



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2023029191

Datum 15 december 2023
Betreft Standpunt High intensity focused ultrasound bij volwassen patiënten met essentiële tremor

Zorginstituut Nederland

Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. mr. B. Blekkenhorst
T +31622748832

Onze referentie

2023029191

Geachte heer Kuipers,

Hierbij zenden wij u het standpunt 'High intensity focused ultrasound (HIFU) voor volwassen patiënten met essentiële tremor'.

Standpunt

Het Zorginstituut concludeert dat HIFU bij volwassen patiënten met medicatie-resistente matige tot ernstige essentiële tremor die niet in aanmerking komen voor diepe hersenstimulatie, voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat de interventie bij de betreffende indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Waarborgen voor passende zorg

Voor het toepassen van HIFU bij volwassen patiënten met medicatie-resistente matige tot ernstige essentiële tremor die niet in aanmerking komen voor diepe hersenstimulatie is het Zorginstituut van oordeel dat waarborgen van veldpartijen noodzakelijk zijn om de effectiviteit en gepast gebruik te garanderen en daarover transparant te zijn. Wij hebben daarom de zorgaanbieders gevraagd een waarborgendocument op te stellen waarin o.a. aandacht wordt besteed aan afspraken over de behandelcriteria en de aangewezen patiëntgroep, de registratie van behandeluitkomsten en criteria over training, opleiding en certificering.

In het kader van passende zorg hebben wij de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie gevraagd de regie te nemen op de ontwikkeling van het waarborgendocument. Partijen erkennen het belang van deze waarborgen en het definitieve waarborgendocument is op 28 november jl. aangeleverd bij het Zorginstituut.

Maatschappelijke gevolgen

Op basis van het waarborgendocument kunnen zorgverzekeraars de zorg inkopen en weten patiënten welke kwaliteit van zorg ze van zorgprofessionals mogen verwachten. Het Zorginstituut gebruikt het waarborgendocument als basis om de toepassing van HIFU bij patiënten met essentiële tremor in de praktijk te monitoren. Dit doen we om de kwaliteit van de geleverde zorg hoog te houden en te zorgen voor passende zorg bij deze patiëntengroep.

Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut volgt met belangstelling de toekomstige wetenschappelijke publicaties over HIFU bij patiënten met essentiële tremor. Daarnaast monitort het Zorginstituut zes en twaalf maanden na het publiceren van het standpunt de voortgang van de afspraken uit het waarborgendocument met betrekking tot indicatiestelling, expertise van behandelaars en behandelcentra, samen beslissen en dataregistratie. De uitkomsten van de monitoring publiceren we op de werkpagina van het Zorginstituut. Op langere termijn evalueert het Zorginstituut het gepast gebruik, de effectiviteit en de complicaties van HIFU. Hiervoor gebruiken we de declaratiedata en data geregistreerd door de beroepsgroep. We vragen de beroepsgroep om op 3 en 5 jaar een evaluatierapport aan te leveren. De resultaten van de monitoring en de evaluatie bespreken we vervolgens met de beroepsgroep, de patiëntenvereniging en de zorgverzekeraars. Dit leidt mogelijk tot de nodige vervolgstappen om passende zorg te bevorderen. De evaluatie publiceren we op de publicatiepagina van het Zorginstituut.

Dit standpunt heeft als ingangsdatum 5 augustus 2022.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit

Datum
15 december 2023

Onze referentie
2023029191



Zorginstituut Nederland

Standpunt Zvw

HIFU bij patiënten met essentiële tremor

| 12 december 2023

Inhoudsopgave

	Samenvatting	4
	Hoofdstuk 1	6
1.1	Aanleiding	6
1.2	Centrale vraag	6
2	Hoe toetst Zorginstituut Nederland?	7
2.1	De procedure in vogelvlucht	7
2.1.1	Beoordeling geneeskundige zorg	7
2.1.2	Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'	7
2.1.3	Beoordelingsstappen	7
2.1.4	Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?	8
3	De te beoordelen interventie en indicatie	9
3.1	Achtergronden	9
3.1.1	Aandoening	9
3.1.2	Indicatiegebied	9
3.1.3	Prevalentie en incidentie	9
3.1.4	Oorzaak en risicofactoren	10
3.1.5	Spontaan beloop	10
3.1.6	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
3.2	De te beoordelen (nieuwe) interventie	11
3.2.1	Korte beschrijving	11
3.2.2	Werkingsmechanisme	12
3.2.3	Claim	12
3.2.4	Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling / gebruikelijke behandeling	12
3.3	Beschrijving in nationale en internationale richtlijnen	13
4	Methode systematisch literatuuronderzoek	14
4.1	Opstellen PICO en onderzoeksprofiel	14
4.1.1	PICO	14
4.1.2	Passend onderzoeksprofiel	16
4.2	Zoeken en selecteren van de evidence	17
4.3	Samenvatten van de evidence	17
4.4	Beoordelen van de kwaliteit van de evidence	17
5	Resultaten systematisch literatuuronderzoek	18
5.1	Resultaten zoekactie	18
5.2	Kenmerken geïncludeerde studies	18
5.2.1	Kenmerken RCT	18
5.2.2	Kenmerken niet-vergelijkende studies	19
5.3	Effecten interventie	20
5.3.1	Cruciale uitkomsten	20
5.3.2	Lopende studies	25
6	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'	30
6.1	Bespreking relevante aspecten	30
6.1.1	Positionering en claim	30
6.1.2	Werkingsmechanisme	30
6.1.3	Effecten	30
6.1.4	Overige overwegingen	31
6.1.5	Afweging relevante aspecten	31

6.1.6	Advies Wetenschappelijk Adviesraad (WAR)	32
6.1.7	Waarborgen voor passende zorg	32
6.2	Conclusie	32
7	Beoordelingsproces en standpunt	33
7.1	Raadpleging partijen	33
7.1.1	Voortraject	33
7.1.2	Consultatie conceptstandpunt	33
7.2	Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)	36
7.3	Standpunt Zorginstituut Nederland	36
8	Consequenties voor de praktijk	37
8.1	Zorgverzekeraars	37
8.2	Zorgaanbieders	37
8.3	Financiële paragraaf	38
8.4	Evaluatie en monitoring	38
8.5	Ingangsdatum standpunt	38
	Colofon	40
	Bijlage 1 – Wet- en regelgeving	41
	Bijlage 2 - Zoekstrategie	42
	Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies	44
	Bijlage 4 – Uitgesloten studies	51
	Bijlage 5 – Kenmerken geïnccludeerde studies	63
	Bijlage 6 - Beoordeling risico op bias	79
	Bijlage 7 – Reacties van partijen op conceptstandpunt	83
	Bijlage 8 – Waarborgendocument	86

Samenvatting

Standpunt HIFU bij patiënten met essentiële tremor

In dit standpunt beoordelen we of *high intensity focused ultrasound* (HIFU) effectieve zorg is voor patiënten met essentiële tremor. Tremor betekent trillen. De vraag is of HIFU leidt tot een afname van het trillen. En tot een verbetering in het dagelijks functioneren van patiënten.

Conclusie dat HIFU in het basispakket thuishoort

Onze conclusie is dat HIFU als verzekerde zorg thuishoort in het basispakket van de zorgverzekering. HIFU is een effectieve behandeling die leidt tot afname van het trillen. En tot een verbetering van het dagelijks functioneren van patiënten. Hieronder leggen wij uit waarom en hoe we dit hebben onderzocht.

Uitleg over de behandeling HIFU bij essentiële tremor

Een tremor is het vanzelf en oncontroleerbaar trillen of schudden van een deel van het lichaam. Bij HIFU gebruikt de arts geluidsgolven (ultrasound, echo) om de tremor te behandelen. *Ultra* betekent dat het geluid zo hoog is dat je het niet kunt horen. *Focused* betekent dat de arts de geluidsgolven precies kan richten. Daarvoor gebruikt de arts een MRI-scan. Waar de geluidsgolven samenkomen, ontstaat hitte. De hitte schakelt een stukje hersenweefsel uit in de thalamus, een deel van de hersenen dat betrokken is bij de essentiële tremor. Dit deel van de behandeling heet thalamotomie. De verhitting zorgt voor een laesie, oftewel een beschadiging. En die onderbreekt het circuit dat de tremor in stand houdt. We hebben in dit standpunt onderzocht of patiënten dan minder last hebben van het trillen.

Het doel van HIFU is om het trillen van de handen of andere lichaamsdelen te verminderen. Dan kunnen patiënten hun dagelijkse activiteiten makkelijker uitvoeren. Als dat zo is, dan leidt HIFU tot een verbetering voor de patiënt.

Uitleg over ons onderzoek naar het effect van HIFU

De patiënten die in aanmerking komen voor HIFU hebben matige tot ernstige essentiële tremor. Zij reageren onvoldoende op medicijnen en kunnen geen diepe hersenstimulatie ondergaan. Voor hen is er momenteel geen andere behandeling die standaard aangeboden wordt in Nederland. Patiënten zijn aangewezen op ondersteunende zorg. Voor de beoordeling hebben we gekeken naar het effect van HIFU op het trillen en op het dagelijks functioneren van patiënten. Ook hebben we gekeken naar het aantal complicaties na de behandeling en de ernst van die complicaties. Dit deden we om te kijken of behandeling met HIFU betere resultaten voor patiënten oplevert dan de gebruikelijke ondersteunende zorg.

De beoordeling is voornamelijk gebaseerd op één studie waarin HIFU werd vergeleken met een *sham*-behandeling. Dat is een placebo-behandeling. Daarnaast hebben we ook negen niet-vergelijkende studies meegenomen in de beoordeling. Deze tien studies beschrijven grote effecten van HIFU. De resultaten laten zien dat de het trillen behoorlijk afneemt, wat het dagelijks functioneren van de patiënten verbetert. Hoewel er na de behandeling relatief vaak complicaties optreden, verdwijnt het grootste deel hiervan binnen een jaar. Daarom is de conclusie van het Zorginstituut dat de voordelen van HIFU opwegen tegen de nadelen.

De stand van de wetenschap en praktijk

De belangrijkste taak van het Zorginstituut is het verduidelijken van de aard, inhoud en omvang van het basispakket, oftewel welke zorg in het basispakket thuishoort. Om effectieve zorg voor iedere burger te garanderen, gaan we nauwkeurig te werk bij het vaststellen van wat wel of geen verzekerde zorg is. De belangrijkste vraag daarbij is of de behandeling of zorg écht werkt. In de wet heet dit: of de zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Dit wordt beoordeeld aan de hand van gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek van goede kwaliteit. Daarnaast luisteren we naar argumenten van betrokken beroeps- en patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars. Die wegen we mee in ons uiteindelijke besluit.

Waarborgendocument voor passende zorg

Passende zorg is de rode draad in alle taken van het Zorginstituut. Bij het verduidelijken van het basispakket stellen we steeds nadrukkelijker de vraag of de geleverde zorg passend is. Dus naast effectiviteit kijken we naar vragen als: is een behandeling goed en efficiënt georganiseerd? Wordt er goede voorlichting voor patiënten ontwikkeld over de voor- en nadelen van deze zorg? De betrokken beroepsgroepen maken hierover afspraken met patiënten en zorgverzekeraars en leggen die vast in richtlijnen.

De wetenschappelijke verenigingen van neurochirurgen en neurologen hebben een waarborgendocument ontwikkeld. Daarin staan de afspraken om de zorg passend en efficiënt te organiseren, zoals:

- De criteria om HIFU als behandeling voor te schrijven aan een patiënt worden duidelijk opgeschreven.
- Er komt een registratie van behandeluitkomsten die informatie opleveren voor patiënten. Die registratie wordt ook geëvalueerd.
- Er komen criteria over training, opleiding en certificering. Zo wordt het behandelteam tijdens de eerste behandelingen getraind door een team van de fabrikant. Eerst ter plekke en later op afstand.
- Er zijn afspraken gemaakt over de centra die HIFU mogen uitvoeren bij genoemde tremorpatiënten. Twee is genoeg, want de aandoening komt niet heel vaak voor.

Het Zorginstituut vindt ook dat patiënten en hun behandelaars samen moeten beslissen of HIFU de best passende behandeling is. Dat kan alleen als de patiënt goed weet wat het verschil is tussen HIFU en de standaardbehandeling. En als de patiënt weet wat de voordelen en nadelen zijn van beide behandelingen. De beroepsgroep zal patiënteninformatie ontwikkelen voor gebruik op websites en in de spreekkamer.

Over de standpunten van het Zorginstituut

Zorginstituut Nederland geeft aan welke zorg in het basispakket zit. Een behandeling of bepaalde zorg is pas verzekerde zorg, als voldoende bewezen is dat die écht werkt. Patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars hebben inspraak tijdens het opstellen van een standpunt. Zij kunnen aangeven welke vragen zij belangrijk vinden om mee te nemen bij de beoordeling. Ook kunnen zij op het standpunt reageren voordat het Zorginstituut dit vaststelt. Uiteindelijk worden alle standpunten van het Zorginstituut zorgvuldig gelezen en besproken door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Hierin zitten onafhankelijke wetenschappers, artsen, apothekers, methodologen en gezondheidseconomen. Zij adviseren de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over het standpunt. Pas na hun advies kan de Raad van Bestuur het standpunt vaststellen en de minister van VWS informeren. Die informatie gaat dan ook naar de koepels van patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars. Ook publiceren we het standpunt op onze website. Alle reacties van betrokken partijen en de WAR zijn daarin opgenomen. En het Zorginstituut beschrijft wat we met die reacties hebben gedaan. Zo krijgt iedereen duidelijkheid en bewaken we met elkaar dat het basispakket zorg van goede kwaliteit bevat, niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk. Iedereen moet immers kunnen rekenen op goede en betaalbare zorg, nu en in de toekomst.

Hoofdstuk 1

1.1 Aanleiding

Deze beoordeling heeft betrekking op high-intensity focused ultrasound (HIFU) bij patiënten met essentiële tremor. HIFU is een transcраниële techniek waarmee met energie van geluidsgolven (echo) onder MRI-bewaking bij een wakkere patiënt een laesie wordt toegebracht in de thalamus (thalamotomie) door middel van verhitting. De thalamus is onderdeel van het centrale tremor netwerk. Middels HIFU wordt beoogd een onderbreking aan te brengen in het circuit dat de tremor in stand houdt. De populatie in deze beoordeling betreft volwassen patiënten met medicatie-resistente matige tot ernstige essentiële tremor die niet in aanmerking komen voor diepe hersenstimulatie (diep brain stimulation, DBS).

De afdelingen neurologie en neurochirurgie van het Amsterdam UMC hebben op 20 september 2022 bij het Zorginstituut een verzoek ingediend tot een duiding. Ook relevante beroepsverenigingen waren bij dit verzoek betrokken. Vervolgens heeft het Zorginstituut een screening uitgevoerd met betrekking tot de effectiviteit van HIFU. Op basis van deze screening en aanvullende gesprekken met de aanvragers heeft het Zorginstituut besloten om een formeel duidingsproces op te starten en te beoordelen of HIFU bij patiënten met een essentiële tremor voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of high-intensity focused ultrasound (HIFU) bij volwassen patiënten met medicatie-resistente matige tot ernstige essentiële tremor die niet in aanmerking komen voor diepe hersenstimulatie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de *Zorgverzekeringswet*.

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

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

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg

Wij stellen allereerst vast of de te beoordelen interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het erom welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.¹

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

2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'

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

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

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2023).²

2.1.3 Beoordelingsstappen

De beoordeling is gebaseerd op de principes van evidence-based medicine (EBM) en er wordt gebruik gemaakt van de GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) methode. De beoordeling kent de volgende stappen:

¹ Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

² Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2023). Diemen, 11 april 2023. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

- Claim en pakketvraag: Een beoordeling start met het formuleren van de doelstelling van de interventie (ook wel de claim genoemd) en de plaatsbepaling ervan. Daarna wordt de daarbij passende vraagstelling geformuleerd, oftewel de pakketvraag. Dit doet het Zorginstituut in de vorm van één of meerdere PICO(ts)-vragen³, waarmee gestructureerd duidelijk gemaakt wordt welke aspecten relevant zijn om de relatieve effectiviteit van de te beoordelen interventie te bepalen.
- Systematische literatuursearch: Hierbij wordt de relevante evidence gezocht en geselecteerd.
- Samenvatten van de evidence: Het Zorginstituut beschrijft de resultaten van de geïncludeerde studies. Indien mogelijk worden de resultaten van vergelijkbare onderzoeken samengevoegd (gepooled) tot één samenvattende schatting van het in de onderzoeken bestudeerde effect.
- Beoordelen van de kwaliteit van bewijs: Het Zorginstituut bepaalt, per uitkomst en op basis van studies die over die uitkomst rapporteren, wat de kwaliteit van bewijs is van de (gepoolde) effecten.
- Evidence naar conclusie: De kwaliteit van bewijs wordt gewogen in relatie tot de context (of eventueel contextuele factoren) waarmee alle andere relevante aspecten worden bedoeld, zoals passend onderzoek en medische argumenten, om te komen tot een oordeel SWP.

2.1.4 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?

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

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

³ PICO(ts): Patient, intervention, comparator, outcomes, time, setting

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

3 De te beoordelen interventie en indicatie

3.1 Achtergronden

3.1.1 Aandoening

Essentiële tremor is een chronische, progressieve neurologische aandoening, die zich kenmerkt door ritmisch schudden van de ledematen tijdens actie. Daarnaast kan ook het hoofd schudbewegingen maken en kan de stem gaan beven. Het beven van de benen en romp komt minder vaak voor. Bij patiënten met essentiële tremor lukken fijne motorische bewegingen met de hand niet meer. De tremor is het meest zichtbaar als patiënten hun armen voor zich uitstrekken. In een ontspannen toestand is de tremor duidelijk minder aanwezig.

Essentiële tremor is geen levensbedreigende ziekte. Wel kan de aandoening het leven van patiënten in negatieve zin beïnvloeden. Zo kunnen patiënten moeite hebben met dagelijkse activiteiten, zoals drinken, scheren, aankleden en schrijven. Daarnaast is het bekend dat stress en vermoeidheid de symptomen van essentiële tremor verergeren. Depressieve symptomen komen bij een deel van de patiënten met essentiële tremor voor^[1].

De *International Parkinson and Movement Disorder Society* bracht in 2018 herziene criteria^[2] uit voor de definitie van essentiële tremor. Een internationaal panel stelde de volgende criteria vast op basis van consensus:

- Een actietremor (bewegings- of houdingstremor) van beide armen;
- Met of zonder tremor op andere plekken (hoofd, stembanden, benen), een geïsoleerde hoofd- of stemtremor is dus geen essentiële tremor;
- Zonder andere neurologische symptomen (zoals parkinsonisme, bradykinesie/rigiditeit, ataxie en dystonie);
- Zonder acute presentatie, zonder stapsgewijze verergering en zonder dat de tremor alleen plaatsvindt bij een bepaalde taak of in een bepaalde positie;
- Een klachtenduur van ten minste 3 jaar, omdat dan voldoende duidelijk is dat er geen bijkomende andere neurologische symptomen aanwezig zijn die niet bij essentiële tremor passen.

In Nederland wordt niet altijd met het tijds criterium van 3 jaar gewerkt. In de praktijk zijn de overige diagnostische criteria het meest van belang en is er met het oog op toepasbaarheid in de praktijk ervoor gekozen om deze termijn niet op te nemen in de diagnostische criteria voor de huisarts^[3].

