCS 33.7 (SD 3.6) Stimulatie open fase Gemiddelde daling Y-BOCS score 15.7 punten (SD 10,8; 95%CI 9.9-21.5)/ 46%. 9 patiënten responders. In de open fase bereikten 6/9 een Y-BOCS score <10 punten. Daling Y-BOCS responders 23.7 punten (SD 7)/ 72% vs non-responders 5.4 punten (SD 3.1)/ 24%. Geen van de patiënten verslechterde. Cross-over fase Gemiddeld verschil on/sham stimulatie 8.8 (SD 9.1) punten (95%CI 3.6-14.1. p=0.003).	Oorspronkelijke cross-over periode 2x3 maanden. Teruggebracht tot 2x2 weken na observatie grote effecten in de open fase. Blindering sham stimulatie in 4/8 patiënten opgeheven, na acute verslechtering van symptomen DBS werd gecombineerd met cognitieve gedragsmatige therapie.

					2e open stimulatiefase Gemiddelde verandering tov pre-operatieve baseline score 17.5 (SD 8.3. 95%CI 13.1-22. p=0.001)	
Le Jeune, 2010 (B/C)	Cross-over studie	N=10 Geen follow-up na studie protocol	DBS vs sham-stimulatie STN (bilateraal) 3 maanden post-operatief start geblindeerde randomisatie 2x 3 maanden on/sham stimulatie, gescheiden door 1 maand wash-out periode	Ernstig refractaire OCS, therapie resistent: DSM IV gediagnosticeerd Inclusie criteria: Beschreven in Mallet 2008. Geslacht, man: n = 5 (50%). Leeftijd: gemiddeld 46.2 jaar (SD 8.4). Duur OCS in jaren: 20 (SD 12.9).	Mediane Y-BOCS alle patiënten sham-stimulatie: 31 (18-36) Mediane Y-BOCS alle patiënten on-stimulatie: 19 (0-30). p=0.05, net statistisch verschil. Geen effect volgorde (sham) stimulatie (p=0.16) of carryover effect (p=0.23)	Conflict of interest niet uitgesloten (sponsoring van een van de auteurs door Medtronic).
Goodman, 2010 (B/C)	Dubbelblind gerandomiseerde stimulatie met staggered onset (na 30 dagen) en ongeblindeerde voortzetting na 60 dagen.	N=6 Follow-up min 12 maanden	DBS vs sham-stimulatie in VC/VS (bilateraal) Na 30 dagen postoperatief start van geblindeerde stimulatie (stimulatie of sham), na 60 dagen werd iedereen gestimuleerd.	Ernstige refractaire OCS Inclusie criteria: DSM IV criteria voor OCS, > 28 Y-BOCS, >5jr (vanaf leeftijd 18 jaar). Geslacht, man: n = 2 (33.3%). Leeftijd: gemiddeld 36.2 jaar (range 27-52). Duur OCS in jaren: 24.0, range 11-35.	4 (van 6) patiënten responders[7] na 12 maanden stimulatie, waarvan 3 binnen 3 maanden.	Pilot studie. Apparatuur is gesponsord door fabrikant en auteurs geven een mogelijke conflict of interest aan.

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

			(ongeblindeerde voortzetting).	Comorbiditeit: MDD: n = 1. Tourette syndroom: n = 1 Geen comorbiditeit: n = 4		
Huff, 2010 (B/C)	Cross-over studie: dubbelblind (sham) stimulatie	N=10 2x 3 maanden exposure Follow-up van 6 maanden	DBS (unilateraal) vs sham in nucleus accumbens	Chronische ernstige therapie resistente OCS Inclusie criteria: OCS > 5 jaar. Leeftijd 21-65 jaar. Y-BOCS ≥ 25, therapie resistent, gedefinieerd als <35% verbetering in Y-BOCS na 4 verschillende behandelingen Geslacht, man: n = 6 (60.0%). Leeftijd: gemiddeld 36.3 jaar (range 25-44). Duur OCS in jaren: 22.2, range 12-39. Comorbiditeit: MDD: n = 6.	Gemiddelde Y-BOCS score verbeterde van 32.2 (±4,0) naar 25.4 (±6.7) na 12 maanden (p<0.05) Bij 5 van 10 patiënten was er sprake van > 25% verbetering. Bij 1 van 10 patiënten was er sprake van > 35% verbetering.	Korte follow-up Geen drop-out gedurende 1ste jaar. 6 patiënten veranderde van medicatie na de eerste 6 maanden dubbel-blinde fase. Studie is (deels) gesponsord door fabrikant
Mallet, 2008 (B/C)	Cross-over studie: dubbelblind gerandomiseerde (sham) stimulatie	N=16 (na inclusie 18 ptn: 1 trok zich terug, bij 1 elektrode verwijderd ivm infectie). Studieduur 10 mnd. Follow-up is 3 maanden	DBS vs sham-stimulatie in de STN 2 x 3 maanden behandel cyclus (on/off of vice versa), gescheiden door 1 maand 'washout' periode.	Ernstige refractaire OCS Inclusie criteria: DSM IV gediagnosticeerd, > 5 jr. > 25 Y-BOCS, < 40 GAF, > 4 CGI. Geen respons op medicatie en cognitieve therapie. Leeftijd 18-60 jaar.	Y-BOCS : 19 (+/- 8) vs 28 (+/- 7), p=0.001	Investigator meetings zijn gesponsord door fabrikant en auteurs geven een mogelijk conflict of interest aan

			Medicatie was voortgezet tijdens studie. Aanvang eerste (sham)stimulatie was 2 maanden na plaatsen van elektrodes	Geslacht, man: n = 10 (62.5%). Leeftijd: gemiddeld 32.3 jaar, range 29-56). Duur OCS in jaren: 22.2, range 12-39. Comorbiditeit: MDD: Eerder: n = 4, nu: n = 2.		
Abelson, 2005 (B/C)	Cross-over studie: dubbelblind gerandomiseerde (sham) stimulatie gevolgd door open label lange termijn stimulatie	n=4 Follow-up 4-24 maanden	DBS AIC, 12 weken dubbel blind on-off design: 4 opeenvolgende periodes van 3 weken gerandomiseerd 2x on, 2x off. Gevolgd door 'open' lange termijn behandeling.	Ernstige refractaire OCS Inclusie criteria: Y-BOCS >25 Geslacht, man: n = 2 (50.0%). Leeftijd: gemiddeld 40.2 jaar, range 27-52. Duur OCS in jaren: gemiddeld 22.5, range 11-46. Comorbiditeit: MDD: n = 3.	Te kleine groep om statistisch significante effecten tussen off en on stimulatie te kunnen verkrijgen Bij 1/4 patiënten was er een effect > 35% Y-BOCS tijdens geblindeerde fase. Bij 2/4 patiënten was er een effect > 35% Y-BOCS tijdens open fase.	Kleine studie. Karakter van een pilot studie. Apparatuur is gesponsord door fabrikant
Nuttin, 2003 (B/C)	Cross-over studie: dubbelblind gerandomiseerde (sham) stimulatie.	N=6, waarvan 4/6 partici-patie in cross-over design Follow-up range: 3-31 maanden	DBS AIC (bilateraal). 2x3 maand on/off stimulatie Bij 2 patiënten duurde off-periode 5 en 10 weken respectievelijk.	Ernstige refractaire OCS Inclusie Y-BOCS >30, GAF <45 voor min 5 jr. Geen respons op medicatie en cognitieve therapie. Leeftijd 18-60 jaar.	Bij 3/4 patiënten was er sprake van >35% reductie van de Y-BOCS score tijdens geblindeerde fase.	Tijdens de studie is de sham-off periode verkort van 3 maanden naar 5 weken.