3.1.2 Indicatiegebied

Patiënten bij wie de diagnose matige tot ernstige essentiële tremor gesteld wordt, worden indien gewenst behandeld met medicatie. Dit heeft bij de meeste patiënten voldoende effect^[4]. Wanneer patiënten echter onvoldoende reageren op medicatie en de impact van de tremor groot is, kan DBS worden overwogen. Dit is een relatief ingrijpende behandeling, waar niet alle patiënten voor in aanmerking komen, omdat er bijvoorbeeld sprake is van co-morbiditeit, of andere factoren waardoor DBS niet mogelijk is. Voor deze patiënten is er momenteel geen andere behandeling die standaard worden aangeboden. Dit is de patiëntengroep waar dit standpunt betrekking op heeft.

3.1.3 Prevalentie en incidentie

Essentiële tremor is de meest voorkomende vorm van een niet-fysiologische tremor. De prevalentie in de algehele bevolking ligt rond de 0,5-1%. De prevalentie van essentiële tremor neemt sterk toe met de leeftijd. Bij volwassenen ouder dan 60 jaar bedraagt dit ongeveer 5%. Eén studie keek specifiek naar de prevalentie bij volwassenen ouder dan 95 jaar en vond een essentiële tremor bij circa 20% van de deelnemers^[5]. Het overgrote deel van de patiënten bezoekt de huisarts niet vanwege deze klacht; ongeveer 20% zoekt medische hulp. Volgens de

beroepsgroep is de huidige prevalentie van patiënten met matige tot ernstige essentiële tremor ca. 5700, waarvan er ca. 2400 in aanmerking zullen komen voor DBS of HIFU. Op basis van epidemiologische studies verwacht de beroepsgroep dat de incidentie van patiënten die in aanmerking komen voor een operatieve behandeling van essentiële tremor (DBS/HIFU) ligt op ongeveer 188 nieuwe patiënten per jaar. Het aantal DBS-procedures voor essentiële tremor is beperkt tot 40, volgens de Behoefteraming DBS (tot 2030)^[6]. De verwachting is dus dat per jaar ongeveer 148 nieuwe patiënten in aanmerking komen voor HIFU.

3.1.4 Oorzaak en risicofactoren

De pathofysiologie van essentiële tremor is niet volledig bekend. Bij pathologiestudies zijn structurele veranderingen waargenomen in de kleine hersenen (het cerebellum). Het cerebellum maakt deel uit van het cerebellaire-thalamus-corticale circuit, dat wordt beschouwd als het belangrijkste netwerk dat betrokken is bij tremor. Er zijn aanwijzingen voor verstoringen in dit circuit en mogelijke dysfunctie van gamma-aminoboterzuur, een neurotransmitter in de hersenen. Een deels genetische oorzaak is waarschijnlijk, aangezien essentiële tremor vaak bij meerdere personen binnen een familie voorkomt^[7].

3.1.5 Spontaan beloop

De klachten zijn over het algemeen langzaam progressief, al komt het sporadisch voor dat de ziekte sneller ernstiger wordt. Daarnaast lijkt het erop dat op latere leeftijd de progressie vaak versneld verloopt^[8]. Onderzoek naar langdurig bestaande tremor laat zien dat er grote verschillen zijn in de uiteindelijke ernst^[9].

3.1.6 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De behandeling van essentiële tremor in de eerste lijn staat beschreven in de NHG-standaard essentiële tremor uit 2021^[3]. Indien de klachten hinderlijk zijn en de patiënt een behandelwens heeft, wordt over het algemeen eerst propranolol voorgeschreven. Er wordt met een lage dosis gestart om bijwerkingen te voorkomen en de zo laag mogelijk effectieve dosis te vinden. Er worden geen andere geneesmiddelen voorgeschreven in de eerste lijn. Bij naar schatting de helft van de patiënten heeft propranolol een gunstig effect. Het gebruik van propranolol wordt beperkt door contra-indicaties⁵, bijwerkingen en interacties met andere medicatie^[4].

Bij onvoldoende effect van propranolol en bij invaliderende klachten kan een patiënt doorverwezen worden naar de tweede lijn. In de tweede lijn wordt primidon regelmatig toegepast bij onvoldoende effect of contra-indicaties voor propranolol. Omdat voor sommige patiënten een contra-indicatie voor primidon bestaat⁶, worden soms andere geneesmiddelen in de tweede lijn overwogen, zoals alprazolam, topiramaat of gabapentine. In de praktijk blijkt het effect van deze medicatie vaak beperkt, waarschijnlijk omdat de werkingsmechanismen van propranolol/primidon en andere medicatie overlappen.

Als medicamenteuze opties onvoldoende effect hebben of hinderlijke bijwerkingen geven en de tremor invaliderend is in het dagelijkse leven, wordt diepe hersenstimulatie (deep brain stimulation, DBS) van de nucleus ventralis intermedius van de thalamus overwogen. DBS is een invasieve behandelmethodede waarbij via een craniotomie elektroden in de hersenen worden geplaatst die elektrische signalen afgeven. Dit zorgt voor onderbreking van het circuit dat de tremor in stand houdt, waardoor specifieke symptomen kunnen worden onderdrukt. DBS kan zowel uni- als bilateraal worden uitgevoerd.

Bij contra-indicaties voor DBS, zoals de aanwezigheid van co-morbiditeit of bepaalde anatomische factoren, worden in uitzonderlijke gevallen experimentele behandelingen aangeboden, zoals gamma-knife thalamotomie en stereotactische radio frequency (RF) ablatie. Net als bij HIFU worden bij gamma-knife thalamotomie en stereotactische RF-ablatie een ablatie gemaakt in de thalamus, maar dan door het gebruik van ioniserende straling. Bij

⁵ Voorbeelden van contra-indicaties voor propranolol zijn astma of insuline-afhankelijke diabetes die een hypoglykemie maskeert.

⁶ Een voorbeeld van een contra-indicatie voor primidon is afhankelijkheid van een rijbewijs, voor bijvoorbeeld werk. Bij primidon gebruik geldt een rijverbod.

gamma-knife thalamotomie wordt in tegenstelling tot HIFU geen gebruik gemaakt van feedback van de patiënt gedurende de procedure. Die feedback kan aangeven of het intracranieële doelgebied de juiste is. Daarnaast duurt het enkele maanden voor de straling effect heeft. Gamma-knife thalamotomie en RF-ablatie worden, net als andere vormen van thalamotomieën, dan ook niet gezien als standaardbehandeling.

Resumerend zijn er voor de patiënten die onvoldoende reageren op medicatie en niet in aanmerking komen voor DBS, momenteel geen behandelingen die standaard worden aangeboden.

3.2 De te beoordelen (nieuwe) interventie

3.2.1 Korte beschrijving

HIFU is een transcranieële techniek waarbij met energie van geluidsgolven (echo) onder MRI-bewaking bij een wakkere patiënt een laesie wordt toegebracht in de thalamus (thalamotomie) door middel van verhitting.

Bij de voorbereiding wordt een reeks MR-beelden gemaakt om de exacte locatie van het doelgebied in de thalamus te bepalen. Een arts beoordeelt vervolgens deze beelden, identificeert het doelvolumen, schetst de behandelingscontouren en beoordeelt het behandelplan.

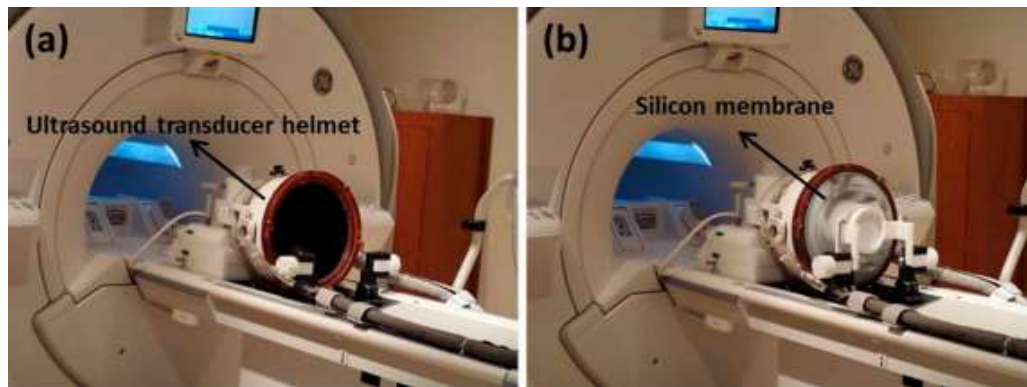
Bij de behandeling met HIFU wordt een helmvormige transducer gebruikt die ultrasone energie levert, zie: figuur 1. Deze ultrasound transducer stuurt geconcentreerde geluidsgolven door de schedel naar de thalamus waardoor warmte (58-60°C) wordt opgewekt. Deze warmte zorgt voor vernietiging (ablatie) van de zenuwcellen in het doelgebied, waardoor de overactiviteit van de zenuwbanen die de tremor veroorzaakt, wordt verminderd.

De HIFU-procedure bestaat uit drie verschillende stappen:

1. Uitlijning – Het richten en scherpstellen van de bundel ultrasone energie, die uit de transducer komt. Tijdens de hele procedure kunnen door middel van real-time feedback de parameters aangepast worden.
2. Verificatie – Het systeem levert ultrasone energie met een lage temperatuur (<49°C) bij het doelgebied af. Bij iedere aflevering wordt de wakkere patiënt onderzocht op veranderingen in tremor en gevraagd naar eventuele ongewenste effecten. Op verschillende momenten tijdens de procedure wordt de patiënt gevraagd om spiraalvormen te tekenen, en worden er neurologische onderzoeken uitgevoerd voor spraak, gevoel en motorische kracht.
3. Behandeling – Als alles is ingesteld voor een effectieve behandeling van de tremor en ongewenste bijwerkingen zijn vermeden, wordt geleidelijk de hoeveelheid ultrasone energie verhoogd, terwijl de temperatuur gecontroleerd wordt. Het afleveren van de energie duurt ongeveer 10-25 seconden waarbij een temperatuur van 58-60°C bereikt wordt.

De procedure vindt in één sessie plaats. In het algemeen zijn maximaal twee nachten opname in het ziekenhuis nodig⁷.

⁷ Dossier HIFU van fabrikant INSIGHTEC Ltd.



Figuur 1 - (a) De patiënt ligt op de MRI-tafel en het hoofd wordt geplaatst in de helmvormige ultrasonische transducer met gefaseerde array. (b) Het hoofd van de patiënt is bedekt met een flexibel siliconen membraan dat is afgesloten aan de buitenzijde van de ultrasonische transducerhelm. Ontgast en gekoeld water circuleert in het volume tussen het hoofd van de patiënt en de transducer om de oppervlaktetemperatuur te koelen en schade te voorkomen. Dit water wordt ook gebruikt om de ruimte tussen het hoofd van de patiënt en de transducers te vullen om de temperatuur van de schedelbeenderen te behouden^[10].

3.2.2 Werkingmechanisme

De nucleus ventralis intermedius van de thalamus wordt over het algemeen gezien als het doelgebied voor het chirurgisch behandelen van tremor. De thalamus is onderdeel van het centrale tremor netwerk, het cerebellaire-thalamus-corticale circuit. Waar DBS met behulp van elektrische signalen in de nucleus ventralis intermedius van de thalamus dit stukje hersenweefsel beoogt uit te schakelen, doet HIFU dat door een laesie aan te brengen in deze nucleus. Met beide technieken ontstaat een onderbreking van het circuit dat de tremor in stand houdt. Dit kan resulteren in een vermindering van de trillingsintensiteit of zelfs complete remissie^[4]. Ook bij andere thalamotomieën wordt er een laesie aangebracht in de nucleus ventralis intermedius van de thalamus. Het werkingmechanisme van deze behandelingen komt derhalve overeen.

Er zijn ook verschillen. HIFU wordt altijd unilateraal uitgevoerd. Dit betekent dat tremorgerelateerde klachten slechts aan één kant (contralateraal aan de operatie) kunnen verbeteren. In het algemeen wordt dit gedaan aan de dominante kant, dus voor rechtshandige patiënten geldt dat een laesie aangebracht wordt in de linker thalamus. DBS kan zowel uni- als bilateraal worden uitgevoerd. Daarnaast is HIFU een onomkeerbare ingreep, terwijl bij DBS de elektrische signalen die worden afgegeven, in- of uitgeschakeld kunnen worden. DBS heeft echter ook een aantal nadelen ten opzichte van HIFU. Het is een invasieve procedure waarbij stimulatiemateriaal chirurgisch wordt ingebracht. Intracraniale complicaties, infecties en erosie van de hardware kunnen leiden tot de noodzaak voor een extra operatie. Ook het periodiek vervangen van de batterij vraagt een aanvullende chirurgische behandeling. DBS heeft op dit moment de voorkeur boven HIFU, met name door het dubbelzijdig kunnen behandelen.

3.2.3 Claim

De claim is dat MRI-geleide unilaterale HIFU bij volwassen patiënten met matige tot ernstige essentiële tremor, die medicatie-resistent zijn en die niet in aanmerking komen voor diepe hersenstimulatie, leidt tot een vermindering van de tremor en een verbetering van het dagelijks functioneren, in vergelijking met beste ondersteunende zorg. Hierbij is het risico op complicaties na HIFU aanvaardbaar.

3.2.4 Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling / gebruikelijke behandeling

Patiënten die onvoldoende reageren op medicatie, kunnen desgewenst in aanmerking komen voor DBS. DBS is de standaardbehandeling voor deze patiënten en is de voorkeursbehandeling voor medicatie-resistente patiënten. HIFU zal kunnen worden ingezet bij patiënten voor wie DBS geen optie is.

Momenteel zijn er voor deze patiënten geen andere behandelingsmogelijkheden die standaard worden aangeboden. Soms worden experimentele behandelingen aangeboden, zoals gamma-

knife thalamotomie en RF-ablatie, of wordt andere dan de reeds geprobeerde medicatie voorgeschreven, zoals alprazolam, topiramaat of gabapentine. Deze behandelingen blijken in de praktijk vaak weinig effectief, waardoor er weinig behandelopties zijn voor deze groep. Voor deze patiënten zal HIFU als een *last resort* behandeling kunnen worden ingezet.

3.3 Beschrijving in nationale en internationale richtlijnen

Het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) heeft een richtlijn gepubliceerd omtrent de eerstelijnszorg voor patiënten met essentiële tremor^[3]. Het Erasmus MC heeft een richtlijn gepubliceerd voor tweedelijns zorg^[11]. In deze laatste richtlijn wordt gesteld dat HIFU een veelbelovende nieuwe techniek is voor met name patiënten die in verband met co-morbiditeit niet in aanmerking komen voor DBS. Het is minder invasief dan DBS, maar het nadeel is dat HIFU alleen unilateraal uitgevoerd kan worden.

Daarnaast wordt HIFU genoemd in enkele internationale richtlijnen. De richtlijnen van de German Neurological Society schrijft^[12] dat unilaterale HIFU thalamotomie kan worden aangeboden aan patiënten, bij wie medicatie onvoldoende werkt en van wie verwacht wordt dat HIFU werkt en/of een verbetering in kwaliteit van leven kan laten zien. Het consensus statement HIFU van de Zwitserse neurochirurgen en neurologen^[13] schrijft dat HIFU zich kan ontwikkelen van een tweede keuze behandeling voor patiënten met contra-indicaties voor DBS tot een eerste keuze behandeling voor een specifieke subgroep van patiënten. Het Engelse National Institute for Health and Care Excellence (NICE) vond in 2018 dat er nog weinig kwantitatief bewijs was voor het gebruik van HIFU bij essentiële tremor, maar dat de behandeling toegepast kan worden met in achtname van 'clinical governance and auditing'. De American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (ASSFN) concludeert dat HIFU thalamotomie een effectieve en veilige behandeloptie is voor patiënten met essentiële tremor bij wie medicatie onvoldoende werkt. EBSCO en Guideline Central schrijven in hun richtlijnen dat HIFU mogelijk kan worden ingezet bij medicatie-resistente patiënten. De klinische richtlijn "Evidence-Based Review of Treatments for Essential Tremor" van de Internationale Parkinson and Movement Disorder Society (2019) schrijft dat HIFU thalamotomie mogelijk ingezet kan worden voor patiënten met essentiële tremor^[2]. Een overzicht is te vinden in Bijlage 3.

4 Methode systematisch literatuuronderzoek

4.1 Opstellen PICO en onderzoeksprofiel

De centrale vraag formuleren wij als PICO:

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

Daarnaast bepalen wij:

- de minimale behandelduur en/of follow-up periode per uitkomst;
- de klinische relevantiegrens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- het passend onderzoeksprofiel.

4.1.1 PICO

Tabel 1 Patiënt, setting, interventie, controle-interventie

Patiënt en setting	Interventie	Controle-interventie
Volwassen patiënten met matige tot ernstige essentiële tremor die medicatie-resistent zijn en die niet in aanmerking komen voor diepe hersenstimulatie (DBS)*	MRI-geleide unilaterale HIFU: een transcраниële techniek waarbij met energie van geluidsgolven (echo) onder MRI-bewaking een laesie wordt toegebracht in de thalamus (thalamotomie) door middel van verhitting	Beste ondersteunende zorg (<i>best supportive care</i>)**

* Onder essentiële tremor wordt verstaan^[2]:

- 1) Geïsoleerd tremorsyndroom met een bilaterale actietremor van de armen;
- 2) Duur ten minste 3 jaar;
- 3) Met of zonder tremor in andere lichaamsdelen, zoals hoofd, stem of benen;
- 4) Afwezigheid van andere neurologische verschijnselen zoals dystonie, ataxie of parkinsonisme.

Een klinisch significante tremor (matig tot ernstig) wordt gedefinieerd als een score van meer dan 2 op het posturale of actie-item van de klinische beoordelingsschaal van de *Clinical Rating Scale for Tremor* (CRST) (variërend van 0 tot 4) in de dominante hand, evenals een duidelijke hinder bij het uitvoeren van minimaal twee dagelijkse activiteiten uit het 'disability' deel van de CRST^[14].

Onder medicatie-resistent wordt 1 van de volgende 3 verstaan:

- 1) Er zijn ten minste 2 types medicatie voor tremor (waarvan één propranolol of primidon is) in volledige dosering gedurende 30 dagen^[11] geprobeerd en dit heeft onvoldoende effect gehad;
- 2) Medicatie is gestaakt vanwege bijwerkingen;
- 3) Er is een contra-indicatie voor deze medicatie.

Redenen waarom patiënten niet in aanmerking komen voor DBS:

- 1) Co-morbiditeit of andere patiëntkarakteristieken (zoals leeftijd, anatomische factoren zoals ongunstig gelegen bloedvaten of atrofie, of extreme angst voor een neurochirurgische ingreep);
- 2) Om medische of logistieke redenen niet in staat om voor follow-up bezoeken naar het ziekenhuis te komen.

** In Nederland zijn er voor medicatie-resistente patiënten die niet in aanmerking komen voor DBS geen andere behandelingsmogelijkheden meer die standaard worden aangeboden. De standaardbehandeling voor deze patiëntengroep is daarom de beste ondersteunende zorg. Soms worden experimentele behandelingen aangeboden, zoals gamma-knife thalamotomie of RF-ablatie, of wordt andere dan de reeds geprobeerde medicatie voorgeschreven, zoals alprazolam, topiramaat of gabapentine^[4]. In de praktijk blijkt het effect van deze medicatie vaak beperkt, waarschijnlijk omdat de werkingsmechanismen van propranolol/primidon en andere medicatie overlappen.