Bijlage 4: Overzicht kenmerken case series

Eerste auteur, Jaar publicatie (Level of evidence)	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie Patiënt-kenmerken	Resultaten Ernst van de symptomen	Commentaar
Chabardès et al. 2012 (C)	Case series	N = 4 Follow-up 6 maanden	DBS: bilateraal t.p.v. niet-motorische gedeelte van STN (mediaal / anterior) 3389 electrode (Medtronic), Kinetra stimulator (Medtronic) Freq 130 Hz, pulsbreedte 60µs	OCS. DSM IV gediagnosticeerd door 2 psychiaters, > 5 jr. Y-BOCS > 25, GAF score < 40 en GCI > 4. Geen respons op medicatie (≥12 wkn) en cognitieve gedragstherapie (≥1 jr, bij 2 therapeuten).	Gemiddelde Y-BOCS score (n =4) was 32.5 bij aanvang en na 6 maanden 11.3. 3 van 4 patiënten waren responders; de Y-BOCS score verbeterde bij deze ptn met meer dan 70%. 1 pt niet/gedeeltelijk responder (34% verbetering).	Kleine studie; geen vergelijking met sham-stimulatie cq niet-stimuleren
Jiménez, 2012 (C)	Case series. (Proof of concept op een specifiek doel (ITP stimulatie)).	N = 6 Follow-up 3 jr bij 3 ptn, bij overige 3 ptn 1 jr.	DBS. Inferior thalamic peduncle (ITP, vlakbij middenlijn). Stimulatieparameters: 130 Hz, 450 µs; amplitude 5,0 V.	OCS ≥ 5 jr, DSM IV gediagnosticeerd door 2 psychiaters,. Y-BOCS: > 23. Geen respons op medicatie en cognitieve therapie (≥6mnd). Gemiddelde leeftijd: 34.7 jaar (SD 5.9). Duur OCS in jaren: 16.2, (SD 10.0). Comorbiditeit: n=3 drugsverslaving (wel abstinentie ≥6 voorafgaande mnd); n=1 schizofrenie.	Y-BOCS score (*n = 6*) Baseline: Gemiddeld 35.8 (SD 5.9, range 25-40) Na 1 jaar: gemiddeld 17.5 (SD 3.6, range 14-22). Verbetering is significant (p =0.026). Y-BOCS score (*n = 3*) na 2 jaar: gemiddeld 14.0 (SD 7.8, range 5-19); na 3 jaar gemiddeld 13.3 (SD 5.7, range 7-18). Verbetering in Y-BOCS bij 12 maanden (n = 6) was gemiddeld 51% (range 44-58) en bij 36	Het betreft een kleine pilot c.q. voorlopige studie. Geen vergelijking met sham-stimulatie cq niet-stimuleren. Lange follow-up bij 3 ptn, bij de overige 3 ptn echter loss-to-follow-up na 1 jr (2 door overlijden, 1 'kwam niet meer voor follow-up'), mogelijke selectiebias.

					maanden (n = 3) 59%. De grootste verbetering werd gerapporteerd door de [enige] patiënt zonder comorbiditeit (zoals drugsverslaving).	
Roh, 2012 (C)	Case series	N = 4 Follow-up 24 maanden	DBS in VC/VS (bilat.) Electrode Medtronic model 3387; pulsgenerator: Soletra, Medtronic. DBS frequentie 90-130 Hz; pulsbreedte 90-270 ms, amplitude 2-5V. Medicatie en cognitieve gedragstherapie (inclusief wijzigingen hierin) waren 3 mnd na aanvang stimulatie toegestaan, omdat DBS aanvullende behandeling was bij deze groep met ernstige OCS.	OCS > 5 jr. DSM IV gediagnosticeerd. Y-BOCS > 28. Geen respons op medicatie (>12 wkn, ≥ 4 soorten) en cognitieve gedragstherapie (1 jr of na 20 sessies). Leeftijd: gemiddeld 33.8 jaar (range 18-47). Duur OCS in jaren: 16.8 (SD 5.9). Comorbiditeit: depressie: n = 3	Y-BOCS score Baseline: pre-operatief gemiddeld 37.8 (SD 1.8, range 35-39); na 2 jr gemiddeld 14.8 (SD 5.0, range ± 8-19) Alle patiënten bereikten allemaal het criterium 'volledig responder' (Y-BOCS verbetering van ≥ 35%): na 2 jaar een verbetering van gemiddeld 59.7% (SD 14.6%).	Kleine studie. Risico op selectiebias. Geen vergelijking met sham-stimulatie cq niet-stimuleren.
Tsai, 2012 (C)	Case series	N=4 (patiënten met OCS geïndiceerd voor neurochirurgie) Follow-up 15 maanden	DBS in VC/VS (bilateraal). Electrode: quadripolair, model 3387, Medtronic. Stimulatie parameters: pulsbreedte 210 µs, frequentie 130 Hz,	OCS ≥ 3 jr, DSM IV gediagnosticeerd. Y-BOCS ≥ 28. Geen respons op medicatie en cognitieve therapie. Geslacht, man: n = 4 (100%). Leeftijd: gemiddeld 25.5 jaar	Y-BOCS score Baseline: Gemiddeld 36.3 (SD 2.1, range 34-39) Na 15 maanden: Gemiddeld 24.3 (SD 9.1, range ± 14-33). De gemiddelde verbetering was 33.1% (p = 0,001). Y-BOCS per patiënt: bij 1 pt geen	Pilot studie. Geen vergelijking met sham-stimulatie cq niet-stimuleren. Exacte uitkomsten GAF en HAM-D niet voor alle ptn genoemd, gemiddelde en range daardoor niet na te gaan; bij HAM-D schaal na