Tabel 2 Cruciale uitkomsten, behandelduur/follow-up en klinische relevantiegrens

Cruciale uitkomsten	Behandelduur en/of follow-up	Meetinstrument*	Klinische relevantiegrens**
Ernst van de tremor	Korte termijn: 3 maanden Lange termijn: 2 jaar	Totale score CRST (deel A, B en C)	SMD < -0,5
	Korte termijn: 3 maanden Lange termijn: 2 jaar	Handscore - Subschaal CRST	SMD < -0,5
Complicaties***	Tijdelijke complicaties: ≤3 maanden Aanhoudende complicaties: >3 maanden	Common Terminology Criteria for Adverse Events	n.v.t.
Dagelijks functioneren	Korte termijn: 3 maanden Lange termijn: 2 jaar	CRST (deel C)	SMD < -0,5
Belangrijke uitkomsten:			
Kwaliteit van leven	Korte termijn: 3 maanden Lange termijn: 2 jaar	QUEST en anders SF-36 of EQ-5D	QUEST: verschil < -4,47 punten EQ-5D: verschil > 0,074 punten SF-36: SMD > 0,5

* Toelichting meetinstrumenten volgt in hoofdstuk 4.1.1.1

** Toelichting klinische relevantiegrenzen volgt in hoofdstuk 4.1.1.2

*** Bij complicaties wordt er onderscheid gemaakt tussen ernstige en niet-ernstige complicaties, en tussen tijdelijke en aanhoudende complicaties.

4.1.1.1 Toelichting op de meetinstrumenten

Ernst van tremor en dagelijks functioneren

Voor de beoordeling van de effectiviteit van HIFU op de cruciale uitkomst 'ernst van tremor' kijken we naar uitkomstmaten/meetinstrumenten die de ernst van de tremor meten.

Eén van de meest gebruikte schalen om de ernst van een tremor te bepalen is de *Clinical Rating Scale for Tremor (CRST)*^[15]. Deze schaal heeft een maximale somscore van 156 en bestaat uit delen A, B en C met elk een set van items voor het beoordelen van:

- A. Rust-, houdings- en kinetische tremor amplitude op specifieke anatomische locaties. Dit resulteert in een score voor de ernst van tremor met een range van 0-88.
- B. Tremor in schrijven, tekenen en gieten. Dit resulteert in een score variërend van 0-36.
- C. Activiteiten in het dagelijks leven. Resultaat is een score tussen 0-32.

Voor de uitkomst 'ernst van tremor' kijken we naar de totale score van de CRST.

Naast de totale score, kijken we ook naar de ernst van handtremor. Bij unilaterale behandeling wordt gekeken naar verbetering van de tremor contralateraal aan de operatie. Hiervoor is de meest gebruikte uitkomstmaat een 'handscore'. Deze bestaat uit 3 items van de CRST deel A (3 items met betrekking tot de amplitude van de tremor van de behandelende hand in verschillende situaties: rust, houding en actie, met een range van 0-4) en 5 items van de CRST deel B (5 items met betrekking tot mate waarin de tremor het uitvoeren van activiteiten met

de behandelde hand belemmert: schrijven, 3x tekenen en bekertjes overschenken, met een range van 0-4). Dit resulteert in een range voor de handscore van 0-32.

Voor de beoordeling van de cruciale uitkomst 'dagelijks functioneren' kijken we naar uitkomstmaten/meetinstrumenten die het dagelijks functioneren van de patiënt meten. Ook hiervoor is de CRST een veelgebruikte schaal, in dit geval de score op deel C. Deel C heeft betrekking tot praten, eten, drinken, hygiëne, aankleden, schrijven, werken en sociale activiteiten, met een range van 0-4). Voor alle delen van de CRST betekent een hogere score een ernstigere tremor.

Complicaties

Als uitkomstmaat voor complicaties kijken we naar het percentage van patiënten met complicaties bijv. hoofdpijn, gevoels- of loopstoornissen, ataxie, vermoeidheid en intraprocedurele gebeurtenissen. We maken daarbij onderscheid tussen 'alle complicaties' en 'ernstige complicaties', en tussen tijdelijke en aanhoudende complicaties.

Onderscheid tussen ernstige en niet-ernstige complicaties wordt gemaakt aan de hand van *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*^[16]. Volgens deze criteria worden graad 1-2 complicaties aangemerkt als niet-ernstige complicaties en graad 3-5 complicaties als ernstig. Tijdelijke complicaties zijn complicaties die binnen 3 maanden na de behandeling verdwijnen en aanhoudende complicaties zijn complicaties die ten minste 3 maanden na de behandeling nog steeds aanwezig zijn.

Kwaliteit van leven

Als uitkomstmaat voor 'kwaliteit van leven' kijken wij naar:

- Ziekte-specifieke vragenlijst: Quality of Life in Essential Tremor questionnaire (QUEST);
- Algemene vragenlijsten: Short Form Health Survey (SF-36) of European Quality of Life scale (EQ-5D) in het geval QUEST niet beschikbaar is.

De QUEST-vragenlijst^[17] bestaat uit 30 items op een vijfpuntschaal. De items zijn gegroepeerd in vijf domeinen (fysiek, psychosociaal, communicatie, vrije tijd en werk/financiën). Dit resulteert in een score tussen 0-100. Een hogere QUEST-score geeft aan dat de tremor ernstiger is en vaker een bepaalde functie beïnvloedt.

4.1.1.2 Toelichting op de klinische relevantiegrenzen

Voor de cruciale uitkomsten 'ernst van tremor' en 'dagelijks functioneren', gebruiken we de CRST als uitkomstmaat. Voor de CRST zijn er geen specifieke klinische relevantiegrenzen onderzocht. Omdat het hier gaat om een continue uitkomstmaat en een hogere score op de CRST duidt op een ernstigere tremor, hanteren wij als klinische relevantiegrens een standardized mean difference (SMD) van -0,5 (uitgangswaarde).

Voor de cruciale uitkomst 'complicaties' formuleren we geen klinische relevantiegrens, maar zullen we beoordelen of het risico op complicaties na HIFU acceptabel is. Hierbij wordt het risico op complicaties afgewogen tegen de gevonden gunstige effecten. Daarnaast nemen we de complicaties bij DBS en thalamotomie ook in ogenschouw.

Voor de belangrijke uitkomst 'kwaliteit van leven', hanteren we de klinische relevantiegrenzen uit de literatuur. Voor de QUEST-vragenlijst wordt een afname van de score van minimaal 4,47 als klinisch relevant beschouwd^[18]. Voor de EQ-5D is dat een toename van minimaal 0,074^[19]. Voor de SF-36 hanteren we als klinische relevantiegrens een SMD van 0,5 (uitgangswaarde).

4.1.2 Passend onderzoeksprofiel

De optimale studieopzet voor het bepalen van de effectiviteit van HIFU is een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek van voldoende omvang en kwaliteit (RCT). Het werkingsmechanisme van DBS, HIFU en andere vormen van thalamotomie, namelijk het onderbreken van het cerebellaire-thalamus-corticale circuit in de nucleus ventralis intermedius van de thalamus, is gelijk. Dat betekent dat er op voorhand minder twijfel bestaat over de vraag of HIFU kan

leiden tot een afname in de ernst van de tremor en daarmee een verbetering van het functioneren. Mede hierdoor en door de positionering van HIFU als last-resort behandeling, zullen we ook observationele studies meenemen als ondersteunend bewijs.

Blinding van behandelaren en patiënten is mogelijk. Uitkomsten worden bij voorkeur beoordeeld door een geblindeerde effectbeoordelaar.

4.2 Zoeken en selecteren van de evidence

De zoekstrategie heeft tot doel gepubliceerde studies te vinden die voldoen aan de volgende inclusiecriteria: de in de PICO gedefinieerde onderdelen, meting van ten minste één van de in de PICO gedefinieerde uitkomsten en een onderzoeksopzet uit het passend onderzoeksprofiel.

De zoekstrategie is uitgevoerd op 17 april 2023. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. We hebben alleen studies meegenomen met meer dan 20 geïncludeerde patiënten. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in bijlage 2.

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

4.3 Samenvatten van de evidence

Per cruciale uitkomst worden de resultaten (puntschatting en standaarddeviatie) van de geïncludeerde studie weergegeven.

4.4 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence

De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode. Per uitkomst is een gradering van de kwaliteit van de evidence toegekend: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn. Hoe hoger de kwaliteit van de evidence, hoe meer zekerheid er is dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCT's als hoge kwaliteit, evidence van observationele studies (cohortstudies, patiënt controle onderzoeken, patiëntenseries) starten als lage kwaliteit door gebrek aan randomisatie. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistente of niet precieze resultaten, indirectheid van het bewijs en publicatie bias leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit van de evidence.

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport zijn de volgende checklists gebruikt:

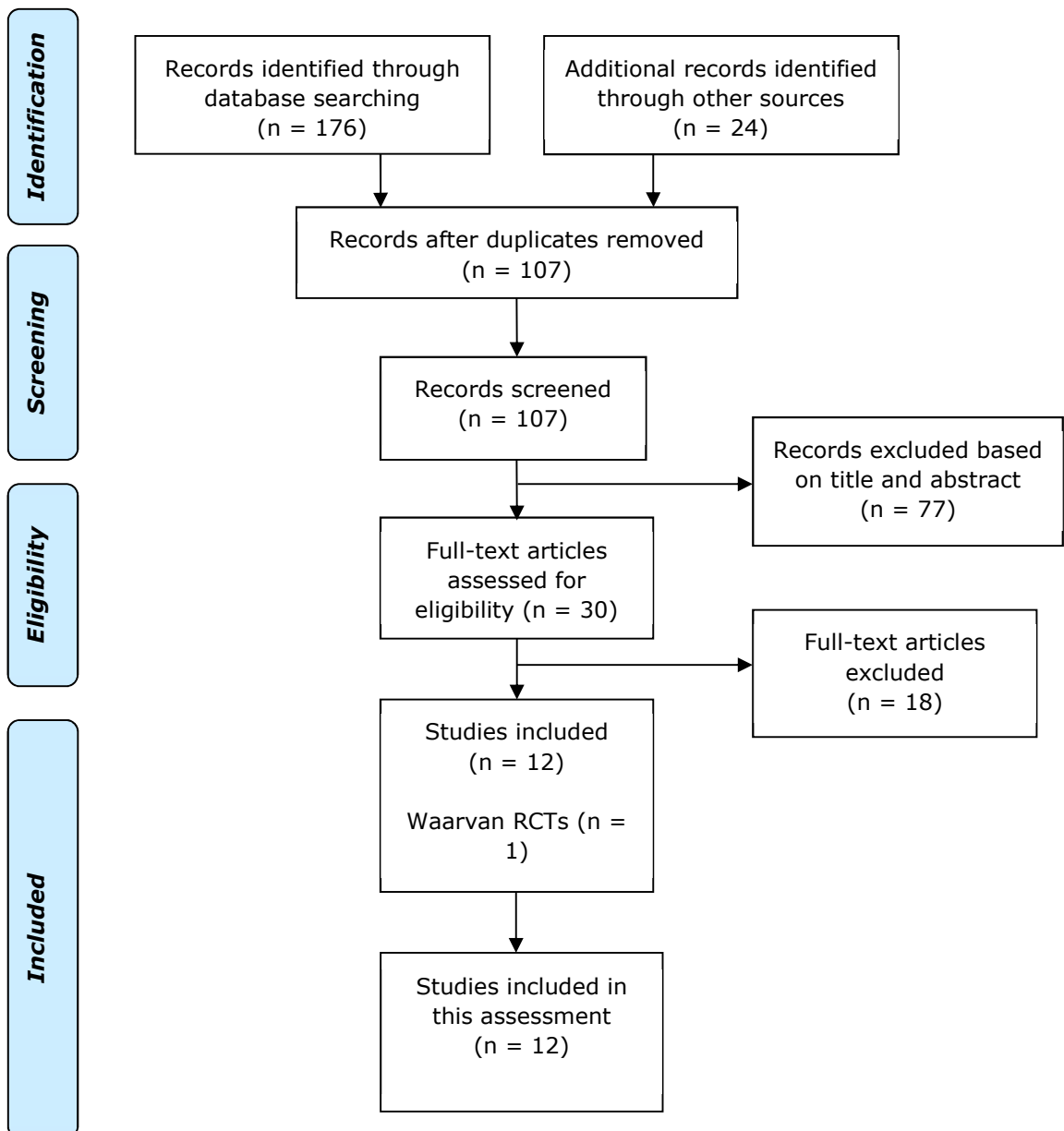
De RoB 2 tool (revised tool for Risk of Bias in randomized trials) voor RCT's^[20] en de Quality Appraisal Tool for Case Series (Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools) voor niet-vergelijkende studies.

Voor observationele studies zonder beperkingen in opzet en uitvoering van de studie kunnen een sterk effect, een dosis-respons relatie en overwegingen over de richting van vertekening van de resultaten leiden tot opwaardering. Voor een uitgebreide beschrijving van deze methode verwijzen wij naar het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2023)².

5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

5.1 Resultaten zoekactie

De zoekstrategie resulteert in 200 referenties, waarvan 12 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hiernavolgende PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer. De studies die zijn uitgesloten staan met reden van exclusie in bijlage 4.



Figuur 2: PRISMA-flowchart

5.2 Kenmerken geïncludeerde studies

5.2.1 Kenmerken RCT

De effectiviteit van HIFU is onderzocht in één RCT^[21]. Dit betreft een internationale, dubbelblinde studie waarin patiënten met essentiële tremor, die onvoldoende reageerden op medicatie, behandeld werden met high-intensity focused ultrasound (HIFU) of een sham-behandeling. In totaal werden 81 patiënten geselecteerd voor de studie, waarvan er 5 later werden geëxcludeerd, omdat deze niet voldeden aan de inclusiecriteria. Van de overgebleven

76 patiënten werden 56 toegewezen aan de HIFU-groep en 20 aan de sham-behandelingsgroep met een verhouding van 3:1.

De patiënten konden deelnemen aan de studie als ze waren gediagnosticeerd met matige tot ernstige essentiële tremor, zoals gedefinieerd door een score van ≥ 2 op de Clinical Rating Scale for Tremor (CRST), en als deze tremor een beperkende invloed had op hun dagelijks functioneren, zoals gedefinieerd door een score van > 2 op minimaal één item van de "disability" sub-sectie van de CRST (deel C). Andere inclusiecriteria waren: het falen van medicamenteuze behandeling met twee verschillende medicijnen (waarvan er één propranolol of primidon was), en een stabiele dosis van de huidige medicatie gedurende 30 dagen voorafgaand aan de randomisatie.

Patiënten toegewezen aan de experimentele groep ontvingen HIFU-behandeling, terwijl deelnemers in de controlegroep een sham-behandeling ondergingen. De sham-behandeling omvatte dezelfde procedure als de HIFU-behandeling, maar zonder daadwerkelijke akoestische energieafgifte. Alleen het behandelteam was op de hoogte van de sham-behandeling, de patiënten en de onderzoekers waren niet op de hoogte welke patiënten HIFU of een sham-behandeling ontvingen. Na 3 maanden werd de blindering opgeheven en hadden de patiënten in de sham-groep de mogelijkheid om de HIFU-behandeling te ondergaan. Negentien van de 20 controlepatiënten ondergingen een HIFU-behandeling na 3 maanden.

De gemiddelde leeftijd van de HIFU-groep was 70,8 jaar en in de sham-groep was dit 71,4 jaar. De baseline scores voor de totale CRST-score en de handscore waren respectievelijk 50,1 en 18,1 in de HIFU-groep en 44,1 en 16,0 in de sham-groep. Er waren geen significante verschillen van de baselinewaardes en demografische karakteristieken tussen de gerandomiseerde groepen.

De primaire uitkomstmaat van de studie was het verschil in handscore tussen baseline en t = 3 maanden. De handscore werd berekend op basis van deel A en deel B van de CRST (score van 0-32). Deel A omvatte drie items: rusttremor, posturale tremor en actietremor. Deel B bestond uit vijf taken bestaande uit schrijven, tekenen en schenken.

De secundaire uitkomstmaten waren de beperkingen in het dagelijks functioneren, gemeten met deel C van de CRST, de kwaliteit van leven, gemeten met behulp van de QUEST-vragenlijst, en het beklijven van de vermindering van handtremor na 12 maanden. Bovendien werd er een post-hoc-analyse uitgevoerd op de totale tremorscore (deel A, B en C van de CRST). De veiligheid van de behandeling werd beoordeeld op basis van gerapporteerde complicaties tijdens de studie.

Follow-up studies van de RCT

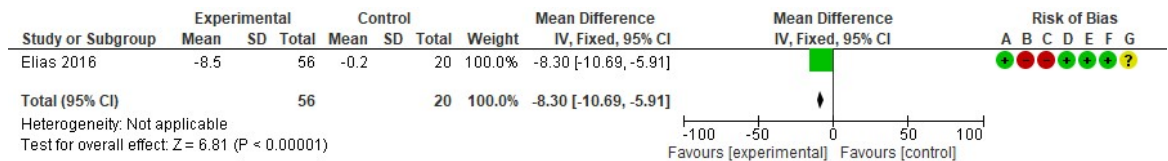
Er zijn enkele follow-up studies verschenen van het cohort van Elias. Chang et al. (2017)^[22] rapporteert de follow-up van 2 jaar. In deze studie wordt geen onderscheid gemaakt tussen de initiële sham- en interventiegroep; alle patiënten die HIFU hebben ondergaan, inclusief de patiënten uit de sham-groep die na 3 maanden alsnog HIFU hebben ontvangen, worden samen beschreven. Van de 75 patiënten die HIFU hebben ondergaan, is er van 67 patiënten de 2-jaars follow-up gerapporteerd. In tegenstelling tot de studie van Elias, wordt in deze studie de totale CRST-score niet gerapporteerd. De handscore en het dagelijks functioneren op basis van deel C van de CRST worden wel gerapporteerd, evenals de complicaties.

Naast de studie van Chang, is er recent een studie gepubliceerd met de 5-jaars follow-up data van de RCT door Cosgrove et al.^[23] Van 40 van de initiële 75 patiënten wordt de 5-jaars follow-up gerapporteerd. Net als in de studie van Chang worden de handscore, deel C van de CRST en de complicaties gerapporteerd.

5.2.2 Kenmerken niet-vergelijkende studies

Er zijn negen niet-vergelijkende studies geselecteerd (Abe (2021)^[24], Jung (2018)^[25], Lak (2022)^[26], Yamamoto (2022)^[27], Pineda-Pardo (2019)^[28], Pae (2023)^[29], Purrer (2022)^[30], Wu (2021)^[31] en Sinai (2020)^[32]. Het aantal geïncludeerde patiënten varieerde van

In de groep die behandeld werd met HIFU, werd een verbetering op de handscore (contralateraal aan de kant van de ingreep) gevonden van $18,1 \pm 4,8$ op baseline naar $9,6 \pm 5,1$ op $t=3$ maanden. Dit is een afname van 47%. In de controlegroep veranderde in dezelfde tijd de score van $16,0 \pm 4,4$ naar $15,8 \pm 4,9$. Figuur 4 laat zien dat het gemiddelde verschil in de change scores tussen de groepen 8,3 punten (95% BI -10,69 tot -5,91) is ten gunste van de interventiegroep. De SMD is -1,22 (95% BI -1,76 tot -0,67). Voor alle patiënten in de studie gold dat de handscore ipsilateraal aan de kant van de ingreep niet significant verbeterde.



Risk of bias legend

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

Figuur 4: Forest plot handscore – gemiddelde verschil in change scores (post-score minus pre-score) tussen de HIFU- en sham-groep

De kwaliteit van het bewijs is als laag beoordeeld voor de ernst van algehele en handtremor op de korte termijn, met name vanwege de kleine studiepopulatie wat leidt tot verminderd vertrouwen in de effectschatter (onnauwkeurigheid) en beperkingen in de studieopzet (risico op vertekening). Wij hebben daarvoor in totaal 2 keer downgraded.

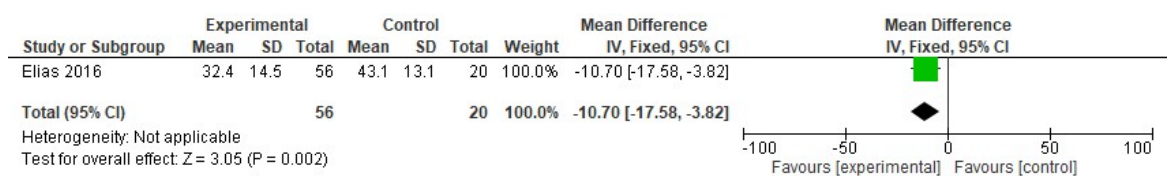
Lange termijn (2 jaar)

Voor het lange termijn effect van HIFU op de ernst van de algehele tremor hebben wij ons gebaseerd op de resultaten op de totale CRST-score na 12 maanden, zoals deze gerapporteerd zijn in de RCT van Elias (2016), aangezien de langere termijn follow-up studies geen resultaten met betrekking tot de totale CRST-score rapporteren. Voor het lange termijn effect van HIFU op de handtremor hebben we ons gebaseerd op de resultaten van de 24 maanden follow-up studie van de RCT (Chang (2017)). HIFU resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de ernst van de handtremor op de lange termijn. Of dit ook geldt voor de algehele tremorernst is onzeker.

Totale score op de CRST

We hebben de post-scores van de interventiegroep op $t=12$ maanden vergeleken met de post-scores van de sham-groep op $t=3$ maanden. Deze vergelijking geeft de best mogelijke schatting met de beschikbare data om het lange termijn effect van HIFU op de algehele tremor te beoordelen, aangezien essentiële tremor een progressieve aandoening is waardoor de ernst van de tremor naar verwachting niet zal verbeteren bij een langere follow-up in de controlegroep.

In de initiële HIFU-groep werd een verbetering gevonden in de totale score op de CRST van $50,1 \pm 14,0$ op baseline naar $32,4 \pm 14,5$ op $t=12$ maanden. Dit is een afname van 35%. In de controlegroep werd op baseline een score van $44,1 \pm 12,7$ gevonden en 3 maanden na de interventie was deze $43,1 \pm 13,1$. Figuur 5 laat zien dat het gemiddelde verschil in post-scores tussen de groepen 10,7 punten (95% BI -17,58 tot -3,82) is in het voordeel van de interventiegroep. De SMD is -0,81 (95%BI -1,34 tot -0,29).

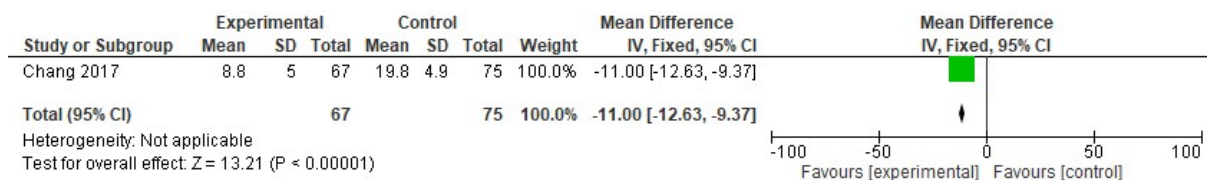


Figuur 5: Forest plot totale CRST-score – post-interventie score op 12 maanden (HIFU-groep) en 3 maanden (controlegroep)

De kwaliteit van het bewijs voor het effect op de algehele tremor is als zeer laag beoordeeld, met name vanwege de kleine studiepopulatie en doorkruisen van de klinische relevantiegrens (onnauwkeurigheid), beperkingen in de studieopzet (risico op vertekening) en het ontbreken van 2-jaars follow-up data (indirect bewijs). Wij hebben daarvoor in totaal 3 keer gedowngraded.

Handscore

Voor het effect van HIFU op de handtremor hebben we het verschil berekend tussen de handscore op baseline in de studie van Elias (2016) en handscore op t=24 maanden in de studie van Chang (2017), hierop is ook de SMD gebaseerd⁸. In deze analyse zijn alle patiënten die HIFU hebben gehad meegenomen, dus ook de patiënten die in eerste instantie in de controlegroep zaten en na 3 maanden alsnog de interventie kregen. De vergelijking tussen pre- en postinterventie geeft de best mogelijke schatting met de beschikbare data om het lange termijn effect van HIFU op de handtremor te beoordelen. In het gehele cohort werd een verbetering gevonden in de handscore van $19,8 \pm 4,9$ op baseline naar $8,8 \pm 5,0$ op t=24 maanden. Dit komt neer op een verschil van $-11,00$ (95%BI $-12,63$ tot $-9,37$) zoals figuur 6 laat zien. Dit is een verbetering van 56%. In deze figuur zijn de scores weergegeven van het gehele cohort op baseline (control) en op 24 maanden (experimental). De SMD is $-2,24$ (95%BI $-2,49$ tot $-2,00$).



Figuur 6: Forest plot handscore – post-interventie score op 24 maanden en op baseline

De studie van Cosgrove (2022), die 5-jaars follow-up resultaten geeft, rapporteerde een verbetering van de handscore ten opzichte van baseline van $20 \pm 4,7$ naar $11 \pm 6,5$ (N=40). Dit is een verschil van 40,4%. De totale CRST-score werd niet gerapporteerd.

De kwaliteit van het bewijs is als laag beoordeeld. Dit komt omdat we deze voor-na meting beschouwen als een observationele studie. Er is verder niet voor andere punten gedowngraded.

Ondersteunend bewijs – algehele tremor

Van de negen niet-vergelijkende studies rapporteerden zeven studies de totale CRST-score. De studie van Abe (2021) vond na 3 maanden een verbetering van 43,6% in vergelijking met de baseline. Jung (2018), Pineda-Pardo (2019), Purrer (2022), Wu (2021) en Sinai (2020) vonden ook een verbetering na 12 maanden, van respectievelijk 67,3%, 50,4%, 69%, 33% en 60%. De studie van Yamamoto (2022) rapporteerde een verbetering van 45% na 2 jaar. De bevindingen van de niet-vergelijkende studies zijn in overeenstemming met de korte en lange termijn resultaten van de RCT van Elias.

Ondersteunend bewijs – handtremor

Zeven van de negen niet-vergelijkende studies rapporteerden de handscore. De studie van Abe (2021) vond na 3 maanden een verbetering van 56,5% in vergelijking met baseline. Pae (2023) vond na 6 maanden een verbetering van 74,3% vergeleken met baseline. Jung (2018), Yamamoto (2022), Purrer (2022) en Wu (2021) vonden ook een verbetering na 12 maanden, van respectievelijk 68%, 50%, 67,7% en 52,4%. De studie van Yamamoto (2022) en Wu (2021) rapporteerden een verbetering van 61% en 49,7% na 2 jaar in vergelijking met

⁸ We hebben hier niet de waarden van de sham-groep op 3 maanden gebruikt. Reden is dat in de studie van Chang de interventiegroep ook de patiënten uit de sham-groep bevat die na 3 maanden alsnog HIFU kregen bevat, waardoor een deel van de patiënten 2 keer meegenomen zou worden.

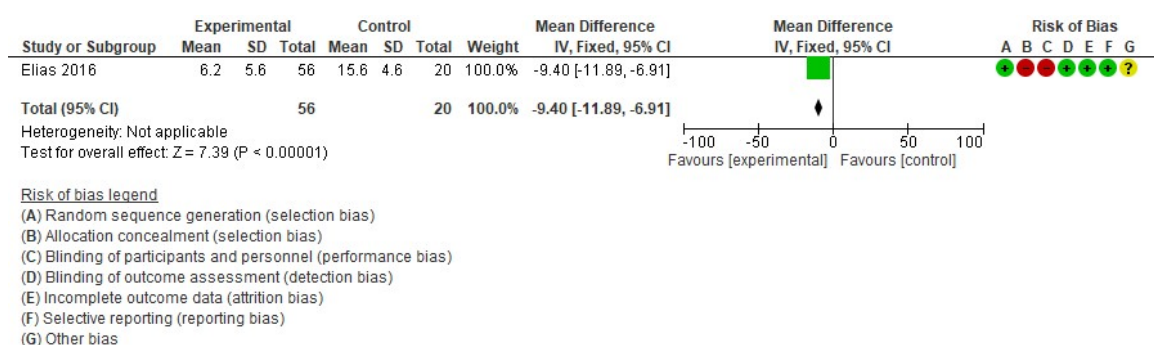
baseline. Bovenstaande bevindingen zijn in overeenstemming met de korte termijn resultaten van de RCT en lange termijn resultaten van de follow-up studie van Chang.

5.3.1.2 **Dagelijks functioneren**

Korte termijn

In de RCT van Elias (2016) wordt de score op 'dagelijks functioneren' (dat wil zeggen deel C van de CRST) 3 maanden na start van de behandeling beschreven. HIFU resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verbetering van het dagelijks functioneren op de korte termijn.

In de groep die behandeld werd met HIFU, werd een verbetering gevonden op deel C van de CRST van $16,5 \pm 4,6$ op baseline naar $6,2 \pm 5,6$ op $t=3$ maanden. Dit is een afname van 62%. In de controlegroep werd op baseline een score van $16,0 \pm 4,3$ gevonden en 3 maanden na de interventie was deze $15,6 \pm 4,6$. Figuur 7 laat zien dat het gemiddelde verschil tussen de groepen 9,4 punten (95% BI -11,89 tot -6,91) is in het voordeel van de interventiegroep. In deze figuur zijn de post-scores opgenomen. De SMD is -1,74 (95% BI van -2,32 tot -1,15).

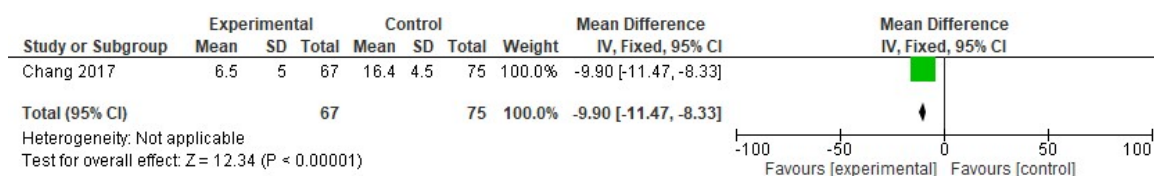


Figuur 7: forest plot CRST deel C – postinterventie scores op $t=3$ maanden.

De kwaliteit van het bewijs is als laag beoordeeld, met name vanwege de kleine studiepopulatie (onnauwkeurigheid) en beperkingen in de studieopzet (risico op vertekening). Wij hebben daarvoor in totaal 2 keer gedowngraded.

Lange termijn

In de studie van Chang (2017) worden de 24 maanden resultaten van de RCT van Elias (2016) beschreven. We hebben de post-scores van het gehele cohort (dat wil zeggen, alle patiënten die middels HIFU zijn behandeld, inclusief de patiënten die in eerste instantie in de controlegroep zaten en na 3 maanden alsnog de interventie kregen) vergeleken met de baselinescores. In het gehele cohort werd een verbetering gevonden in dagelijks functioneren van $16,4 \pm 4,5$ ($n=75$) op baseline naar $6,5 \pm 5,0$ ($N=67$) op $t=24$ maanden. Dit is een afname van 60%. Figuur 8 laat zien dat dit een verschil van -9,9 (95%BI van -11,47 tot -8,33) is. In deze figuur zijn de scores gerapporteerd van het cohort op baseline (control) en op 24 maanden (experimental). De SMD is -2,20 (95%BI -2,44 tot -1,96).



Figuur 8: forest plot dagelijks functioneren – Post-interventie score op 24 maanden en op baseline

De studie van Cosgrove (2022) vond een verbetering van $16,0 \pm 4,6$ op baseline tot $8,9 \pm 6,6$ op $t=60$ maanden ($n=40$). Dit is een verschil van 44,5%.

De kwaliteit van het bewijs is als laag beoordeeld. Dit komt omdat deze voor-na meting als een observationele studie beschouwd wordt. Er is verder niet voor andere punten gedowngraded.

Ondersteunend bewijs – dagelijks functioneren

Zes van de negen niet-vergelijkende studies rapporteerden de score van de CRST deel C. De studie van Abe (2021) vond na 3 maanden een verschil van 58,6% ten opzichte van baseline. Jung (2018), Pineda-Pardo (2019), Purrer (2022) en Wu (2021) vonden een verbetering ten opzichte van de baselinescores van respectievelijk 55,1%, 66,9%, 69,7% en 43,3% na 12 maanden. Wu (2021) vond na 2 jaar een verbetering van 38,0%. Bovenstaande bevindingen zijn in overeenstemming met de resultaten van de RCT en Chang.

5.3.1.3 Complicaties

De RCT van Elias (2016) heeft het aantal complicaties gerapporteerd na de HIFU-behandeling. Er wordt onderscheid gemaakt tussen tijdelijke en aanhoudende complicaties. Complicaties in de controlegroep worden niet beschreven. Hieronder geven wij weer welke complicaties gerapporteerd zijn in de groep die behandeld werd met HIFU. We maken daarbij onderscheid naar de ernst van de complicatie en in hoeverre het tijdelijke dan wel aanhoudende complicaties betroffen.

Complicaties die werden geassocieerd met HIFU omvatten loopstoornissen en paresthesieën (tintelingen of gevoelloosheid) bij respectievelijk 28/75 (37,3%) en 27/75 (36%) patiënten. Vijf patiënten met loopstoornissen kregen fysiotherapie voorgeschreven en één patiënt met aanhoudende ataxie had een rollator nodig om zich voort te bewegen. Paresthesieën betroffen gevoelloosheid van het gezicht (bij 14 patiënten), de hand (bij 11), of beide (bij 6), waarschijnlijk als gevolg van betrokkenheid van de aangrenzende ventrale posterolaterale nucleus. Één patiënt kreeg een ernstige en blijvende complicatie, namelijk hypesthesie van de dominante duim en wijsvinger⁹. Loopstoornissen en paresthesieën hielden aan bij respectievelijk 6/75 (8%) en 14/75 (18,7%) van de patiënten na 12 maanden. Zwakte van de ledematen aan de contralaterale zijde van de thalamotomie werd waargenomen bij 5/75 (6,7%) patiënten en bleef aanwezig gedurende 12 maanden bij 2/75 (2,7%) patiënten. Intraprocedurele sensaties verdwenen over het algemeen binnen enkele seconden na de interventie. Bij 5/75 (6,7%) patiënten werd de behandeling uitgesteld of stopgezet met als reden pijn, duizeligheid, misselijkheid, of overgeven.

De studie van Chang (2016) (N=67) rapporteerde de follow-up van het cohort na 24 maanden. De complicaties die na 12 maanden nog aanwezig waren, verergerden niet. Twee van de 20 complicaties (1 patiënt met paresthesieën en 1 met coördinatiestoornissen) werden tussen 12 maanden en 24 maanden opgelost. De studie van Cosgrove (2022) rapporteerde de follow-up van het cohort na 60 maanden van 40 patiënten. Alle geregistreerde complicaties bij de follow-up na 5 jaar werden beoordeeld als mild (71%) of matig (29%). Er werden geen nieuwe bijwerkingen geregistreerd die gerelateerd waren aan de procedure van het 12-maandenpunt tot de follow-up na 60 maanden. Over het algemeen omvatten de overgebleven bijwerkingen na voltooiing van de 60 maanden follow-up: paresthesieën (8/40 patiënten, 20%), evenwichtsproblemen (6/40, 15%), loopstoornissen (2/40, 5%), zwakte in ledematen (2/40, 5%), coördinatiestoornissen (2/40, 5%), verstoorde smaak (2/40, 5%), traagheid (1/40, 2,5%) en druk op het hoofd (1/40, 2,5%).

In een studie van Harary (2019)^[33] werden de complicaties in de RCT van Elias vergeleken met een RCT naar DBS. Deze indirecte vergelijking liet zien dat de incidentie van stimulation-related complicaties bij DBS substantieel lager ligt dan bij HIFU. Na 6 maanden werden bij 3 patiënten (N=127; 2,4%) loopstoornissen gevonden. Slik- en smaakstoornissen bij 1 patiënt (0,8%), tinnitus bij 1 patiënt (0,8%), spraakproblemen bij 12 patiënten (9,4%) en cognitieve veranderingen bij 1 patiënt (0,8%). Het is echter niet bekend in hoeverre de populaties tussen de twee studies te vergelijken zijn, zo was de DBS-arm gemiddeld jonger (64,6) dan de HIFU-groep (70,8).

Ondersteunend bewijs – Complicaties

⁹ Één patiënt kreeg een transient ischemic attack 6 weken na de behandeling. Dit was naar alle waarschijnlijkheid niet veroorzaakt door de HIFU-behandeling.

Acht van de negen niet-vergelijkende studies rapporteerden ook de complicaties. Geen van deze studies rapporteerde ernstige complicaties. Abe (2021) rapporteert na de interventie bij 8/35 (22,9%) loopstoornissen, bij 5/35 (14,3%) hemiparese, bij 6/35 (17,1%) paresthesieën en bij 5/35 (14,3%) instabiliteit. Na 1 jaar waren complicaties opgelost. Jung (2018) rapporteerde dat 4/20 patiënten (20%) complicaties ervaarden n.a.v. de behandeling, deze complicaties waren binnen drie maanden opgelost. De studie van Lak (2022) maakt geen onderscheid tussen niet-ernstige en ernstige complicaties. Na 3 maanden hadden 30/116 (25,8%) patiënten loopstoornissen, 28/116 (24,2%) gevoelloosheid, 9/116 (7,8%) spraakstoornis, 12/116 (10,3%) coördinatiestoornis en 6/116 (5,2%) motorische zwakte. Na een jaar was dit respectievelijk 15/105 (14,3%), 17/105 (16,2%), 6/105 (5,7%), 7/105 (6,7%) en 3/105 (2,9%).

Yamamoto (2022) maakt ook geen onderscheid tussen ernstige en niet-ernstige complicaties. Na 3 maanden zijn de meest gerapporteerde complicaties: loopstoornissen bij 31/86 patiënten (36%), gevoelsstoornis bij 13/86 patiënten (15%) en motorische problemen bij 8/86 patiënten (9%). Na 12 maanden kwamen deze complicaties bij respectievelijk 8/56 (14%), 6/56 (11%) en 3/56 (5%) patiënten voor.

Pae (2023) rapporteerde geen ernstige of permanente complicaties. Bij 16/85 patiënten (18,8%) werden er tijdelijke complicaties gerapporteerd, waarvan balansstoornissen de meest voorkomende complicatie was. Purrer (2022) rapporteerde complicaties bij 29/37 patiënten (78%), waarvan 78% als mild werd gekwalificeerd en 22% als matig. Er werden geen ernstige complicaties gerapporteerd. Na een maand werden de volgende complicaties gerapporteerd: paresthesieën 9/37 (24%), loopstoornissen 9/37 (24%), verstoorde smaak 12/37 (32,4%), onwillekeurige bewegingen 10/37 (27%)¹⁰. Deze complicaties hielden na een jaar aan bij respectievelijk 8/37 (22%), 4/37 (11%), 10/37 (27%) en 6/37 (16%) patiënten.