			amplitude 2-6 V	(SD 5.2; range 21-30 jr). Duur OCS in jaren: 8.3 (SD 2.5). Comorbiditeit MDD: n = 3.	enkele verbetering (0%), deze ontwikkelde hypomanie (DSM IV); bij de overige ptn verbeterde de Y-BOCS score met 31%, 44% resp. 70%.	15 mnd (ten minste) 1 pt zeer ernstig depressief en bij GAF (ten minste bij 1 pt) score <40. Geen informatie over de non-responder (werd stimulator verwijderd, etc?)
Greenberg, 2010 (C)	Prospec-tieve case serie Multicenter studie, waarbij data van 4 centra met vergelijk-baar protocol zijn samenge-voegd	N=26 Follow-up tot 36 maanden (gemiddeld 31 maand) Deel van de groep heeft een opzet van 2x3 maand cross-over design gevolgd door open label stimulatie	DBS (bilateraal). anterieure limb internal capsule en ventrale striatum.	Ernstige refractaire OCS Inclusie criteria: Y-BOCS >28 (3/4 centra) en >30 (1/4). Geen respons op medicatie en cognitieve therapie Geslacht, man: n = 14 (53.8%). Leeftijd: gemiddeld 37.1 jaar, range 23-59. Duur OCS in jaren: 22.0, range 8-40. Comorbiditeit: MDD: n = 21. Geen: n = 3	Na 36 maanden significante daling YBOCS schaal: 20.9 ±2.4. Deze mate van daling was na 3 maand stimulatie bereikt. Bij 62% van de patiënten was er >35% afname van de YBOCS score. Daarnaast had 27% >25% afname van de YBOCS score.	Resultaten van 14/26 patiënten zijn eerder gerapporteerd (Nuttin 2003, Greenberg 2006).
Greenberg, 2006 (C)	Prospec-tieve case serie	N=10 Follow-up 36 maanden bij 8 patiënten	DBS bilateraal (8/10) in ventrale capsule en ventrale striatum en unilateraal (2/10) DBS werd gestart 3 weken na chirurgische interventie.	Ernstige refractaire OCS Inclusie criteria: Y-BOCS >28, geen respons op medicatie en cognitieve therapie	Na 36 maanden significante daling op Y-BOCS schaal: 23.3 ± 2.1 (moderate), waarbij gedurende 1e 3 maanden stimulatie sterkste verbetering. Bij 4/8 patiënten was er > 35% afname van de Y-BOCS Bij 2/8 patiënten was er een afname	Deels gesponsord door fabrikant.

					van 25-35%	
Gabriels, 2003 (C)	Prospectieve case serie	N=3 Follow-up van 33 – 39 maanden	DBS AIC (bilateraal). Als alternatief voor anterieure capsulotomie	Ernstige refractaire OCS Inclusie: Y-BOCS > 30, < 45 GAF. > 5 jaar. Geen respons op medicatie en cognitieve therapie. Leeftijd: 18-60 jaar.	Bij 2/3 patiënten was er sprake van > 35% reductie van de Y-BOCS score	Kleine studie. Medicatie teruggebracht tot minimum en gehele jaar constant gehouden. Baseline vs postoperatief Y-BOCS waarden missen.

Afkortingen: Y-BOCS= Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; DBS= Deep Brain Stimulation; DSM= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GAF= Global Assessment of Functioning; OCS= Obsessieve Compulsieve Stoornis

Bijlage 5: Overzicht van standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
NICE	Deep brain stimulation for OCD	The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) heeft aangegeven de techniek voorlopig nog niet te beoordelen, aangezien deze nog maar beperkt wordt toegepast in het kader van onderzoek. Dit besluit wordt met regelmatige intervallen heroverwogen.	2009, update 12-04-2013
AETNA [xl]	Deep brain stimulation	Aetna beschouwt DBS als experimenteel voor de volgende indicaties omdat er te weinig bewijs is om de effectiviteit ervan te ondersteunen: (…) Obsessive-compulsive disorder (…).	2013
CIGNA [xli]	Deep brain stimulation	CIGNA vergoed DBS niet voor obsessief-compulsieve stoornis omdat ze dit beschouwt als experimenteel en niet bewezen effectief.	15-10-2013
ANTHEM [xxxix]	Deep brain stimulation	Deep brain stimulatie wordt beschouwd als experimenteel en niet medisch noodzakelijk voor onder andere obsessief-compulsieve stoornis.	2013

Bijlage 6: Verzoek om en reacties op inhoudelijke consultatie

Oorspronkelijk verzoek consultatie

Van: Blekkenhorst, mw. B.
Verzonden: vrijdag 16 augustus 2013
Onderwerp: consultatie conceptstandpunt deep brain stimulation bij obsessief compulsieve stoornis

Geacht bestuur,

Graag vragen wij u om te reageren op bijgevoegd document. Dit betreft ons conceptstandpunt omtrent de behandeling van therapieresistente Obsessief Compulsieve Stoornis (OCS) met Deep Brain Stimulation (DBS). De resultaten van de systematische review lijken erop te wijzen dat de behandeling bij een zeer nauwkeurig omschreven groep patiënten als effectief kan worden beschouwd. Waarborgen voor de effectiviteit zijn noodzakelijk en ook in het conceptstandpunt omschreven.

Graag willen wij u de volgende vragen voorleggen:

* Bent u van mening dat er literatuur over het hoofd is gezien?
* Bent u het eens met de nu voorliggende interpretatie van de medisch- wetenschappelijke literatuur over DBS bij OCS?
* Bent u het eens met de gestelde waarborgen voor de effectiviteit van de behandeling?

Deze vraag richten wij aan de volgende partijen:
* de NVvP
* de ADF stichting
* de NVvN
* ZN

Indien uw reacties daar aanleiding toe geven zijn wij graag bereid na ontvangst van uw opmerkingen een bespreking te organiseren met de betrokken partijen.

Graag zouden we uw reactie, voorzien van argumentatie, uiterlijk 9 september a.s. ontvangen. U kunt schriftelijk maar ook per e-mail

reageren. Uw e-mail kunt u richten aan hvaan onder vermelding van: Reactie consultatie DBS bij OCS.

Met vriendelijke groet,

mw. mr. B. Blekkenhorst

Bijlagen:
1. Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk
2. Conceptstandpunt Deep Brain Stimulation bij patiënten met therapieresistente obsessieve compulsieve stoornis

Reacties op consultatie

NVvP

Reactie dd 24-9-2013 van mw drs E.J.V. Sax namens de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP):

* Bent u van mening dat er literatuur over het hoofd is gezien?
De gebruikte literatuur is volgens ons volledig.
Enkele opmerkingen: Op blz 19 van het achtergrondrapportage wordt bij 3.7 de lopende trial in het AMC genoemd, waarbij het aantal patiënten echter 42 moet zijn in plaats van 37.
Op blz 35 van het achtergrondrapportage wordt de wisselende respons op DBS genoemd met als voorbeeld een respons van 10% bij NAc DBS (Huff et al, 2010). Dit betrof echter rechtzijdige unilaterale DBS, wat hier gespecificeerd dient te worden.

* Bent u het eens met de nu voorliggende interpretatie van de medisch- wetenschappelijke literatuur over DBS bij OCS?
Wij kunnen ons vinden in de interpretatie dat DBS bij OCS een effectieve en veilige behandeling is. Ook zijn wij het eens met de verklaring dat DBS behandeling voldoet aan het in de Zorgverzekeringswet gestelde criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met langdurige ernstige en invaliderende OCS (> 5 jaar), bevestigd met een Y-BOCS score boven 25 of 30 en langdurige behandeling met medicatie en cognitieve gedragstherapie zonder afdoende effect.