Wu (2021) (N=48) rapporteerde bij 83,3% van de patiënten complicaties direct na de behandeling, dit betrof voornamelijk balans gerelateerde klachten. De helft van deze complicaties waren binnen een week opgelost en binnen zes maanden werden deze complicaties niet meer gerapporteerd. Bij de 2-jaar follow-up rapporteerden nog 4 patiënten (8%) paresthesieën.

In de studie van Sinai (2020) werden de volgende complicaties waargenomen bij de patiënten: loopstoornissen bij 10/48 (22,7%) patiënten, instabiliteit bij 8/48 (18,2%), ataxie van een hand bij 6/48 (13,6%), verstoorde smaak bij 5/48 (11,4%), algehele zwakte bij 4/48 (9%), lip/tong paresthesieën bij 4/48 (9%), hand paresthesieën bij 2/48 (4,5%), en gevoelloosheid van de hoofdhuid bij 1 patiënt. Aan het einde van de follow-up waren de volgende complicaties nog niet opgelost: bij 2/48 (4,5%) patiënten problemen met lopen, bij 2/48 (4,5%) verstoorde smaak, bij 2/48 (4,5%) lip/tong paresthesieën, en bij 1/48 (2,3%) patiënt paresthesieën van de hand.

Tijdens de behandeling werden ook intraprocedurele complicaties gemeld. Dit leidde in geen enkel geval tot het afbreken van de behandeling.

5.3.2 Lopende studies

Er zijn zeven lopende studies gevonden naar HIFU bij patiënten met essentiële tremor die zijn beschreven in bijlage 3. Het betreffen alle niet-vergelijkende studies.

Één studie heeft als doel om de targeting-procedure van HIFU te verfijnen, en de implicaties die dit heeft voor de uitkomsten te bekijken. Daarnaast lopen er nog drie haalbaarheidsstudies naar HIFU bij patiënten met essentiële tremor waarbij de patiënten voor langere tijd worden gevolgd. In een multicenterstudie in de Verenigde Staten wordt een studie uitgevoerd met een follow-up van maximaal 5 jaar. Het beoogde aantal geïncludeerde patiënten is 50 en de studie liep tot 2022. De resultaten zijn nog niet gepubliceerd. In Japan loopt er nog een studie naar het pathologisch netwerk van essentiële tremor, waarbij ook de effectiviteit van HIFU op de tremor wordt gemeten. De studie startte in 2017 en het beoogde aantal patiënten is 60. Ten slotte is er een lange-termijn registratiestudie gestart in 2016 en deze loopt tot 2024. Het doel is om de lange termijneffecten van HIFU bij verschillende neurologische aandoeningen,

¹⁰ Slechts bij één patiënt werden onwillekeurige bewegingen objectief vastgesteld. Andere patiënten rapporteerden 'spiertrekkingen' of 'spasmische' bewegingen van de contralaterale ledematen.

waaronder essentiële tremor, in kaart te brengen. De studie vindt plaats in Canada, Verenigde Staten, Israël en Taiwan, en heeft als doel om 500 patiënten te includeren.

Voor al deze studies geldt dat de patiëntpopulatie niet volledig overeenkomt met de PICO. In de PICO is geformuleerd dat patiënten niet in aanmerking komen voor DBS, dit wordt in geen van de lopende studies zo geformuleerd. Ook wordt er geen RCT uitgevoerd met een langere follow-up dan 3 maanden. Deze studies zullen naar verwachting daarom geen extra vertrouwen geven in de hierboven beschreven effectiviteit van HIFU.

[Tabel 3: GRADE evidence profiel

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op vertekening	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	HIFU	Beste ondersteunende zorg	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Korte termijn - Ernst van tremor (follow up: gemiddeld 3 maanden; vastgesteld met: Totale score CRST; Schaal van: 0 tot 152)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^b	niet ernstig ^c	ernstig ^d	niet gevonden	56	20	-	SMD 1.03 SD lager (1.56 lager tot 0.49 lager)	⊕⊕○○ Laag ^e	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	---------------------------	---------------------------	----------------------	---------------	----	----	---	--	---------------------------	----------

Lange Termijn - Ernst van tremor (follow up: gemiddeld 12 maanden; vastgesteld met: Totale score CRST; Schaal van 0 tot 152)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^b	ernstig ^f	ernstig ^g	niet gevonden	56	20	-	SMD 0.81 SD lager (1.34 lager tot 0.29 lager)	⊕○○○ Zeer laag ^h	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------	----------------------	---------------	----	----	---	--	--------------------------------	----------

Korte termijn - Ernst van tremor (follow up: gemiddeld 3 maanden; vastgesteld met: Handscore CRST; Schaal van: 0 tot 32)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op vertekening	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	HIFU	Beste ondersteunende zorg	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^b	niet ernstig ^c	ernstig ^d	niet gevonden	56	20	-	SMD 1.22 SD lager (1.76 lager tot 0.67 lager)	⊕⊕○○ Laag ^e	CRUCIAAL

Lange termijn - Ernst van tremor (follow up: gemiddeld 24 maanden; vastgesteld met: Handscore; Schaal van: 0 tot 32)

1	observationale studies	niet ernstig ⁱ	niet ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig ^j	niet gevonden	67	76	-	SMD 2.24 SD lager (2.49 lager tot 2,00 lager)	⊕⊕○○ Laag ^k	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	---------------------------	--------------	---------------------------	---------------	----	----	---	--	---------------------------	----------

Korte termijn - Dagelijks functioneren (follow up: gemiddeld 3 maanden; vastgesteld met: CRST deel C; Schaal van: 0 tot 32)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^b	niet ernstig ^c	ernstig ^d	niet gevonden	56	20	-	SMD 1.74 SD lager (2.32 lager tot 1.15 lager)	⊕⊕○○ Laag ^e	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	---------------------------	---------------------------	----------------------	---------------	----	----	---	--	---------------------------	----------

Lange termijn - Dagelijks functioneren (follow up: gemiddeld 24 maanden; vastgesteld met: CRST deel C; Schaal van: 0 tot 32)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op vertekening	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	HIFU	Beste ondersteunende zorg	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	observationale studies	niet ernstig ⁱ	niet ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig ^j	niet gevonden	67	76	-	SMD 2.2 SD lager (2.44 lager tot 1.96 lager)	⊕⊕○○ Laag ^k	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; **SMD:** Standardised mean difference

- a. Er zijn beperkingen in de studieopzet. Hoewel de patiënten geblindeerd waren, raadde 95% van de patiënten in de interventie-arm en 80% in de controle-arm het goed in welke behandelarm men zich bevond. Daarnaast is niet beschreven hoe en of *concealment* heeft plaatsgevonden en hoe de randomisatie is uitgevoerd.
- b. Er is 1 studie beschikbaar dus geen sprake van inconsistentie.
- c. Het is mogelijk dat patiënten die wel in aanmerking komen voor DBS zijn gerandomiseerd in de studie. Het effect op de puntschatter is onbekend, maar is naar verwachting beperkt; hier is derhalve niet voor gedowngraded
- d. De studiepopulatie was klein, 56 patiënten bevonden zich in de experimentele arm en 20 patiënten in de controle-arm. Dit leidt tot onzekerheid rondom de effectschatter.
- e. Er is in totaal twee keer gedowngraded voor risk of bias en onnauwkeurigheid tezamen en daarmee is het bewijs van lage kwaliteit.
- f. De totale CRST score is allen gerapporteerd op t=12 maanden, terwijl de gewenste follow-up duur 24 maanden is.
- g. De studiepopulatie was erg klein, 56 patiënten bevonden zich in de experimentele arm en 20 patiënten in de controle-arm. Dit leidt tot onzekerheid rondom de effectschatter. Het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt daarnaast de superioriteitsgrens van -0,5 SMD met 0,21.
- h. Er is in totaal drie keer gedowngraded voor risk of bias, indirect bewijs en onnauwkeurigheid. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit
- i. Risico op vertekening voor de RCT was met name gestoeld op gebrek aan blinding en *concealment*. Daarom is hier bij de observationele studie niet voor gedowngraded.
- j. Er is niet gedowngraded voor onnauwkeurigheid. De grootte van het cohort is klein; 67 patiënten met een follow-up van twee jaar. Echter, het effect is relatief groot. Daarnaast is het effect waarschijnlijk een onderschatting, omdat de verwachting is dat klachten van de tremor gelijk blijven dan wel verergeren in de loop der tijd. Het gevonden effect wordt bovendien bevestigd door het ondersteunend bewijs. We hebben daarom niet apart gedowngraded voor onnauwkeurigheid. De SMD is gebaseerd op de verschilscore tussen baselinescore en de score na 24 maanden van het gehele cohort.
- k. GRADE-beoordeling is gebaseerd op een observationele studie. Er is verder niet gedowngraded. Het bewijs is van lage kwaliteit.

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

6.1 Bespreking relevante aspecten

6.1.1 Positionering en claim

Patiënten met matige tot ernstige essentiële tremor die onvoldoende reageren op medicatie, kunnen desgewenst behandeld worden middels DBS. DBS is de standaardbehandeling voor deze patiënten. DBS is echter een invasieve behandeling en niet elke patiënt komt in aanmerking voor DBS. Momenteel zijn er voor deze patiënten geen andere behandelingsmogelijkheden meer die standaard worden aangeboden. Voor deze patiënten zal HIFU als een *last resort* behandeling kunnen worden ingezet.

De claim is dat HIFU bij bovenbeschreven patiëntengroep leidt tot een vermindering van de tremor en een verbetering van het dagelijks functioneren, in vergelijking met *beste ondersteunende zorg*. Hierbij is het risico op complicaties na HIFU aanvaardbaar.

6.1.2 Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van HIFU komt overeen met het werkingsmechanisme van DBS en andere vormen van thalamotomie, zoals gamma-knife thalamotomie en RF-ablatie. Bij zowel DBS, HIFU als andere vormen van thalamotomie wordt er een onderbreking aangebracht in de nucleus ventralis intermedius van de thalamus. Bij DBS gebeurt dit door middel van elektrische signalen in dit stukje hersenweefsel, terwijl bij HIFU en andere vormen van thalamotomie een laesie in deze nucleus aangebracht wordt. Door de overeenkomsten in het werkingsmechanisme, betekent dat er op voorhand minder twijfel bestaat over de vraag of HIFU kan leiden tot een afname in de ernst van de tremor en daarmee een verbetering van het functioneren. Daarom kan in dit geval lagere kwaliteit bewijs voldoende zijn als onderbouwing van de effectiviteit. Oftewel, de bewijslast is beperkt omdat er al veel bekend is over soortgelijke behandelingen, en de bewijskracht wordt in dat licht gezien. Het risico op complicaties kan wel verschillend zijn tussen de verschillende vormen van behandeling, en verdient daarom extra aandacht.

Het grootste verschil tussen HIFU en bijvoorbeeld gamma-knife thalamotomie is dat HIFU bij de wakkere patiënt plaatsvindt met directe feedback. Behandelingen zonder deze directe feedback kennen grotere risico's en worden daarom niet standaard aangeboden. De belangrijkste verschillen met DBS zijn dat HIFU enkelzijdig plaatsvindt en permanent is, terwijl DBS een dubbelzijdige behandeling is die aan- en uitgezet kan worden (inclusief instelmogelijkheid). Met name het dubbelzijdig kunnen behandelen zorgt ervoor dat DBS de voorkeursbehandeling van dit moment is.

6.1.3 Effecten

Ernst van de tremor

Op basis van de resultaten van één RCT concluderen wij dat HIFU bij patiënten met medicatie-resistente essentiële tremor, die niet in aanmerking komen voor DBS, mogelijk tot een klinisch relevante vermindering leidt van de ernst van tremor op de korte termijn (bewijs van lage kwaliteit). Dit geldt zowel voor ernst van tremor in zijn algemeenheid, als de ernst van de handtremor. De RCT liet relatief grote effecten zien op de korte termijn.

Het effect op de ernst van de handtremor houdt mogelijk aan op de lange termijn (bewijs van lage kwaliteit). Of dit ook geldt voor de algehele tremoreerst is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

De observationele studies ondersteunen deze resultaten m.b.t. de ernst van de tremor op zowel de korte als de lange termijn. De studies die een langere follow-up rapporteren laten zien dat de verbetering in de loop der tijd licht afneemt, maar wel op een niveau blijft dat ruimschoots beter is dan voorafgaand aan de behandeling.

Dagelijks functioneren

Daarnaast laat de RCT zien dat behandeling middels HIFU op zowel de korte termijn als de lange termijn mogelijk leidt tot een verbetering van het dagelijks functioneren (bewijs van lage kwaliteit). Eenzelfde beeld wordt gerapporteerd in de observationele studies met een langere follow-up duur. Ook hier neemt het effect in de loop der tijd licht af, maar ligt de score op de uitkomstmaat substantieel lager (beter) dan op de baseline.

Complicaties

Het gerapporteerde complicatierisico in de RCT is relatief hoog, loopstoornissen en paresthesieën werden bij respectievelijk 28/75 (37,3%) en 27/75 (36%) patiënten gevonden, maar ruim de helft van de complicaties was binnen een jaar verholpen. Vijf jaar na de behandeling meldde 20% van de patiënten gevoelsstoornissen en 15% evenwichtsproblemen. Na het eerste jaar van de behandeling werden er geen nieuwe complicaties meer waargenomen in het cohort. Slechts één van de gerapporteerde complicaties als gevolg van de behandeling werd als ernstig beschouwd, namelijk hypesthesie van de dominante duim en wijsvinger.

In de observationele studies kwam een vergelijkbaar beeld naar voren. De incidentie van niet-ernstige complicaties was relatief hoog, waarbij het merendeel binnen een jaar was opgelost. Er werden geen ernstige complicaties gerapporteerd in de observationele studies.

6.1.4 Overige overwegingen

Positionering

Voor de beschreven patiëntengroep in dit standpunt bestaat er momenteel geen behandeling die standaard wordt aangeboden. Bij patiënten met medicatie-resistente matige tot ernstige essentiële tremor is DBS de voorkeursbehandeling. Om eerdergenoemde redenen heeft DBS de duidelijke voorkeur boven HIFU. Het is echter een zware en invasieve behandeling, waardoor een substantieel deel van de patiënten hier niet in aanmerking voor komt. HIFU kan voor deze groep meerwaarde hebben en is mogelijk een effectieve behandeling.

Passende zorg

Vanwege het onomkeerbare karakter van HIFU en de relatief hoge incidentie van complicaties is een geïnformeerde gezamenlijke besluitvorming van groot belang. Om een weloverwogen besluit te kunnen nemen door de patiënten is heldere patiëntinformatie nodig over de gunstige effecten en de risico's van de HIFU-behandeling. Daarnaast zijn afspraken rondom de indicatiestelling van belang. Dit standpunt heeft betrekking op unilaterale HIFU bij medicatie-resistente patiënten met matige tot ernstige essentiële tremor die niet in aanmerking komen voor DBS. HIFU dient uitsluitend bij deze specifieke patiëntengroep te worden overwogen.

Learning curve

HIFU als behandeling voor essentiële tremor is een complexe techniek die geavanceerde apparatuur vereist. Het is aannemelijk dat er sprake zal zijn van een *learning curve*. Dit is ook in lijn met een studie die de resultaten van *pivotal trials* tussen 2013 en 2015 vergeleek met *postpivotal trials* tussen 2015 en 2016^[34]. De resultaten toonden een verbetering in uitkomsten in de *postpivotal* groep in vergelijking met de *pivotal* groep. Voorts is de aanschafprijs van een HIFU-systeem dat geschikt is voor patiënten met essentiële tremor hoog. Om de kwaliteit van zorg te waarborgen en rekening houdend met kostenbeheersing is het daarom van belang dat HIFU-behandelingen worden uitgevoerd in gespecialiseerde centra. Gezien de relatief lage incidentie kunnen 2 expertisecentra volstaan.

6.1.5 Afweging relevante aspecten

Om te bepalen of HIFU bij volwassen patiënten met medicatie-resistente matige tot ernstige essentiële tremor die niet in aanmerking komen voor diepe hersenstimulatie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' moet er sprake zijn van een gunstige balans tussen de voor- en nadelen van HIFU ten opzichte van de best ondersteunende zorg om in het basispakket opgenomen te kunnen worden.

HIFU resulteert mogelijk in klinisch relevante effecten op tremor en functioneren in vergelijking met beste ondersteunende zorg. Deze effecten nemen naar verloop van tijd iets af, maar zijn

nog steeds klinisch relevant na 24 maanden. Het risico op complicaties is aanzienlijk, maar het betreft over het algemeen milde complicaties, en de meeste verdwijnen binnen een jaar. De voordelen wegen daarmee op tegen de potentiële nadelen van de behandeling.

De kwaliteit van bewijs is in het algemeen als laag beoordeeld. Zoals eerder aangegeven is de bewijslast beperkt omdat het werkingsmechanisme van HIFU overeenkomt met de al langer toegepaste en effectieve behandelingen. Als we dat in ogenschouw nemen, kan in dit geval lage kwaliteit bewijs voor klinisch relevante effectiviteit volstaan. Wij oordelen daarom dat voldoende onderbouwd is dat HIFU bij de genoemde patiëntengroep leidt tot klinisch relevante meerwaarde voor patiënten met matige tot ernstige essentiële tremor die medicatie-resistent zijn en niet in aanmerking komen voor DBS.

6.1.6 Advies Wetenschappelijk Adviesraad (WAR)

De WAR is van mening dat de gunstige effecten opwegen tegen de nadelige effecten voor deze specifieke groep patiënten. De WAR onderschrijft de positieve conceptconclusie van dit standpunt. Door de onomkeerbaarheid van de behandeling en de hoge incidentie van het aantal complicaties, is de WAR voorts van de mening dat gemeenschappelijke besluitvorming een verplichting is en dat een waarborgendocument noodzakelijk is om de kwaliteit van HIFU te borgen.

6.1.7 Waarborgen voor passende zorg

Voor het toepassen van HIFU bij volwassen patiënten met medicatie-resistente matige tot ernstige essentiële tremor die niet in aanmerking komen voor diepe hersenstimulatie is het Zorginstituut van oordeel dat waarborgen van veldpartijen noodzakelijk zijn om de effectiviteit en gepast gebruik te garanderen en daarover transparant te zijn. Wij hebben daarom de zorgaanbieders gevraagd een waarborgendocument op te stellen. De volgende aandachtspunten dienen hierbij worden uitgewerkt:

- indicatieprotocol: heldere in- en exclusiecriteria die aansluiten bij de indicatiebeschrijving zoals omschreven in dit standpunt. Er worden afspraken gemaakt over de behandelcriteria en de aangewezen patiëntgroep;
- registratie en evaluatie van patiëntrelevante uitkomsten van HIFU. Aan de hand van geregistreerde data kunnen gepast gebruik, effectiviteit en complicaties verder worden geëvalueerd;
- criteria m.b.t. training/opleiding en certificering;
- opsomming van centra die HIFU bij de betreffende indicatie mogen uitvoeren. Om de kwaliteit van zorg te waarborgen en rekening houdend met kostenbeheersing is het van belang dat HIFU-behandelingen worden uitgevoerd in gespecialiseerde centra. Gezien de relatief lage incidentie 2 expertisecentra volstaan;
- criteria waaraan deze expertisecentra moeten voldoen waar de behandeling uitgevoerd mag worden;
- ontwikkeling van heldere patiëntinformatie over de potentiële voor- en nadelen van behandeling, waarmee gemeenschappelijke besluitvorming mogelijk wordt gemaakt

In het kader van passende zorg vraagt het Zorginstituut de NVN en NVvN de regie te nemen op de ontwikkeling van het waarborgendocument. Beide partijen erkennen het belang van deze waarborgen en hebben het voornemen uitgesproken deze waarborgen te zullen realiseren voor een doelmatige en passende inzet van HIFU in de praktijk. Na accordering van de besturen van de NVN en de NVvN is op 28 november 2023 het definitieve waarborgendocument aangeleverd aan het Zorginstituut. Zie bijlage 8 voor het waarborgendocument.