* Bent u het eens met de gestelde waarborgen voor de effectiviteit van de behandeling?
Wij kunnen ons vinden in de gestelde voorwaarden van
1) zorgvuldige indicatiestelling door een ervaren multidisciplinair team,
2) uitvoering van de behandeling in gespecialiseerde centra,
3) het volgen van de klinische resultaten door het op wetenschappelijk verantwoorde manier vastleggen van de uitkomsten voor eventuele bijstelling en een meer effectieve toepassing.

WIPN / NedKAD

Reactie dd 12-9-2013, mw I.M. van Vliet, psychiater, namens het Nederlands Kenniscentrum Angst- en Depressie (NedKAD) en de Werkgroep Indicatiestelling Psychochirurgie Nederland (WIPN):

Allereerst complimenten voor de zorgvuldigheid en uitgebreidheid van de onderbouwing van uw conceptstandpunt. We ondersteunen van harte uw conclusie dat DBS een effectieve vorm van behandeling is om als ultimum remedium in te zetten bij zeer therapieresistente en ernstig geïnvalideerde patiënten met obsessieve compulsieve stoornis.

Wat betreft uw specifieke vragen:

- Is er relevante literatuur over het hoofd gezien? Voor zover wij kunnen overzien is de relevante literatuur compleet.
- Eens met voorliggende interpretatie van de medisch-wetenschappelijke literatuur over DBS bij OCS? Ja.
- Eens met de gestelde waarborgen voor de effectiviteit van de behandeling? Wat ons betreft vanwege twee inhoudelijke punten niet helemaal .

Toelichting: In het door u toegezonden concept Implementatie DBS voor OCS in Nederland 2013-document (wel in een vroege conceptversie eerder gezien maar niet in deze versie, en dus ook niet geaccordeerd) wordt gesproken van een landelijke Werkgroep DBS Psychiatrie die achteraf evalueert hoe de indicatiestelling verlopen is. Ons inziens zou het de voorkeur hebben om, in de huidige fase van ontwikkeling van DBS voor OCS in Nederland, de indicatiestelling c.q. evaluatie van de indicatiestelling door de landelijke werkgroep vóór het uitvoeren van de behandeling te laten plaatsvinden.
Ons tweede punt betreft onduidelijkheid over wie de primair behandelverantwoordelijke is tijdens het traject van indicatiestelling, de operatie en de vervolgbehandeling, en wie zorg draagt voor de opvang van de patiënt (en familie) bij crisissituaties. De rol en verantwoordelijkheden van de verwijzend psychiater lijken in het document een grotere te zijn dan passend voor een psychiater die meestal geen ervaring met deze nieuwe en experimentele vorm van behandeling heeft.

Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

Reactie dd 9-9-2013 van G. Salemink, arts M&G, namens ZN:

Hierbij ontvangt u de reactie van ZN op het concept standpunt deep brain stimulation (DBS) bij obsessief compulsieve stoornis (OCS). Het document is tot stand gekomen na een verzoek van de NVvP tot heroverweging van een negatief standpunt uit 2010, omdat nieuwe evidence beschikbaar is. Inderdaad komt u nu tot de conclusie dat DBS bij een kleine groep niet met ander middelen behandelbare patiënten met OCS die sterke hinder ondervinden van hun aandoening, voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Wij hebben geen kritiek op de wijze waarop u tot die conclusie bent gekomen.

U heeft zich echter niet beperkt tot de beoordeling van de stand van wetenschap en praktijk, maar zich ook uitgesproken over een aantal waarborgen voor de effectiviteit van de behandeling. Daarbij baseert u zich op criteria van de NVvP. Er is een multidisciplinaire richtlijn en een leidraad van de NVvP voor implementatie van DBS voor OCS. Onafhankelijke indicatiestelling zal door een Landelijke Werkgroep Indicatiestelling DBS Psychiatrie geschieden. De NVvP schat in dat ongeveer 20 patiënten per jaar in aanmerking komen voor DBS en heeft een minimumnorm van 6 patiënten per jaar gesteld. Dat betekent dat de behandeling in drie centra moet worden geconcentreerd, maar bij een dermate gering aantal patiënten kan men zich afvragen of concentratie in een enkel centrum niet meer voor de hand zou liggen.

Tenslotte heeft u ook al met de NZa gesproken over de vraag hoe de behandeling gedeclareerd kan worden. OCS is een psychiatrische diagnose en een GGZ-DBC zou dan ook de basis voor de declaratie moeten zijn. De DBS zelf vindt in ziekenhuizen plaats die de ingreep op basis van onderlinge dienstverlening verrekenen met de instelling die de GGZ-DBC declareert.
In dat verband wijzen wij u erop dat de DBC-zorgproducten voor DBS al bestaan. Ze bevinden zich in zorgproductgroep 972802: zenuwstelsel. De betrokken zorgactiviteiten (030117, 020118, 030170, 030174, 030197, 030198, 039428 en 039429) vallen onder de WBMV, hetgeen betekent dat ze alleen in door de overheid daarvoor aangewezen centra mogen worden uitgevoerd. De betreffende ZPG 972802 is diagnose-onafhankelijk opgebouwd, zodat het invoegen van een nieuwe indicatie geen formele problemen oproept. Nader overleg zal nodig zijn om uit te maken in welke centra de DBS voor OCS moet worden geconcentreerd.

Vanwege de beperkende voorwaarden valt te overwegen voor DBS een machtiging vooraf in te voeren. Wij denken dat het niet nodig is om in de polisvoorwaarden expliciet aandacht aan DBS bij OCS te schenken.

Bijlage 7. Implementatiedocument

november 2013

Implementatie Diepe Hersenstimulatie voor Obsessieve Compulsieve Stoornis in Nederland 2013

1. Inleiding

2. Indicatiestelling en Stepped Care

3. Behandelprotocol met stroomdiagram

4. Criteria Expert Centrum

1. Inleiding

Dit document is een praktische leidraad, in navolging van het Dossier "*Behandeling van patiënten met Obsessieve Compulsieve Stoornissen (OCS) met Deep Brain Stimulation (DBS)*", ingediend door Prof. Denys et al. bij het CVZ voor opname in het basispakket op juni 2012 en de Concept Richtlijn MDR Angststoornissen, Onderdeel Obsessieve Compulsieve Stoornis van het Trimbos Instituut van oktober 2012. Het document dient bij te dragen aan de standaardisatie en optimalisatie van de procedure DBS bij OCS. Tot slot dient het als werkdocument voor de nieuw op te richten landelijke werkgroep DBS Psychiatrie. Achtereenvolgens wordt:

a. De indicatiestelling middels stepped care omschreven.
b. Een voorbeeld van een behandelprotocol met stroomdiagram getoond, zoals dit momenteel in het AMC wordt toegepast.
c. Criteria voor een Expert Centrum gegeven, waar deze behandelingen kunnen worden uitgevoerd.
d. Een voorstel geformuleerd voor het oprichten van een landelijke werkgroep voor psychiatrische indicatiestellingen DBS.

2. Indicatiestelling en Stepped care (juni 2013)

Voor DBS komen patiënten in aanmerking die lijden aan een ernstige vorm van chronische OCS en refractair zijn voor de standaardbehandelingen. Het gaat daarbij om maximaal 10% van de OCS patiëntenpopulatie. Om in aanmerking te komen voor behandeling met DBS gelden de volgende voorwaarden:

1. diagnose OCS op basis van het oordeel van de psychiater, bevestigd met de Y-BOCS vragenlijst
2. > 5 jaar ernstig geïnvalideerd door OCS
3. leeftijd tussen 18 en 65 jaar
4. IQ minimaal 80

De patiënt dient alle gangbare behandelmogelijkheden voor OCS hebben doorlopen. Deze behandelstappen zijn:

1. 2 Selectieve serotonine re-uptake inhibitoren (SSRI's) in adequate dosering voor minimaal 12 weken.
2. Clomipramine in adequate dosering voor minimaal 12 weken.
3. Additief atypisch antipsychoticum in adequate dosering bij SSRI of clomipramine voor minimaal 12 weken.
4. Tenminste poliklinische en dagklinische c.q. klinische behandeling (verschillende therapeuten) met cognitieve gedragstherapie (CGT) bestaande uit tenminste wekelijkse sessies exposure met responspreventie, cognitieve therapie en dagelijkse huiswerkoefeningen volgens een angsthiërarchie.

Daarnaast gelden de volgende exclusiecriteria:

1. Co-morbide psychiatrische diagnose van:
    a. Bipolaire stoornis
    b. Psychotische stoornis
2. M. Parkinson of andere neurodegeneratieve aandoeningen, zoals dementie
3. Tic stoornis
4. Primaire diagnose persoonlijkheidsstoornis
5. Verhoogde bloedingsneiging aangetoond via laboratoriumonderzoek, of gebruik van antistolling medicijnen inclusief aspirine dat niet gestaakt kan worden peroperatief
6. IQ beneden 80

Verder worden in kaart gebracht alle eerdere (cognitief-gedragstherapeutische) behandelingen, en de motivatie, sociale steun, en verwachtingen van patiënt en familie. Dit gebeurt gedurende een kortdurende opname waar patiënten door een multidisciplinair team (psychiater, psycholoog, cognitieve gedragstherapeutisch werker/ verpleegkundige en verpleegkundig specialist) worden gezien. De bevindingen worden in een overleg met alle betrokken behandelaren besproken.

Tot slot zal er een landelijke werkgroep worden ingesteld die een plaats zal krijgen in het behandelprotocol. Deze werkgroep zal bestaan uit psychiaters, en tenminste een neuropsycholoog en neurochirurg. Deze werkgroep zal regelmatig bijeenkomen om toe te zien op de processen rond indicatiestelling en behandeling van alle OCS patiënten die in Nederland in aanmerking komen voor of al behandeld worden met DBS en voor de verdere ontwikkeling van onderhavig behandelprotocol. Een afgevaardigde psychiater uit deze commissie zal de maandelijkse DBS indicatiebespreking bijwonen om als onafhankelijk psychiater mee te beslissen over alle nieuw te includeren patiënten (die niet door deze psychiater behandeld worden).

3. Behandelprotocol diepe hersenstimulatie voor obsessieve-compulsieve stoornis

Het diagnostische en behandelprotocol zoals toegepast in het AMC is omschreven in onderstaande tabel:

Functionaris	Activiteit	Doel
Pre OK traject		
Secretariaat psychiatrie	- ontvangen verwijsbrief - toesturen diagnostische vragen-lijsten - aanvullende informatie/ voorgeschiedenis opvragen	Schriftelijke verwijzing door psychiater inclusief somatiek en psychiatrische voorgeschiedenis Secretariaat stuurt patiënt vragenlijst en vraagt aanvullende informatie betreffende patiënt aan.
Psychiater	beoordelen verwijsbrief en aanvullende informatie	Psychiater beoordeelt patiënten informatie, vraagt zo nodig additionele informatie op en besluit tot maken van eerste afspraak
Polikliniekbureau	inplannen eerste consult	Secretariaat plant patiënt in op Poli Psychiater
Psychiater Arts	intake	Op de polikliniek wordt beoordeeld of er een indicatie bestaat voor DBS aan de hand van de anamnese en aanvullende informatie. 1.Diagnose obsessieve-compulsieve stoornis 2.Ernst hiervan en aanwezige comorbiditeit 3.Therapie-resistent zoals in hoofdstuk 1 beschreven 4. Heteroanamnese partner en/of familie
Behandel team (psychiater, psycholoog, verpleegkundige)	intake vergadering	In het intakeoverleg hierna zijn er een aantal mogelijkheden: 1. Indicatie DBS mogelijk aanwezig 2. Nog geen indicatie maar indicatie voor verdere screening 3. Geen indicatie voor screening (einde zorgtraject, formuleer alternatief behandelplan) 4. Advies aanvullende behandeling (medicatie, CGT)
Psychiater	teruggavegesprek intake	Besluit wordt meegedeeld aan patiënt en naasten 1. In geval van voortzetting screening geef DBS folder mee. 2. In geval van afwijzing, formuleer alternatief behandelplan en beoordeel risico's als gevolg van afwijzing.
Bij voortzetting DBS screening:		
Psycholoog en verpleegkundige	psychologische screening	Op de polikliniek wordt beoordeeld: 1. CGT behandeling adequaat uitgevoerd 2. Mogelijkheden tot verandering (motivatie, verwachting, maatschappelijke inbedding, sociale steun)