6.2 Conclusie

Wij concluderen dat high-intensity focused ultrasound (HIFU) beschouwd kan worden als effectieve behandeling bij volwassen patiënten met medicatie-resistente matige tot ernstige essentiële tremor die niet in aanmerking komen voor diepe hersenstimulatie

7 Beoordelingsproces en standpunt

7.1 Raadpleging partijen

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

- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Patiëntenfederatie Nederland

7.1.1 Voortraject

De afdelingen neurologie en neurochirurgie van Amsterdam UMC hebben op 20 september 2022 het initiatief genomen om bij het Zorginstituut een verzoek tot duiding in te dienen. Relevante beroepsverenigingen, de NVN en NVvN, waren bij dit proces betrokken. Vervolgens heeft het Zorginstituut een screening uitgevoerd met betrekking tot de effectiviteit van HIFU. Op basis van deze screening en aanvullende gesprekken met de aanvragers heeft het Zorginstituut besloten om een formeel duidingsproces op te starten. Op 12 mei 2023 is de PICO ter beoordeling aan genoemde partijen opgestuurd. De ontvangen reacties zijn verwerkt in de definitieve PICO.

7.1.2 Consultatie conceptstandpunt

Het conceptstandpunt is op 13 oktober 2023 ter consultatie voorgelegd aan genoemde partijen. We hebben een reactie daarop ontvangen van: Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN) en Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN).

Hieronder geven wij de reacties van partijen en ons commentaar daarop beknopt weer. In bijlage 7 is de integrale tekst van de ontvangen reacties opgenomen.

Reactie ZN:

ZN schrijft dat zij het niet eens is met de conclusies van het conceptstandpunt en verzoekt het Zorginstituut haar standpunt te heroverwegen. ZN heeft een aantal vragen en opmerkingen naar aanleiding van het conceptstandpunt:

1. ZN stelt vragen bij het gelijkstellen van het werkingsmechanisme van HIFU aan andere vormen van thalamotomie. Daarnaast geeft ZN aan dat hoewel gamma-knife thalamotomie niet gezien wordt als standaardbehandeling, het werkingsmechanisme wel wordt gebruikt als onderbouwing om bewijs van lagere kwaliteit te accepteren. ZN geeft verder aan dat ze niet overtuigd is dat HIFU eenzelfde pathofysiologisch effect sorteert als DBS of andere vormen van thalamotomie. Bovenstaande tezamen met het percentage complicaties leidt er toe dat ZN zich niet kan vinden in de positieve beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk.
2. ZN stelt voorts dat een precieze indicatiestelling niet moet worden afgewenteld in een nog te ontwikkelen waarborgendocument. Eventuele kwaliteitscriteria kunnen vormgegeven worden in een waarborgendocument, maar dit geldt niet voor de indicatiestelling, die naar het oordeel van ZN onlosmakelijk onderdeel van het standpunt dient te zijn.
3. Ten aanzien van de kosteneffectiviteit vraagt ZN zich af of de kosten in verhouding staan tot de gezondheidswinst, zeker gezien het bewijs van lage kwaliteit, en of het standpunt nog aan de Adviescommissie Pakket wordt voorgelegd voor aanvullende advisering.

Reactie Zorginstituut:

We danken ZN voor het kritisch doorlezen van het conceptstandpunt.

Ad 1) Wij zijn van mening dat het gelijkstellen van HIFU aan andere vormen van thalamotomie wat betreft het doelgebied en werkingsmechanisme wel mogelijk is. Er bestaat wetenschappelijke consensus over het gebied in de thalamus waar een laesie gemaakt moet worden om de ernst van de tremor te kunnen reduceren. Andere technieken zoals DBS, gamma-knife thalamotomie en operatieve thalamotomie richten zich alle op datzelfde gebied in de thalamus, en resulteren in een afname van de tremor. In die zin was er vooraf weinig onzekerheid of HIFU, waarbij op dezelfde plek in de thalamus een laesie wordt gemaakt, effectief is in het reduceren van de tremor. Wel was het nog onduidelijk of het effect bestendig is en of het aantal complicaties opweegt ten opzichte van de gezondheidswinst.

In de verschillende studies worden grote effecten gerapporteerd als het gaat om de ernst van de tremor en het dagelijks functioneren van de patiënt. Daarnaast zien we ook in de 5-jaars follow-up een substantiële verbetering van de ernst van de tremor en het dagelijks functioneren. Dit beeld wordt ook bevestigd in andere studies. Op basis van de overeenkomsten in werkingsmechanisme tezamen met de grote en langdurige effecten op de tremor zijn wij van mening dat de voldoende bewezen effectief is dat HIFU leidt tot een klinisch relevante reductie van de ernst van de tremor die bovendien beklijft. Vervolgens hebben wij deze gunstige effecten gewogen tegenover de ongunstige effecten. De incidentie van niet-ernstige complicaties was relatief hoog, maar het merendeel was binnen een jaar opgelost. In de RCT werd één ernstige complicatie gerapporteerd, en in de verschillende observationele werden geen ernstige complicaties gerapporteerd. Alles samengenomen zijn wij gekomen tot een positieve conclusie over de stand van de wetenschap en praktijk, waarbij registratie van de (lange termijn) uitkomsten en samen beslissen een prominente plek moeten krijgen in de praktijk. Hierover zijn afspraken met de beroepsgroepen gemaakt.

Daarbij merken wij op dat DBS de voorkeur blijft hebben boven HIFU, omdat DBS omkeerbaar is en bilateraal uitgevoerd kan worden. HIFU is dan ook voor patiënten die niet in aanmerking komen voor DBS.

Ad 2) Wij zijn het eens met de redenering van ZN. De indicatiestelling zoals omschreven in de PICO in het standpunt is leidend. Om dit duidelijker naar voren te laten komen, hebben we paragraaf 6.1.7 hierop aangepast. In het waarborgendocument dienen er heldere in- en exclusiecriteria te worden beschreven die aansluiten bij de indicatiebeschrijving zoals omschreven in dit standpunt.

Ad 3) Het criterium kosteneffectiviteit bij duidingen vindt risicogericht plaats. Aan de hand van een eerste inschatting van de effectiviteit, budget impact en de kosteneffectiviteit wordt besloten om het kosteneffectiviteitscriterium wel of niet mee te nemen bij de beoordeling. In deze beoordeling is besloten om de kosteneffectiviteit niet te beschouwen. Ten eerste omdat de verwachte budget impact relatief gering is met ongeveer €2.5 miljoen. Daarnaast laten recente kosteneffectiviteitsstudies in andere landen zien dat de kosteneffectiviteit van HIFU waarschijnlijk gunstig is ten opzichte van best ondersteunende zorg. Het standpunt wordt daarom niet voorgelegd aan de Adviescommissie Pakket.

Bovengenoemde punten zijn tijdens een online overleg met vertegenwoordigers van ZN besproken voordat dit standpunt ter ondertekening aan de RvB van het Zorginstituut werd voorgelegd. Tijdens dit overleg bleek er na toelichting begrip te zijn voor de afwegingen die wij hebben gemaakt. ZN kon zich uiteindelijk vinden in een positief standpunt onder de voorwaarde van regelmatige evaluatie met betrekking tot het nakomen van de gemaakte afspraken in het waarborgendocument. Ten slotte gaven zij aan dat de resultaten van deze beoordeling een plek zouden moeten krijgen in de betreffende richtlijnen van de beroepsgroepen. Wij zijn het hiermee eens en zullen dit met hen opnemen.

Reactie NVvN

De NVvN ondersteunt de conclusie van de conceptbeoordeling. Wel hebben ze enkele punten naar voren gebracht.

1. De NVvN geeft aan dat er wellicht vanaf het begin moet worden uitgegaan van 2 behandelcentra, vanwege de kwetsbaarheid van 1 centrum en vanwege geografische spreiding.
2. De NVvN geeft voorts aan dat stereotactische RF-ablatie niet wordt genoemd als alternatief voor HIFU. In Groningen en Tilburg wordt dit echter wel als goed alternatief gezien, en wordt er onderzoek gedaan met RF-ablatie als onderwerp. Het advies is om de zinsnede waarin gesteld wordt dat 'er voor patiënten geen voldoende bewezen effectieve behandeling aanwezig is als de optie DBS vervalt (6.1.1.)' te verwijderen.
3. De NVvN geeft verder aan dat bij punt 3.1.6 staat dat gamma-knife thalamotomie gepaard gaat met "een hoog complicatierisico". Dit strookt niet met de literatuur en ook niet met de ervaringen van de leden van de sectie functionele neurochirurgie. Een eigen serie (n = 98, gemiddelde leeftijd 78 jaar), waarbij deze behandeling als last resort wordt ingezet bij patiënten waar invasieve opties afvallen, laat zien dat het percentage adverse events zeer laag is. Het advies is punt 6.1.4 (waarbij DBS als enige beschikbare behandeling wordt genoemd) te wijzigen. Hier zouden tevens RF-ablatie en gamma-knife thalamotomie genoemd moeten worden.

Reactie Zorginstituut:

Ad 1) We zijn het eens met de argumentatie van de NVvN dat vanaf het begin uit moet worden gegaan van 2 behandelcentra. We hebben dit aangepast in het standpunt.

Ad 2) We hebben stereotactische RF-ablatie toegevoegd aan de opsomming van behandelingen die in uitzonderlijke gevallen kunnen worden aangeboden, in paragraaf 3.1.6. Wij hebben de zin in 6.1.1 niet verwijderd maar aangepast naar: 'In Nederland zijn er voor medicatie-resistente patiënten die niet in aanmerking komen voor DBS geen andere behandelingsmogelijkheden meer die standaard worden aangeboden' omdat dit beter overeenkomt met de huidige stand van zaken.

Ad 3) Uit de literatuur komt niet evident naar voren dat gamma-knife thalamotomie gepaard gaat met een hoger complicatierisico dan HIFU. We hebben deze zin hierop aangepast in het standpunt. Omdat RF-ablatie en gamma-knife radiochirurgie niet wordt gerekend tot standaardzorg in Nederland, beschouwen we deze behandelingen niet als alternatief voor DBS.

Reactie NVN:

De NVN ondersteunt de conclusie van de conceptbeoordeling en brengt enkele punten naar voren.

1. De NVN vindt dat in de huidige toelichting onvoldoende wordt aangegeven dat RF-ablatie en gamma-knife thalamotomie ook mogelijke behandelingen zijn.
2. NVN geeft voorts aan dat er de mogelijkheid moet zijn om in de toekomst het aantal centra uit te breiden (>2), indien bijvoorbeeld andere indicaties worden toegestaan of het verwachte aantal patiënten toch groter blijkt.
3. De NVN geeft tenslotte aan dat nu niet naar voren komt dat patiënten die wél in aanmerking komen voor DBS, maar die een goed onderbouwde reden hebben om geen operatieve interventie ondergaan, wel in aanmerking kunnen komen voor HIFU.

Reactie Zorginstituut:

We danken de NVN voor het nauwkeurig doornemen van het conceptstandpunt.

Ad 1) We hebben stereotactische RF-ablatie toegevoegd aan de opsomming van behandelingen die in uitzonderlijk gevallen kunnen worden aangeboden. We hebben verder aangegeven dat zowel gamma-knife thalamotomie en RF-ablatie weliswaar mogelijke behandelingen zijn, maar niet standaard worden aangeboden.

Ad 2) We begrijpen de opmerking van de NVN. De tekst in het waarborgendocument rondom het aantal centra is aangepast naar: "bij bovengenoemde indicaties volstaan 2 behandelcentra".

Ad 3) DBS is de voorkeursbehandeling voor medicatie-resistente patiënten met matige tot ernstige essentiële tremor. HIFU is alleen voor die patiënten die niet in aanmerking komen voor DBS. In de PICO zijn de redenen geformuleerd waarom patiënten niet in aanmerking kunnen komen voor DBS: zoals leeftijd, anatomische factoren zoals ongunstig gelegen bloedvaten of atrofie, of extreme angst voor een neurochirurgische ingreep. Dit is afgestemd tijdens de scoping en consultatieperiode van de PICO met de verschillende partijen. Wij hebben dit daarom niet aangepast in het standpunt.

7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt. Door de onomkeerbaarheid van de behandeling en de hoge incidentie van het aantal complicaties, is de WAR voorts van de mening dat gemeenschappelijke besluitvorming een verplichting is en dat een waarborgendocument noodzakelijk is om de kwaliteit van HIFU te borgen.

7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 - dat high-intensity focused ultrasound (HIFU) bij volwassen patiënten met medicatie-resistente matige tot ernstige essentiële tremor die niet in aanmerking komen voor diepe hersenstimulatie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat de interventie bij de betreffende indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

8 Consequenties voor de praktijk

8.1 Zorgverzekeraars

De verantwoordelijkheid voor een rechtmatige uitvoering van de Zorgverzekeringswet brengt voor de zorgverzekeraars met zich mee dat zij zich ervoor inspannen dat de vergoeding die zij ten laste van het basispakket doen ook in overeenstemming is met de in de regelgeving opgenomen pakketeisen.

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle zorgverzekeringen is de voorwaarde opgenomen dat zorg - wil deze onder dekking van de zorgverzekering vallen - in ieder geval moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wordt vastgesteld dat bepaalde zorg bij een bepaalde indicatie wel of niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' dan werkt dat direct door in alle individuele zorgverzekeringen. Aanpassing van de zorgverzekeringen is daar niet voor nodig. Dat geldt ook voor het in deze duiding vervatte standpunt High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) bij patiënten met essentiële tremor. Deze behandeling kan worden verstrekt dan wel vergoed ten laste van de basisverzekering.

Onrechtmatige vergoeding uit het basispakket moet worden voorkomen. Zorgverzekeraars kunnen bij de inkoop gericht afspraken maken. Wij adviseren zorgverzekeraars dan ook de in dit standpunt genoemde elementen en het op te stellen waarborgendocument voor passende zorg 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.

We adviseren zorgverzekeraars hun verzekerden duidelijk kenbaar te maken onder welke voorwaarden zij in aanmerking komen voor verstrekking danwel vergoeding van deze behandeling. Op die manier dragen zij bij aan de effectieve toepassing van 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.

8.2 Zorgaanbieders

Om passende zorg voor deze patiëntengroep te borgen achten wij een waarborgendocument noodzakelijk (bijlage 8). Dit waarborgendocument moet tripartiet worden opgesteld (zorgverleners, zorgverzekeraars en patiëntenorganisaties) met als doel om garanties voor de effectiviteit te waarborgen en daarmee een kwalitatief hoogwaardige benodigde inzet van HIFU te garanderen.

Het beoogde waarborgendocument dient in ieder geval de volgende punten te bevatten:

1. Indicatieprotocol: heldere in- en exclusiecriteria die aansluiten bij de indicatiebeschrijving zoals omschreven in dit standpunt. Er worden afspraken gemaakt over de behandelcriteria en de aangewezen patiëntengroep;
2. Registratie en evaluatie van patiëntrelevante uitkomsten van HIFU. Aan de hand van geregistreerde data kunnen gepast gebruik, effectiviteit en complicaties verder worden geëvalueerd;
3. Criteria m.b.t. training/opleiding en certificering;
4. Opsomming van centra die HIFU bij de betreffende indicatie mogen uitvoeren. Om de kwaliteit van zorg te waarborgen en rekening houdend met kostenbeheersing is het van belang dat HIFU-behandelingen worden uitgevoerd in gespecialiseerde centra. Gezien de relatief lage incidentie kunnen 2 expertisecentra volstaan;
5. Criteria waaraan (gespecialiseerde) centra moeten voldoen waar de behandeling uitgevoerd mag worden;

6. Ontwikkeling van heldere patiëntinformatie over de potentiële voor- en nadelen van behandeling, waarmee gemeenschappelijke besluitvorming mogelijk wordt gemaakt.

Het is belangrijk dat voorlichting en openbaarmaking ook plaatsvindt via de website van de NVN en NVvN.

8.3 Financiële paragraaf

In deze paragraaf presenteren wij een inschatting van de budgetimpact van de (mogelijke) vergoeding van HIFU bij volwassen patiënten met matige tot ernstige essentiële tremor vanuit het basispakket.

Raming budgetimpact HIFU

Voor de berekening van deze budgetimpact gaan wij er vanuit dat er jaarlijks circa 148 volwassen patiënten in Nederland, met matige tot ernstige essentiële tremor die medicatie-resistent zijn en niet in aanmerking komen voor DBS, in aanmerking komen voor HIFU. Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van een geschat bedrag voor HIFU van € 18.000 per patiënt.¹¹ Op basis van voorgaande gegevens ramen we de directe kosten op een bedrag van € 2.664.000 (148 patiënten x € 18.000) per jaar.

Uitbreiding van het basispakket, met HIFU voor volwassen patiënten met matige tot ernstige essentiële tremor, kost naar schatting maximaal € 2,7 miljoen per jaar.¹² Hierbij kan worden opgemerkt dat er in deze raming geen rekening gehouden is met eventuele substitutie-effecten, de uitgaven aan complicaties en andere indirecte kosten omdat precieze gegevens hierover ontbreken.

8.4 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut volgt met belangstelling de toekomstige wetenschappelijke publicaties over High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) bij patiënten met essentiële tremor. Daarnaast monitort het Zorginstituut zes en twaalf maanden na het publiceren van het standpunt de voortgang van de afspraken uit het waarborgendocument met betrekking tot indicatiestelling en de aangewezen patiëntgroep, expertise van behandelaars en behandelcentra, samen beslissen en dataregistratie. De uitkomsten van de monitoring publiceren we op de werkpagina van het Zorginstituut. Op langere termijn evalueert het Zorginstituut het gepast gebruik, de effectiviteit en de complicaties van HIFU. Hiervoor gebruiken we de declaratiedata en data geregistreerd door de beroepsgroep. We vragen de beroepsgroep om op 3 en 5 jaar een evaluatierapport aan te leveren. De resultaten van de monitoring en de evaluatie bespreken we vervolgens met de beroepsgroep, de patiëntenvereniging en de zorgverzekeraars. Dit leidt mogelijk tot de nodige vervolgstappen om passende zorg te bevorderen. De evaluatie publiceren we op de publicatiepagina van het Zorginstituut.

8.5 Ingangsdatum standpunt

De ingangsdatum van dit standpunt ligt in het verleden, namelijk 05-08-2022.

Bij een positief standpunt is het van belang om aan te geven op welk moment voldaan is aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dat is het moment waarop de zorg tot de te verzekeren prestaties is gaan behoren (indien ook aan de overige voorwaarden is voldaan). Het gaat er dan om dat wordt vastgesteld op welk moment de gegevens die bepalend, doorslaggevend zijn voor de omslag (de conclusie dat de zorg is gaan voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk') door publicatie openbaar zijn geworden. Het kan bijvoorbeeld zijn dat de gegevens uit een bepaald wetenschappelijk onderzoek of de binnen de beroepsgroep bereikte consensus de doorslag geven. De publicatiedatum van de betreffende gegevens is dan de datum van omslag.

In dit geval is van doorslaggevende betekenis de publicatiedatum van Cosgrove et al. (2022) 'Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: 5-year follow-up results' *J Neurosurg* op 05-08-2022.

¹¹ Aantallen en kosten bepaald op basis van schriftelijke mededeling NVvN, per e-mail van 27 juni 2023.