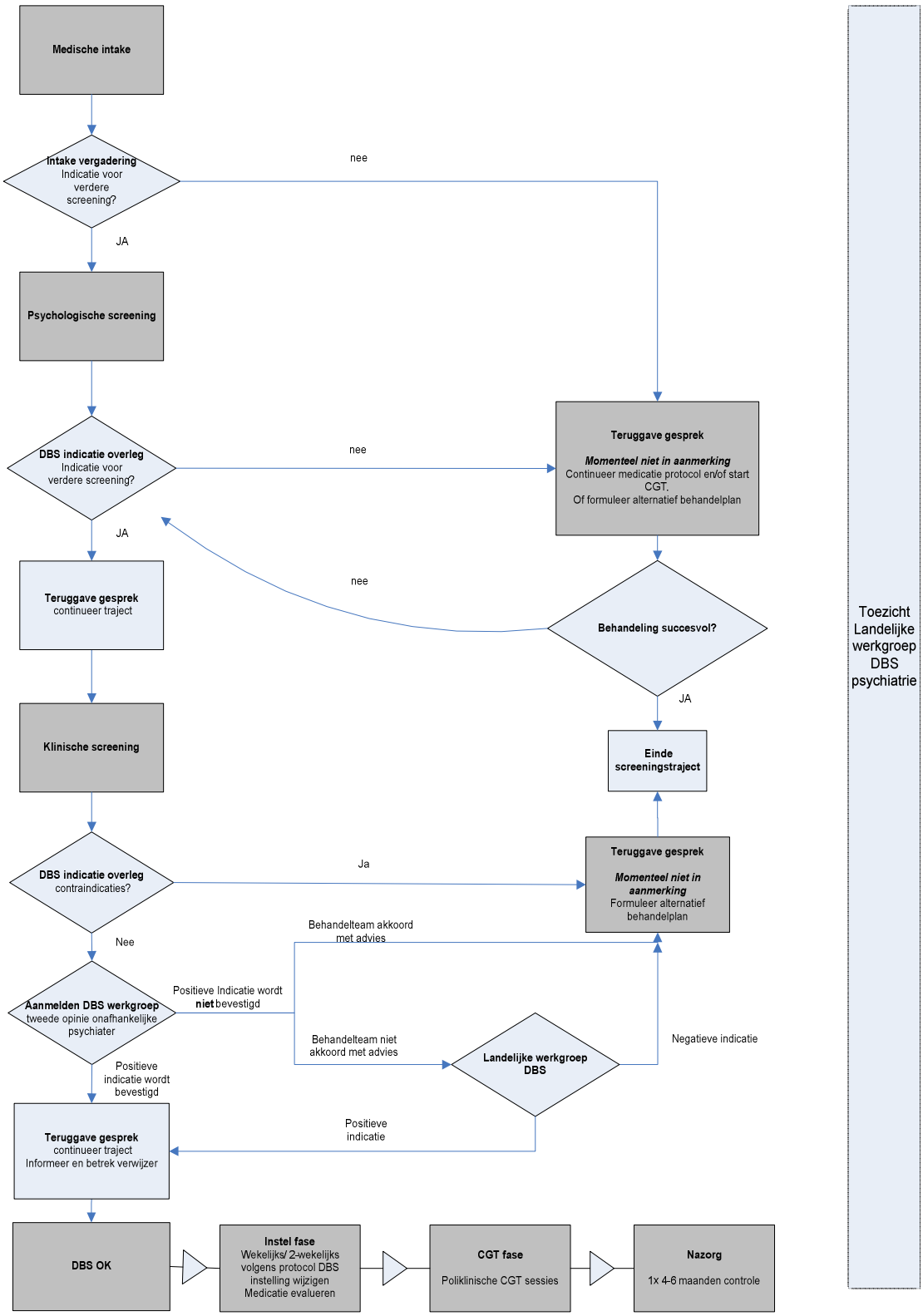
DBS team (psychiater, neurochirurg, psycholoog, verpleegkundige)	DBS indicatie overleg	Screening tot dusver wordt besproken, hierna drie mogelijkheden: 1. Indicatie voor nadere screening 2. Geen indicatie voor screening (einde zorgtraject, formuleer alternatief BHP) 3. Aanvullende behandeling (medicatie, CGT)
Psychiater, psycholoog	teruggave gesprek intake	Besluit wordt meegedeeld aan patiënt en naasten: 1. In geval van voortzetting screening, geef folder mee, verdere afhandeling secretariaat 2. In geval van afwijzing, formuleer alternatief behandelplan en beoordeel risico's als gevolg van afwijzing.
Secretariaat psychiatrie	screeningsopname inplannen	secretariaat plant patiënt in voor een 2-daagse klinische screening
Psycholoog, Verpleegkundige, Psychiater	screeningsopname	Het uitsluiten van contra-indicaties voor behandeling. 1. Gestructureerd psychologisch onderzoek • neuropsychologisch onderzoek • SCID interview as I en as II 2. Gedragstherapeutische observatie naar: • activiteiten patroon • dag-nacht ritme 3. Somatische screening (as III door psychiater) • lichamelijk onderzoek • laboratoriumonderzoek • MRI scan
Behandelend psychiater, onafhankelijk psychiater uit werkgroep, neurochirurg, psycholoog en verpleegkundige.	DBS indicatie overleg	DBS screening wordt besproken en vervolgbeleid wordt bepaald. Er zijn 4 mogelijkheden: 1. Indicatie DBS. 2. Geen indicatie 3. DBS contra-indicatie (eventueel verwijzing psychiatrische neurochirurgie) 4. Aanvullende behandeling (medicatie, CGT) 5. Indien geen overeenstemming eerste en tweede opinie: beslissing wordt genomen in landelijke werkgroep.
Landelijke werkgroep DBS Psychiatrie	Toezien op indicaties, complicaties en behandelprotocol.	Landelijke Werkgroep bestaat uit psychiaters, neuropsycholoog en neurochirurg en komt minimaal vier keer per jaar samen ter evaluatie van DBS indicatiestelling en behandelingen en om te beslissen over nieuwe indicaties bij twijfel (zie boven). Behandelteam levert hiertoe alle relevante klinische gegevens zodra indicatie gesteld is of bij twijfel (zie boven) daarvoor.
Psychiater, psycholoog	teruggave gesprek intake	Besluit wordt meegedeeld aan patiënt en naasten 1. In geval van besluit DBS, geef folder mee over het verdere verloop. 2. In geval van afwijzing, formuleer alternatief BHP en beoordeel risico's als gevolg van

		afwijzing.
Psychiater	Verwijzer betrekken	Verwijzer informeren en betrekken bij DBS voor-, behandel- en nazorgtraject. DBS-psychiater is hoofdbehandelaar maar maakt afspraken met verwijzer over eventuele medebehandeling.
Operatie fase		
Secretariaat neurochirurgie	inplannen opname en operatie	Opnamecoördinator plant preoperatieve screening en intake, en opname en operatie. Stuurt patiënt en behandelend psychiater bevestigingsbrieven.
Psychiater	Afbouw medicatie ivm verhoogd operatief bloedingsrisico.	Psychiater zorgt voor afbouw serotonerge medicatie zodat deze bij voorkeur 4 weken voor de operatie gestopt is. Eventueel klinisch, in verband met toename depressie en suïciderisico.
Anesthesioloog	preoperatieve screening	Anesthesioloog beoordeelt of de patiënt lichamelijk in goede conditie is voor de operatie.
Neurochirurg	intake	Kennismaking met patiënt en uitleg over OK
optioneel: Psychiatrische Medische Unit (PMU)	opname	1 dag voor OK komt patiënt op de PMU afdeling.
Neurochirurg	plaatsbepaling	1. berekenen van anatomische locatie, met behulp van een stereotactisch frame dat onder lokale anesthesie op het hoofd van de patiënt wordt geplaatst voor de operatie. 2. berekenen van target coördinaten, met MRI scan wordt de exacte plaats van implantatie bepaald.
OK team	1e fase operatie	Implantatie van de elektroden
Neurochirurg	2e fase van operatie	Implantatie puls generator en connectie met elektroden
OK team	nazorg operatie	Patiënt verblijft 24 op de afdeling neurochirurgie ter recuperatie en observatie complicaties.
Post OK traject		
Psychiater/ verpleegkundige	instelfase: 1-12 maanden	2 weken na operatie wordt de stimulatie aangezet en start de instelfase waar wekelijks/ 2-wekelijks stimulatie volgens een vastgesteld stimulatieprotocol wordt aangepast.
Psychiater	Herinstellen medicatie	In geval van toename depressie, angst of OCD tijdens preoperatieve medicatie-afbouw wordt medicatie direct postoperatief hervat.
DBS team (psychiater, neurochirurg, psycholoog, verpleegkundige)	Multidisciplinaire DBS patiëntenbespreking: wekelijks	Effect behandeling per patiënt iedere 6 wkn evalueren: 1. Indien beginnend effect (YBOCS daling tenminste 15%): start CGT fase. 2. Indien geen of onvoldoende effect continueer het stimulatie protocol 3. Indien goede respons (tenminste 35% verbetering YBOCS): onderhoudsbehandeling

Psycholoog/ verpleegkundige	CGT fase	Poliklinische sessies CGT indien nodig wordt stimulatie aangepast volgens stimulatieprotocol om effect te optimaliseren.
Verpleegkundige	onderhoudsbehandeling	1x om de 4-6 maanden volgt er een algemene controle, bij voorkeur samen met partner/ familie. Indien batterij leegloop wordt patiënt aangemeld voor vervanging

In een **stroomdiagram** op de volgende pagina ziet dit protocol er als volgt uit:

Beknopt stroomdiagram DBS voor obsessieve-compulsieve stoornis



4. Criteria Expert Centrum Diepe Hersenstimulatie voor Obsessieve-Compulsieve Stoornis

Met de ervaring opgedaan in de afgelopen 8 jaar stelt de NVvP in nauw overleg met de Afdeling Psychiatrie van het AMC de volgende voorwaarden voor centra die binnen Nederland diepe hersenstimulatie (DBS) voor obsessieve-compulsieve stoornis toepassen of willen gaan toepassen:

Multidisciplinair Team
Een multidisciplinair team dient aanwezig te zijn en te bestaan uit minimaal 2 personen van
elk van de volgende disciplines:

1. Psychiater: hoofdbehandelaar bij indicatie DBS voor obsessieve-compulsieve stoornissen (zie criteria onder).
2. GZ psycholoog lid van Vereniging voor Gedrag en Cognitieve Therapie (VGCT): verantwoordelijk voor de cognitieve gedragstherapie (CGT) na het instellen van DBS en verantwoordelijk voor supervisie van gedragstherapie door verpleegkundige/ cognitief gedragstherapeutisch werker.
3. Verpleegkundige geregistreerd als cognitief gedragstherapeutisch werker bij VGCT en bekwaam in DBS behandeling (Medtronics ECMT cursus gevolgd): betrokken bij instellen van DBS onder supervisie van psychiater en uitvoering van CGT onder supervisie van GZ psycholoog.
4. Neurochirurg: verantwoordelijk voor implantatie van DBS, batterijvervanging en beoordeling en behandeling van neurochirurgische complicaties (zie criteria onder).
5. Verwijzende psychiater die betrokken blijft tijdens DBS voor-, behandel- en nazorgtraject en eventueel medebehandelaar is.

Ruimte, logistiek en apparatuur
Het centrum dient de volgende ruimte, logistiek en apparatuur te kunnen bieden:
1. Polikliniek Psychiatrie en polikliniek Neurochirurgie
2. Spreekuur voor verpleegkundige
3. Operatieruimte die is uitgerust voor implantatie DBS
4. Afdeling Klinische Neurofysiologie voor diagnostiek hardware problemen.
5. Neuropsychologische testbatterij
6. Beeldvormende apparatuur:
   a) 1,5 Tesla MRI scan met Tx/Rx headcoil
   b) CT scan
   c) röntgen apparaat
7. DBS controllers voor instellen DBS parameters
8. Wekelijks multidisciplinair overleg met allen hierboven genoemde disciplines voor DBS indicatiestelling, behandelplan en troubleshooting.

9. Psychosomatische afdeling met 24-uurs verpleging voor:
   a) klinische screening en observatie ter indicatie DBS
   b) Behandeling van complicaties DBS
   c) Klinisch instellen van DBS

Kwalificaties Psychiater

1. De Psychiater dient zich duidelijk gespecialiseerd te hebben en (bij voorkeur) gepromoveerd te zijn in OCS
2. In het centrum dienen onder zijn of haar leiding per jaar minimaal 50 diagnostische onderzoeken en behandelingen van OCS patiënten plaats te vinden
3. In het centrum dienen onder zijn of haar leiding per jaar minsten 6 DBS indicaties en behandelingen plaats te vinden
4. De psychiater dient alle protocollaire behandelstappen te kunnen bieden voor OCS die voorafgaan aan DBS: adequate farmacotherapie en CGT.
5. De psychiater is in staat om een complexe second opinion uit te voeren en een alternatief multidisciplinair behandelplan op te stellen indien patiënten niet geïndiceerd blijken te zijn voor DBS.
6. De psychiater dient DBS-gerelateerde kennis te ontwikkelen en bij te houden door middel van congressen en andere vormen van scholing en bij voorkeur ook door deelname aan landelijke DBS overleggen.

Kwalificaties Neurochirurg

1. De neurochirurg dient gespecialiseerd te zijn in DBS bij neuropsychiatrische stoornissen.
2. In het centrum dienen per jaar door hem of haar minsten 6 DBS implantaties en 6 batterij vervangingen plaats te vinden.
3. De neurochirurg heeft affiniteit met de psychiatrie.

Kwalificaties voor het centrum

Het centrum dient een afdeling neurochirurgie te hebben geïncorporeerd in het ziekenhuis met een adequate intensive care en expertise op gebied van DBS.

Algemene eisen ter bevordering van kennis ten aanzien van DBS behandeling

1. Het behandelteam dient kundig en betrokken te zijn in het op wetenschappelijke wijze vastleggen van klinische gegevens rond DBS behandelingen
2. Het centrum is bereid essentiële klinische data te delen in een nationale database om kennis over de werking van DBS snel te vergroten

Landelijke Werkgroep DBS Psychiatrie

Er zal een nieuwe NVvP werkgroep DBS Psychiatrie worden opgericht. Deze werkgroep zal bestaan uit psychiaters van verschillende DBS centra in Nederland en tenminste een neurochirurg en een neuropsycholoog. De werkgroep zal minimaal vier keer per jaar samenkomen om te evalueren of de door de behandelaren vastgestelde indicatiestelling correct is verlopen, of de behandelprotocollen DBS correct zijn toegepast en of het behandelprotocol herziening behoeft. Bovendien beslist een vanuit de werkgroep afgevaardigde psychiater vooraf mee over de indicatiestelling van iedere patiënt. Wanneer er geen overeenstemming is tussen de

indicatiebeoordeling van het behandelteam en de onafhankelijk psychiater zal de werkgroep n.a.v. de verslaglegging van beide partijen een beslissing nemen. De werkgroep voert verder onaangekondigde audits uit om te zien of men zich aan de afspraken houdt. De verantwoordelijke behandelaar dient elke DBS patiënt te melden volgens een voorgeschreven protocol (volgt) en informeert twee keer per jaar de commissie met een voortgangsrapport van alle lopende behandelingen en complicaties. De ingebrachte DBS devices dienen centraal geregistreerd te worden met de mogelijkheid van een recall. Tevens dient het behandelteam ‘sentinel events’ binnen 24 uur te melden aan de commissie en de inspectie voor de gezondheidszorg. Tenslotte zal de werkgroep op basis van de evaluaties van DBS behandelingen in Nederland onderzoeken of de indicatiestelling breder of smaller zou kunnen worden.