¹² Indien enkel gekeken wordt naar de directe kosten van HIFU voor maximaal 148 patiënten.

Colofon

Zaaknummer	2022046026
Volgnummer	2023015460
Contactpersoon	S. Redeker +31643470474

Afdeling	Zorg
Team	Advies Pakket en Kwaliteit

Bijlage 1 – Wet- en regelgeving

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

Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan: a. geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden.

Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering 2.

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

Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

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

Bijlage 2 - Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

Er is gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials en klinische studies over HIFU.

De zoekstrategie naar studies werd verricht in Embase via Embase.org en Medline via Ovid op 17 april 2023. Hierbij zijn de volgende zoektermen gebruikt:

Embase

('magnetic resonance guided high intensity focused ultrasound'/exp OR 'high intensity focused ultrasound'/de OR 'high intensity focused ultrasound device'/exp OR 'focused ultrasound therapy'/exp OR (((magnetic*) NEAR/3 (resonance*) NEAR/6 (intens*) NEAR/3 (ultrasound*)) OR HIFU OR MRHIFU OR MRIHIFU OR MRgFUS OR focused-ultrasound*):ab,ti) **AND** ('essential tremor'/exp OR (essential-tremor* OR familial-tremor*):ab,ti) **AND** ('observational study'/exp OR (((nonexperimental* OR non-experimental* OR observation*) NEAR/2 (stud*))) OR ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR (RCT OR RCTS OR randomi* OR placebo* OR ((single* OR double* OR triple* OR treble*) AND (blind* OR mask*))) OR ('systematic review'/de OR 'meta analysis'/exp OR (meta-analys* OR metaanalys* OR ((systematic*) NEAR/2 (review*)):ab,ti OR 'Cochrane Database Syst Rev'/ta) **AND** (English OR dutch):la **NOT** ([Conference Abstract]/lim)

Medline

((((magnetic*) ADJ3 (resonance*) ADJ6 (intens*) ADJ3 (ultrasound*)) OR HIFU OR MRHIFU OR MRIHIFU OR MRgFUS OR focused-ultrasound*).ab,ti.) **AND** ("Essential Tremor"/ OR (essential-tremor* OR familial-tremor*).ab,ti.) **AND** ("Observational Study".pt. OR (((nonexperimental* OR non-experimental* OR observation*) ADJ2 (stud*))) OR ("Systematic Review".pt. OR "Meta-Analysis".pt. OR (meta-analys* OR metaanalys* OR ((systematic*) ADJ2 (review*))) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"/ OR "Randomized Controlled Trial".pt. OR (RCT OR RCTS OR randomi* OR placebo* OR ((single* OR double* OR triple* OR treble*) AND (blind* OR mask*))).ab,ti.) **AND** (English OR dutch).lg. **NOT** (news OR congres* OR abstract* OR book* OR chapter* OR dissertation abstract*).pt.

Cochrane

((((magnetic*) NEAR/3 (resonance*) NEAR/6 (intens*) NEAR/3 (ultrasound*)) OR HIFU OR MRgFUS OR focused NEXT/1 ultrasound*):ab,ti) **AND** ((essential NEXT/1 tremor* OR familial NEXT/1 tremor*):ab,ti) **AND** (((nonexperimental* OR non NEXT/1 experimental* OR observation*) NEAR/2 (stud*))) OR ((RCT OR RCTS OR randomi* OR placebo* OR ((single* OR double* OR triple* OR treble*) AND (blind* OR mask*))) OR ((meta NEXT/1 analys* OR metaanalys* OR ((systematic*) NEAR/2 (review*)):ab,ti)

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

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn op 10 augustus 2023 gescreend op standpunten van andere organisaties over HIFU: Amerikaanse zorgverzekeraars: AETNA, ANTHEM Blue Cross, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), Premera Blue Cross en Regence Group.

Pakketautoriteiten: AIHTA, ASERNIP-S, EUnetHTA, FDA, G-BA, HAS, ICER, INAHTA, IQWIG, KCE, MDS, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care en RIZIV.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op richtlijnen over HIFU: De Richtlijnendatabase, Richtlijnendatabase van GIN, EMA, RQIA, MediX, AHRQ, ACTT, ICSI, Dynamed, NHG Standaarden, WHO, Guideline Central, AWMF, Domus Medica, Nationale

VersorgingsLeitlinien, NICE, SIGN, British Columbia guidelines, CMA, Ministry of Health New Zealand, NSW Health, LENS en Embase op de termen HIFU en Essentiële tremor op 9 augustus 2023.

Naar lopende klinische trials is gezocht op Clinicaltrial.gov en de ICTRP van de WHO op 9 augustus 2023

Clinicaltrials.gov

essential tremor |"essential tremor" OR "familial tremor" OR "hereditary tremor"|("essential" OR "familial" OR "hereditary") AND "tremor"
focused ultrasound | "high intensity focused ultrasound" OR HIFU
| (("high-intensity" OR "high intensity") AND ("focused ultrasound" OR "focused ultrasonic")) OR HIFU

ICTRP Search portal

essential tremor |"essential tremor" OR "familial tremor" OR "hereditary tremor"|("essential" OR "familial" OR "hereditary") AND "tremor"
focused ultrasound | "high intensity focused ultrasound" OR HIFU
| (("high-intensity" OR "high intensity") AND ("focused ultrasound" OR "focused ultrasonic")) OR HIFU

Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

Organisatie	Omschrijving	Standpunt/Aanbeveling
Richtlijnen		
AWMF	Association of the Scientific Medical Societies in Germany, 2021	<p>Die unilaterale fokussierte Ultraschallbehandlung (MRgFUS) sollte Patienten mit medikamentenresistentem essentiellen Tremor angeboten werden, wenn eine einseitige Behandlung aussichtsreich ist und / oder eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten trotz nur unilateraler Tremorreduktion anzunehmen ist. Die Festlegung der individuellen Indikation bleibt den Spezialzentren vorbehalten.</p> <p>Konsensusstärke: 100 %</p> <p>Vertaling: Unilaterale focused ultrasound (MRgFUS) kan worden aangeboden aan patiënten met medicatie-resistente essentiële tremor wanneer een unilaterale behandeling kansrijk is en/of de kwaliteit van leven van de patiënt verbetert, ondanks dat tremorreductie alleen unilateraal is. patiënten ondanks alleen unilaterale tremorreductie. Consensussterke : 100%</p>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence, 2018	The evidence on the safety of unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor raises no major safety concerns. However, current evidence on its efficacy is limited in quantity. Therefore, this procedure should not be used unless there are special arrangements for clinical governance, consent, and audit or research.
NSW Health	New South Wales Ministry of Health, 2019	<p>In 2016 MRgFUS was referred to HealthPACT for a health technology assessment. The HTA review was completed in 2017, and found:</p> <ul style="list-style-type: none"> •MRgFUS tended to be well tolerated by patients •there was little high level, comparative or long term evidence demonstrating benefit •there was also minimal cost-effectiveness data available. <p>HealthPACT did not consider the clinical evidence to be sufficient to support the adoption of MRgFUS into routine clinical practice and recommended against public funding of MRgFUS in 2017.</p> <p>An update to this review was finalised in 2019 and found for all indications, the evidence published since the 2017 review had not provided additional support for the adoption of MRgFUS into routine clinical practice</p>
Guideline Central	Guideline Central, 2021	Patients whose tremor is not controlled by pharmacological therapies may be candidates for surgical treatment options that include deep brain stimulation (DBS), focused ultrasound (FUS) and gamma knife radiosurgery (GKR).

EBSCO	Dynamed, 2023	<p>Consider surgery or other invasive procedures for patients with substantial disability who do not benefit from medication therapy (either due to inadequate response or if unable to tolerate adverse events); options include</p> <ul style="list-style-type: none"> • guidelines recommend unilateral thalamic deep brain stimulation (DBS) as an option for contralateral limb tremor refractory to medication management • bilateral thalamic DBS generally not recommended due to potential of adverse events and insufficient evidence demonstrating superiority over unilateral DBS • insufficient evidence for efficacy of unilateral or bilateral DBS for head or voice tremor • unilateral magnetic resonance imaging (MRI)-guided high-intensity focused ultrasound thalamotomy may be considered for patients with substantial disability who do not benefit from medication therapy <p>Surgical procedures may be considered for patients with substantial disability who do not benefit from medication therapy (either due to inadequate response or if unable to tolerate adverse events). Options to consider include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unilateral thalamic deep brain stimulation (Weak Recommendation) • unilateral thalamotomy, such as magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy (Weak Recommendation)
EBSCO (Guidelines International Network)	GIN, 2018	<p>Origineel (Spaans): No hemos encontrado literatura de calidad que ayude a verificar la adecuación del tratamiento estudiado en los pacientes que presentan tem-blor esencial por lo que es necesario esperar a la producción de la misma para poder emitir conclusiones más relevantes</p> <p>Vertaling: We hebben geen literatuur gevonden die helpt om de adequaatheid van de behandeling (HIFU) bij patiënten met essentiële tremor te verifiëren, dus het is noodzakelijk om te wachten op meer onderzoek om meer relevante conclusies te kunnen trekken.</p>
ASSFN	American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2019	<p>MRgFUS is an effective and safe treatment option for medically refractory ET. Indications and preferences for this treatment modality are distinct from that for DBS. Accordingly, prospective comparative analyses are unlikely to support superiority of one therapy vs another. Rather, MRgFUS should be considered a treatment option for those who can provide informed consent, who understand the benefits, risks, and alternatives, in whom tremor results in significant functional impairments based on clinical history and in whom treatment of unilateral tremor (whether dominant or nondominant hand) is anticipated to</p>

		<p>result in significant functional improvement. Such therapies should be managed by physicians with expertise in functional and stereotactic neurosurgery, who are specifically experienced in working with and qualified to surgically manage patients with medically refractory ET. Practitioners should also have received specific training in MRgFUS before performing the procedure. This procedure is an important addition to the treatment armamentarium of patients with ET in the treatment of ET.</p>
SSNC	Swiss Society of Neurosurgery, 2021	<p>The efficacy of MRgHIFUS thalamotomy of the VIM in ET was shown in randomized controlled trials. Gallay et al. reported a series of 50 cerebellothalamic tract (CTT) lesions (and several other targets and indications) with MRgHIFUS with low complication rates. Boutet et al. found the best effect after lesioning the most posterior portion of the Vim in a retrospective analysis of 66 cases and Pineda-Pardo et al. correlated microstructural changes to the dentato-rubrothalamic tract (equates CTT) with a good response of tremor after lesioning. The evidence level is Ib. The best location is probably the entry of the CTT into the thalamus, i.e., just below the VIM itself.</p> <p>Expert Opinion Regarding essential tremor, in principle the same targets used for DBS could be also applied for MRgHIFUS. The VIM surely represents a suitable and established target with a favorable risk profile. Additionally, positive experiences with the CTT in DBS were reported by members of the group and might be considered as an alternative target especially in cases of decreasing clinical effect after VIM MRgHIFUS.</p>
Standpunten		
Organisatie	Omschrijving	Standpunt/Aanbeveling
NICE (Verenigd Koninkrijk) ¹³	Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor, 2018	"The evidence on the safety of unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor raises no major safety concerns. However, current evidence on its efficacy is limited in quantity. Therefore, this procedure should not be used unless there are special arrangements for clinical governance, consent, and audit or research.
G-BA (Duitsland) ¹⁴	Einstellung der Beratungen: Richtlinie zur Erprobung der Transkraniellen Magnetresonanzz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors, 2022	Op basis van de uitgebreide stand van kennis in het huidige consultatieproces wordt in de resolutie van 20 mei 2021 verklaard dat "Voor de toepassing van TK-MRgFUS bij patiënten met medicatie-resistente essentiële tremor voor wie diepe hersenstimulatie niet wordt overwogen, het voordeel als voldoende bewezen wordt beschouwd." De frase "wordt niet overwogen" moet worden uitgebreid tot alle patiënten met medicatie-resistente essentiële tremor voor wie, in overeenstemming met individuele behandeldoelen en zorgvuldige indicatiebeoordeling, een beslissing voor TK-MRgFUS-behandeling is genomen in gezamenlijke besluitvorming met de behandelend arts

¹³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg617>

¹⁴ <https://www.g-ba.de/beschluesse/5398/>

		na grondige verduidelijking van de huidige medische kennis en de bestaande relevante behandelalternatieven.
AIHTA (Oostenrijk) ¹⁵	Gassner, L. and Al Froukh, R.F. and Goetz, G. (2023): Transcranial magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with drug-resistant essential tremor. Decision Support Document 136	For patients who are not eligible or not yet eligible for DBS (population A), the current evidence indicates that the assessed technology tcMRgFUS is safe and more effective in terms of tremor severity, functional disability, and HRQoL in patients with drug-resistant ET than the comparator of sham procedure. However, comparative long-term evidence is needed. For patients eligible for DBS (population B), the evidence is insufficient to assess comparative efficacy and safety of tcMRgFUS due to the retrospective design of the studies. TcMRgFUS should thereby be restricted to selected patients and limited to specialised clinical settings. New study results will potentially influence the effect estimate considerably. An RCT (n=10) with a 12-month FU and patient-relevant primary outcomes is ongoing (JPRN-UMIN000010714); however, the date of completion is not reported."
OHIP (Canada) ¹⁶	Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Neurosurgery for Essential Tremor: A Health Technology Assessment, 2018	"Authors' recommendations: Health Quality Ontario, under the guidance of the Ontario Health Technology Advisory Committee, recommends publicly funding magnetic resonance-guided focused ultrasound neurosurgery for people with moderate to severe, medication-refractory essential tremor"
FDA (Verenigde Staten) ¹⁷	FDA approves first mri-guided focused ultrasound device treat essential tremor	"The U.S. Food and Drug Administration today approved the first focused ultrasound device to treat essential tremor in patients who have not responded to medication. ExAblate Neuro uses magnetic resonance (MR) images taken during the procedure to deliver focused ultrasound to destroy brain tissue in a tiny area thought to be responsible for causing tremors." "ExAblate Neuro is manufactured by InSightec in Dallas, Texas."
AETNA (Verenigde Staten) ¹⁸	Thalamotomy, 2023	"B. Aetna considers focused ultrasound thalamotomy medically necessary for severe essential tremor (ET) inadequately responsive to medical therapy"
RG (Verenigde Staten) ¹⁹	Magnetic Resonance (MR) Guided Focused Ultrasound (MRgFUS) and High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Ablation, 2022	"Medicine-Refractory Essential Tremor It appears that Magnetic Resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) may help those with medicine-refractory essential tremor. At least one high quality randomized study and several large systematic reviews of MRgFUS use specifically in the treatment of essential tremor have demonstrated improvement in symptoms with MRgFUS treatment and improved overall quality of life. Therefore, MRgFUS may be considered medically necessary for medicine-

¹⁵ <https://eprints.aihta.at/1455/>

¹⁶ <https://database.inahta.org/article/19145>

¹⁷ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-mri-guided-focused-ultrasound-device-treat-essential-tremor>

¹⁸ https://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0153.html

¹⁹ <https://blue.regence.com/trgmedpol/surgery/sur139.pdf>

		refractory essential tremors when policy criteria are met.”
CMS (Verenigde Staten) ²⁰	Magnetic Resonance Image Guided High Intensity Focused Ultrasound (MRgFUS) for Essential Tremor	<p>“Coverage Indications, Limitations, and/or Medical Necessity</p> <p>This LCD addresses use of Magnetic-Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery (MRgFUS) for the treatment of idiopathic essential tremor (ET) patients including Tremor Dominant Parkinson's disease (TDPD) patients with medication-refractory tremor. MRgFUS unilateral thalamotomy is considered medically reasonable and necessary in patients with all four of the following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. medication refractory ET (defined as refractory to at least two trials of medical therapy, including at least one first-line agent) 2. moderate to severe postural or intention tremor of the dominant hand or another nationally accepted clinical measure of tremor severity 3. disabling ET (defined by a score of ≥ 2 on any of the eight items in the disability subsection of the CRST or another nationally accepted clinical measure of tremor severity) 4. not a candidate for DBS (e.g., advanced age, anticoagulant therapy, surgical comorbidities, or has failed Deep Brain Stimulation (DBS), but has no retained cranial implants) <p>Limitations (not covered):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Treatment of head or voice tremor 2. Bilateral thalamotomy 3. An advanced neurodegenerative condition 4. Unstable cardiac disease 5. Depression sufficiently severe to compromise beneficiary’s ability to provide informed consent and limit likely clinical benefit of the treatment 6. Severe cognitive impairment (such as may be defined by a score of < 24 on the Mini-Mental State Examination) 7. A skull density ratio (SDR) (the ratio of cortical to cancellous bone) < 0.40 8. MRI contraindicated”

3.2 Overzicht lopende studies

ID studie Start/einddatum Locatie Studietype/naam studie	Aantal patiënten	Doel, PICO
NCT04074031 Juli 2020 – Oktober 2024 Frankrijk Niet-vergelijkende studie	15	<p>Doel: het doel van deze studie is om de targeting-procedure van HIFU te verfijnen, en de implicaties te evalueren die dit heeft voor de uitkomsten.</p> <p>P: Patiënten met ernstige en therapie-resistente ET I: HIFU in de VIM van de thalamus C: -</p>

²⁰ <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdId=37761&ver=16>

ULTRABRAINTher-studie		<p>O: CRST en elektro-myografische activiteit van de bovenste ledematen. Complicaties.</p> <p>Zie: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04074031</p>
JPRN-UMIN000026952 2017-? Japan Niet-vergelijkende studie	60	<p>Doel: Primaire doel van de studie is het in kaart brengen van het pathologisch netwerk van ET. Daarnaast kijken ze naar uitkomsten m.b.t. effectiviteit van HIFU bij patiënten met ET.</p> <p>P: Patiënten met ET, die in aanmerking komen voor thalamotomie I: HIFU C: - O: Uitkomsten m.b.t. effectiviteit, wordt verder niet gespecificeerd.</p> <p>Zie: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026952</p>
NCT03100474 2016-2024 Canada, VS, Israël, Taiwan Niet-vergelijkende studie	500	<p>Doel: lange termijn registratiestudie naar effectiviteit van HIFU bij verschillende neurologische aandoeningen, waaronder ET.</p> <p>P: Patiënten met neurologische aandoeningen, waaronder ET I: HIFU C: - O: Voor de patiëntengroep met ET is CRST de uitkomstmaat.</p> <p>Zie: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03100474?tab=table</p>
JPRN-UMIN000023639 2015- Japan Niet-vergelijkende studie	10	<p>Doel: Veiligheid en effectiviteit van HIFU bij patiënten met ET. Momenteel loopt de follow-up nog.</p> <p>P: Patiënten met medicatie-resistente ET I: HIFU C: - O: Primair: CRST, complicaties, klinische assessment. Secundair: KvL, dagelijks functioneren</p> <p>Zie: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023639</p>
NCT02289560 2015-2022 (resultaten nog niet gepubliceerd) Multicenter studie in Verenigde Staten Niet-vergelijkende studie	50	<p>Doel: Het onderzoeken van de veiligheid en effectiviteit bij patiënten met ET. Follow-up tot maximaal 5 jaar. Resultaten nog niet gepubliceerd.</p> <p>P. Patiënten met medicatie-resistente en invaliderende ET, ouder dan 22 jaar I: HIFU C: - O: Complicaties, CRST</p> <p>Zie: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02289560?tab=table</p>
NCT02252380 2015-2023 Canada Niet-vergelijkende studie	10	<p>Doel: veiligheid evalueren van HIFU bij patiënten met neurologische aandoeningen, waaronder ET.</p> <p>P: Patiënten met medicatie-resistente neurologische aandoeningen, waaronder ET I: HIFU C: - O: Complicaties</p> <p>Zie: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02252380</p>

<p>JPRN-UMIN000009613 2013 - ? Japan Niet vergelijkende studie</p>	<p>10</p>	<p>Doel: Studie naar de haalbaarheid van HIFU bij patiënten met ET. De (langdurige) follow-up loopt nog.</p> <p>P: Patiënten met ET I: HIFU C: - O: Complicaties en ernst van tremor.</p> <p>Zie: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009613</p>
--	-----------	---

Bijlage 4 – Uitgesloten studies

	RCT's	Reden van Exclusie	Inclusie
1	Alterman, R. L. (2016). "A trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor." <u>New Engl J Med</u> 375(22): 2201.	Commentaar op artikel van Elias (2016).	
2	Bond, A., et al. (2016). "A randomized, sham-controlled trial of transcranial MR guided focused ultrasound thalamotomy trial for the treatment of tremor-dominant, idiopathic parkinson's disease." <u>Journal of therapeutic ultrasound</u> 4(1).	Andere P (tremor-dominant Parkinson disease).	
3	Bond, A. E., et al. (2016). "A randomized, sham-controlled trial of transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy trial for the treatment of tremor-dominant, idiopathic parkinson disease." <u>Clinical neurosurgery</u> 63: 154.	Andere P (tremor-dominant Parkinson disease).	
4	Bond, A. E., et al. (2017). "Insights from sham surgery: observer bias and placebo response in essential tremor and Parkinson's disease." <u>Journal of neurosurgery</u> 126(4): A1406.	Conference abstract (andere P).	
5	Bond, A. E., et al. (2017). "Safety and Efficacy of Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients With Medication-Refractory, Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial." <u>JAMA Neurol</u> 74(12): 1412-1418.	Andere P (tremor-dominant Parkinson disease).	
6	Elias, J. (2014). "Essential tremor." <u>Journal of therapeutic ultrasound</u> 3.	Conference abstract.	
7	Elias, W. J., et al. (2016). "An international, randomized, controlled trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor." <u>Journal of neurosurgery</u> 124(4): A1183-A1184.	Conference abstract.	
8	Elias, W. J., et al. (2016). "A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor." <u>New Engl J Med</u> 375(8): 730-739.		x
9	Ishaque, M., et al. (2022). "A Randomized Trial of MR-Guided Focused Ultrasound Bilateral Medial Thalamotomies for Chronic Trigeminal Neuropathic Pain." <u>Journal of neurosurgery</u> 136(5).	Conference abstract.	