Bijlage 8: Literatuurlijst

[i] Griez E, Honing A, Os J van, et al. Beknopte Psychiatrie. 4e dr. Assen: van Gorkum, 2003.

[ii] Balkom AJLM van, Dyck R van, Schoemaker C. Wat zijn angststoornissen en wat zijn de gevolgen? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, 2005 Geraadpleegd in augustus 2012 via www.nationaalkompas.nl.

[iii] Schoemaker C, Balkom AJLM van, Gool CH van, et al. Hoe vaak komen angststoornissen voor? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, 2010 Geraadpleegd in augustus 2012 via www.nationaalkompas.nl.

[iv] Jenike MA. Clinical practice. Obsessive-compulsive disorder. N Engl J Med 2004; 350: 259-65.

[v] Maj M, et al., (eds). Obsessive-Compulsive Disorder. 2nd ed. Chichester: Wiley, 2002.

[vi] Ravelli A, Bijl RV, Zessen G van. Comorbiditeit van psychiatrische stoornissen in de Nederlandse bevolking: resultaten van de Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). Tijdschr Psychiatrie 1998;40:531-44.

[vii] Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen (3e revisie, 2013) Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ en Trimbos-instituut. Multidisciplinaire Richtlijn Angststoornissen, onderdeel Obsessieve Compulsieve Stoornis (2013)

[viii] Denys D and Geus F de, (eds). Handboek obsessieve-compulsieve stoornissen. Utrecht: De Tijdstroom, 2007.

[ix] van Vliet IM, van Well EP, Bruggeman R et al. An evaluation of irreversible psychosurgical treatment of patients with obsessive-compulsive disorder in the Netherlands, 2001-2008. J Nerv Ment Dis. 2013 Mar;201(3):226-8.

[x] Lipsman N, Neimat JS, Lozano AM. Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target. Neurosurgery 2007:61;1-11.

[xi] Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN. Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. Neuropsychopharmacology 2010;35:317-36.

[xii] Meissner W, Leblois A, Hansel D, et al. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. Brain 2005; 128:2372-82.

[xiii] McIntyre CC, Hann PJ. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. Neurobiol Dis 2010:38;329-37.

[xiv] De Koning PP, Figee M, van den Munchof P, et al. Current status of deep brain stimulation of obsessive compulsive disorder: a clinical review of different targets. Curr Psychiatry Rep 2011:13:274-82.

[xv] Figee M, Luigjes J en Smolders R, et al. Deep brain stimulation restores frontostriatal network activity in obsessive-compulsive disorder. Nature Neurosience. 2013. DOI:10.1038/nn.3344.

[xvi] Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:400-12.

[xvii] Vora AK, Ward H, Foote KD, Goodman WK, Okun MS. Rebound symptoms following battery depletion in the NIH OCD DBS cohort: clinical and reimbursement issues. Brain Stimul. 2012 Oct;5(4):599-604.

[xviii] Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, et al. Deep Brain Stimulation for Intractable Obsessive Compulsive Disorder: Pilot Study Using a Blinded, Staggered-Onset Design. Biol Psychiatry 2010;67:535-42.

[xix] Lakhan S, Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. BMC Research Notes 2010;3:60

[xx] www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/A-Levels-of-evidence/

[xxi] Le Jeune F, Verin M, N'diaye K, et al. Decrease of prefrontal metabolism after subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study. Biol Psychiatry 2010;68:1016-22.

[xxii] Huff W, Lenartz D, Schormann M, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. Clin Neurol Neurosurg 2010;112:137-43.

[xxiii] Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. N Engl J Med 2008;359:2121-34.

[xxiv] Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 2005;57:510-6.

[xxv] Chabardès S, Polosan M, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Subthalamic Nucleus Target. World Neurosurg 2012; aheadofprint Mar 30

[xxvi] Jiménez F, Nicolini H, Lozano AM, et al. Electrical Stimulation of the Inferior Thalamic Peduncle in the Treatment of Major Depression and Obsessive Compulsive Disorders. World Neurosurg. 2012 Jul 21. [Epub ahead of print]

[xxvii] Roh D, Chang WS, et al. Long-term follow-up of deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 2012;

aheadofprint Jul 9.

[xxviii] Tsai HC, Chang CH, Pan JI, et al. Pilot study of deep brain stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder ethnic Chinese patients. Psychiatry Clin Neurosci 2012; 66(4): 303-12.

[xxix] Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, et al. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. Acta Psychiatr Scand 2003;107:275-82.

[xxx] Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology 2006;31:2384-93.

[xxxi] Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN. Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. Neuropsychopharmacology 2010;35:317-36.

[xxxii] Denys D, Mantione M, Figee M, et al. Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens for Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. Arch Gen Psychiatry 2010;67:1061-8.

[xxxiii] Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Themistocleous M, et al. Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature. Acta Neurochir 2010; 152:2053-62.

[xxxiv] Flora ED, Perera CL, Cameron AL, et al. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. Movement Disorders 2010;25:1550-1559.

[xxxv] Hoon Park J, Chung SJ, Lee CS, et al. Analysis of hemorrhagic risk factors during deep brain stimulation surgery for movement disorders: comparison of the circumferential paired and multiple electrode insertion methods. Acta Neurochir 2011;153:1573-78.

[xxxvi] Seijo FJ, Alvarez-Vega MA, Gutierrez JC, et al. Complications in subthalamic nucleus stimulation surgery for treatment of Parkinson's disease. Review of 272 procedures. Acta Neurochir 2007;149:867-75.

[xxxvii] Vergani F, Landi A, Pirillo D, et al. Surgical, medical and hardware adverse events in a series of 141 patients undergoing subthalamic deep brain stimulation for parkinson disease. World Neurosurg 2010;73:338-344.

[xxxviii] Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. Neurosurgery 2003;52:1263-72.

[xxxix] ANTHEM Blue Cross Shield. Deep Brain Stimulation. 2013. Geraadpleegd in juli 2013 via www.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050253.htm.

[xl] AETNA. Deep Brain Stimulation. 2013. Geraadpleegd in augustus 2013 via www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0208.html.

[xli] CIGNA. Deep Brain Stimulation. 2013. Geraadpleegd in oktober 2013 via www.cigna.com.