10	Manez-Miro, J., et al. (2018). "Magnetic resonance-guided focused ultrasound unilateral thalamotomy for the treatment of essential tremor: outcomes and complications after 1 year of follow-up in 21 patients." <u>Movement disorders</u> 33: S549-S550.	Conference abstract.	
11	Martinez-Fernandez, R., et al. (2016). "MRI guided high-intensity focused ultrasound for the treatment of essential tremor and Parkinson's disease: clinical outcome and radiological findings of unilateral thalamotomy." <u>Movement disorders</u> 31: S325.	Conference abstract.	
12	Ondo, W. and J. Elias (2016). "A multi-center, randomized, controlled trial of unilateral focused ultrasound thalamotomy for essential tremor." <u>Neurology</u> 86(16).	Conference abstract.	
13	Ondo, W., et al. (2016). "An international, randomized, sham controlled trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor." <u>Movement disorders</u> 31: S49.	Conference abstract.	
14	Ondo, W. G., et al. (2014). "Incisionless thalamotomy for essential tremor by MR-guided focused ultrasound - Randomized, sham-controlled trial." <u>Movement disorders</u> 29: S420.	Conference abstract.	
15	Park, C. K., et al. (2018). "A prospective trial of magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: results at the 2-year follow-up." <u>Journal of neurosurgery</u> 128(4): 51-52.	Conference abstract.	
16	Zaaroor, M., et al. (2016). "Treatment of essential tremor and Parkinson's disease tremor by MRI guided focused ultrasound: a report of 38 consecutive cases in a single center." <u>Journal of therapeutic ultrasound</u> 4(1).	Conference abstract.	
17	Zaaroor, M., et al. (2014). "MR guided focused ultrasound as a treatment tool for essential and Parkinsonian tremor." <u>Journal of therapeutic ultrasound</u> 3.	Conference abstract.	

	Observationele studies	Reden van Exclusie	Inclusie
18	Abe, K., et al. (2021). "Focused Ultrasound Thalamotomy for Refractory Essential Tremor: A Japanese Multicenter Single-Arm		x

	Study." <u>Neurosurgery</u> 88(4): 751-757.		
19	Chang, J. W., et al. (2018). "A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up." <u>Ann Neurol</u> 83(1): 107-114.		2-jaar follow-up resultaten van cohort van Elias (2016).
20	Chang, K. W., et al. (2019). "Skull factors affecting outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with essential tremor." <u>Yonsei Med J</u> 60(8): 768-773.	Andere vraagstelling.	
21	Elias, W. J., et al. (2013). "A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor." <u>New Engl J Med</u> 369(7): 640-648.	Observationele studie naar HIFU. Minder dan 20 patiënten (n=15).	
22	Fasano, A., et al. (2017). "MRI-guided focused ultrasound thalamotomy in non-ET tremor syndromes." <u>Neurology</u> 89(8): 771-775.	Andere P (patiënten met andere tremor dan essentiële tremor).	
23	Halpern, C. H., et al. (2019). "Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor." <u>Neurology</u> 93(24): e2284-e2293.	Observationele studie, 3-jaar follow-up van RCT Elias et al. (2016). 5-jaar follow-up is beschikbaar van hetzelfde cohort (Cosgrove et al. 2022).	
24	Harary, M., et al. (2019). "Unilateral Thalamic Deep Brain Stimulation Versus Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor." <u>World Neurosurg</u> 126: e144-e152.	Indirecte vergelijking van DBS met MRgFUS. Cohort van Elias (2016) wordt gebruikt.	
25	Iacopino DG, et al. (2018) Preliminary experience with a transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery system integrated with a 1.5-T MRI unit in a series of patients with essential tremor and Parkinson's disease. <u>Neurosurg Focus</u>	Feasibility studie. Andere vraagstelling.	
26	Iorio-Morin, C., et al. (2021). "Bilateral Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor (BEST-FUS Phase 2 Trial)." <u>Mov Disord</u> 36(11): 2653-2662.	Observationele studie naar bilaterale HIFU. Andere I.	
27	Jameel, A., et al. (2022). "Double lesion MRgFUS treatment of essential tremor targeting the thalamus and posterior sub-thalamic area: preliminary study with two year follow-up." <u>Br J Neurosurg</u> 36(2): 241-250.	Observationele studie naar effect van dubbele laesie MRgFUS. Andere I.	
28	Krishna, V., et al. (2020). "Predictors of Outcomes After	Het betreft een vergelijking van	

	Focused Ultrasound Thalamotomy." <u>Neurosurgery</u> 87(2): 229-237.	pivotal groups (2013-2015) en postpivotal groups (2015-2016). De pivotal groups betreft de RCT van Elias met 8 centra, en de postpivotal groups observationele studies met 10 andere centra. Er is overlap met andere geïnccludeerde studies: zoals Elias, 2016; Yamamoto, 2022; Abe, 2021 en Pineda-Pardo, 2019.	
29	Schreglmann, S. R., et al. (2017). "Unilateral cerebellothalamic tract ablation in essential tremor by MRI-guided focused ultrasound." <u>Neurology</u> 88(14): 1329-1333.	Observationele studie MRgFUS van cerebellothalamic tract. Minder dan 20 patiënten (n=6).	
30	Wang, T. R., et al. (2018). "Thalamic Deep Brain Stimulation Salvages Failed Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor: A Case Report." <u>Stereotactic Funct Neurosurg</u> 96(1): 60-64.	Case studie.	
31	Yamamoto, K., et al. (2021). "Focused Ultrasound Thalamotomy for Tremor-dominant Parkinson's Disease: A Prospective 1-year Follow-up Study." <u>Neurol Med Chir (Tokyo)</u> 61(7): 414-421.	Andere P (tremor-dominant Parkinson disease).	
32	Zaaroor, M., et al. (2018). "Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: A report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases." <u>J Neurosurg</u> 128(1): 202-210.	(deels) hetzelfde cohort als Sinai et al. (2019) (nr. 38). Studie van Sinai et al. heeft langere follow-up en meer patiënten.	
33	Wintermark M, (2014). Thalamic connectivity in patients with essential tremor treated with MR imaging-guided focused ultrasound: in vivo fiber tracking by using diffusion-tensor MR-imaging. <u>Radiology</u> 272:202-209	Andere vraagstelling. Andere I.	

	Systematic Reviews	Reden van Exclusie	Inclusie
34	(2017). "Exablate neuro for essential tremor." <u>Med Lett Drugs Ther</u> 59(1517): 52-54.	Een medical letter.	
35	(2018). "Magnetic resonance-guided focused ultrasound neurosurgery for essential tremor: A health technology assessment."	Systematische review naar MRgFUS bij essentiële tremor; HTA	

	<u>Ont Health Technol Assess Ser</u> 18(4): 1-141.	rapport, geen peer-reviewed artikel.	
36	Agrawal, M., et al. (2021). "Outcome and Complications of MR Guided Focused Ultrasound for Essential Tremor: A Systematic Review and Meta-Analysis." <u>Front Neurol</u> 12.	Systematische review naar HIFU bij ET-patiënten. Voldoet niet aan SR-criteria voor inclusie.	
37	Ahmed, N., et al. (2021). "MRI Guided Focused Ultrasound-Mediated Delivery of Therapeutic Cells to the Brain: A Review of the State-of-the-Art Methodology and Future Applications." <u>Front Neurol</u> 12: 669449.	Niet-systematische review over HIFU.	
38	Alterman, R. L. (2017). "One step backward: Magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for the treatment of medically refractory tremor." <u>Ann Neurol</u> 81(3): 348-350.	Niet-systematische review over de toepassing van HIFU bij essentiële tremor.	
39	Bernstock, J. D., et al. (2023). "Transcranial MR-Guided Focused Ultrasound and Hyperostosis Calvariae Diffusa: Case Report and Systematic Review of the Literature." <u>Stereotactic Funct Neurosurg</u> 100(5-6): 331-339.	Andere vraagstelling. Review over HIFU bij essentiële tremor en hyperostosis.	
40	Brahmandam, A., et al. (2022). "A narrative review on the application of high-intensity focused ultrasound for the treatment of occlusive and thrombotic arterial disease." <u>JVS-Vascular Science</u> 3: 292-305.	Andere vraagstelling. Niet-systematische review over HIFU bij andere patiëntpopulatie.	
41	Chang, W. S. and J. W. Chang (2017). "Focused ultrasound treatment for central nervous system disease: neurosurgeon's perspectives." <u>Biomed Eng Lett</u> 7(2): 107-114.	Andere vraagstelling. Niet-systematische review over FUS.	
42	Dallapiazza, R. F., et al. (2019). "Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor." <u>J Neurol Neurosurg Psychiatry</u> 90(4): 474-482.	Andere vraagstelling. Niet systematische review over mogelijke behandelingen voor patiënten met essentiële tremor.	
43	Dang, T. T. H., et al. (2019). "Cost-Effectiveness of Deep Brain Stimulation With Movement Disorders: A Systematic Review." <u>Mov Disord Clin Pract</u> 6(5): 348-358.	Systematische review over kosteneffectiviteit van DBS.	
44	Datta, A., et al. (2021). "Primary writing tremor: Current concepts." <u>Ann Indian Acad Neurol</u> 24(3): 319-326.	Niet-systematische review over primaire writing tremor.	
45	Dobrakowski, P. P., et al. (2014). "MR-guided focused ultrasound: A new generation treatment of Parkinson's disease, essential tremor and neuropathic pain."	Niet-systematische review over HIFU bij Parkinsons.	

	Intervent Neuroradiol 20(3): 275-282.		
46	Elble, R. J., et al. (2018). "Surgical treatments for essential tremor." Expert Rev Neurother 18(4): 303-321.	Niet-systematische review over chirurgische behandelingen voor essentiële tremor.	
47	Elias, W. J. (2016). "The author replies." New Engl J Med 375(22): 2202-2203.	Commentaar op studie.	
48	Fasano, A., et al. (2017). "New neurosurgical approaches for tremor and Parkinson's disease." Curr Opin Neurol 30(4): 435-446.	Niet systematische review over HIFU bij Parkinsons en essentiële tremor.	
49	Fromme, N. P., et al. (2019). "Need for mechanically and ergonomically enhanced tremor-suppression orthoses for the upper limb: A systematic review." J NeuroEng Rehabil 16(1).	Andere vraagstelling.	
50	Giammalva, G. R., et al. (2022). "DBS, tcMRgFUS, and gamma knife radiosurgery for the treatment of essential tremor: a systematic review on techniques, indications, and current applications." J Neurosurg Sci 66(6): 476-484.	Systematische review over DBS, MRgFUS, en gamma-knife thalamotomie. Voldoet niet aan SR-criteria voor inclusie.	
51	Giordano, M., et al. (2020). "Comparison between deep brain stimulation and magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor: A systematic review and pooled analysis of functional outcomes." J Neurol Neurosurg Psychiatry 91(12): 1270-1278.	Systematische review over DBS en HIFU bij essentiële tremor. Voldoet niet aan SR-criteria voor inclusie.	
52	Guridi, J. and L. H. Gonzalez-Quarante (2021). "Revisiting Forel Field Surgery." World Neurosurg 147: 11-22.	Andere vraagstelling, andere P.	
53	Hopfner, F. and G. Deuschl (2020). "Managing Essential Tremor." Neurotherapeutics 17(4): 1603-1621.	Niet-systematische review over behandelingen van essentiële tremor.	
54	Izadifar, Z., et al. (2020). "An introduction to high intensity focused ultrasound: Systematic review on principles, devices, and clinical applications." J Clin Med 9(2).	Systematische review over HIFU bij verschillende indicaties. Andere P.	
55	Kondapavulur, S., et al. (2023). "A Systematic Review Comparing Focused Ultrasound Surgery With Radiosurgery for Essential Tremor." Neurosurgery .	Systematische review over HIFU en radiochirurgie bij essentiële tremor. Voldoet niet aan SR-criteria voor inclusie.	
56	Krishna, V., et al. (2018). "A Review of the Current Therapies, Challenges, and Future Directions of Transcranial Focused	Review over HIFU bij verschillende indicaties. Andere P.	

	Ultrasound Technology: Advances in Diagnosis and Treatment." <u>JAMA Neurol</u> 75(2): 246-254.		
57	Langford, B. E., et al. (2018). "Focused Ultrasound Thalamotomy and Other Interventions for Medication-Refractory Essential Tremor: An Indirect Comparison of Short-Term Impact on Health-Related Quality of Life." <u>Value Health</u> 21(10): 1168-1175.	Systematische review over HIFU, DBS, stereotactische radiochirurgie, en radiofrequentie thalamotomie bij essentiële tremor. Voldoet niet aan SR-criteria voor inclusie.	
58	Lennon, J. C. and I. Hassan (2021). "Magnetic resonance-guided focused ultrasound for Parkinson's disease since ExAblate, 2016-2019: a systematic review." <u>Neurol Sci</u> 42(2): 553-563.	Systematische review over HIFU bij Parkinsons. Andere P.	
59	Lipsman, N., et al. (2014). "Intracranial Applications of Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound." <u>Neurotherapeutics</u> 11(3): 593-605.	Niet-systematische review over het gebruik van HIFU bij hersenziekten.	
60	Louis, E. D., et al. (2017). "What is the pathway forward for the surgical management of essential tremor?" <u>Ann Neurol</u> 81(3): 351-353.	Niet systematische review over verschillende behandelmogelijkheden bij essentiële tremor.	
61	Maesawa, S., et al. (2021). "Techniques, indications, and outcomes in magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor." <u>Neurol Med -Chir</u> 61(11): 629-639.	Niet-systematische review over de technieken, indicaties en uitkomsten van HIFU bij verschillende soorten tremor.	
62	Mahajan, U. V., et al. (2021). "Bilateral Deep Brain Stimulation is the Procedure to Beat for Advanced Parkinson Disease: A Meta-Analytic, Cost-Effective Threshold Analysis for Focused Ultrasound." <u>Neurosurgery</u> 88(3): 487-496.	Meta-analyse van de kosteneffectiviteit van HIFU bij Parkinsons. Andere P.	
63	Metman, L. V. and K. V. Slavin (2015). "Advances in functional neurosurgery for Parkinson's disease." <u>Mov Disord</u> 30(11): 1461-1470.	Niet-systematische review over de toepassing van neurochirurgie bij Parkinsons.	
64	Miller, W. K., et al. (2022). "Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for essential tremor shows sustained efficacy: a meta-analysis." <u>Neurosurg Rev</u> 45(1): 533-544.	Meta-analyse van HIFU bij essentiële tremor. Voldoet niet aan SR-criteria voor inclusie.	
65	Mohammed, N., et al. (2018). "A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic	Meta-analyse van HIFU bij essentiële tremor. Voldoet niet	

	resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor." <u>Neurosurg Focus</u> 44(2): E4.	aan SR-criteria voor inclusie.	
66	Mohammed, N., et al. (2018). "Erratum. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor." <u>Neurosurg Focus</u> 45(1): E16.	Erratum met betrekking tot de meta-analyse bij nr.32.	
67	Müller, S., et al. (2022). "Concerns About Psychiatric Neurosurgery and How They Can Be Overcome: Recommendations for Responsible Research." <u>Neuroethics</u> 15(1).	Niet-systematische review over de onderzoeksmethode n van neurochirurgie.	
68	Önder, H. (2018). "Efficacy of focused ultrasound thalamotomy in essential tremor." <u>Türk Noroloji Derg</u> 24(1): 103-104.	Niet-systematische review over DBS en HIFU bij essentiële tremor.	
69	Piper, R. J., et al. (2016). "Focused ultrasound as a non-invasive intervention for neurological disease: a review." <u>Br J Neurosurg</u> 30(3): 286-293.	Niet-systematische review over HIFU bij verschillende neurologische ziekten.	
70	Rohani, M. and A. Fasano (2017). "Focused ultrasound for essential tremor: Review of the evidence and discussion of current hurdles." <u>Tremor Other Hyperkinetic Movements</u> 7.	Niet-systematische review over HIFU bij essentiële tremor.	
71	Rohringer, C. R., et al. (2022). "Cognitive effects of unilateral thalamotomy for tremor: a meta-analysis." <u>Brain commun.</u> 4(6): fcac287.	Meta-analyse over de cognitieve uitkomsten van HIFU bij verschillende tremors. Andere vraagstelling, andere P.	
72	Schreglmann, S. R., et al. (2018). "Letter to the Editor. Errors in the meta-analysis of outcomes and complications of MRgFUS." <u>Neurosurg Focus</u> 45(1): E15.	Letter to the editor (erratum).	
73	Schreglmann, S. R., et al. (2017). "Functional lesional neurosurgery for tremor-a protocol for a systematic review and meta-analysis." <u>BMJ Open</u> 7(5).	Protocol-artikel over een systematische review en meta-analyse.	
74	Schreglmann, S. R., et al. (2018). "Functional lesional neurosurgery for tremor: A systematic review and meta-analysis." <u>J Neurol Neurosurg Psychiatry</u> 89(7): 717-726.	Meta-analyse en systematische review van verschillende neurochirurgische behandelingen bij verschillende aandoeningen, waaronder HIFU en essentiële tremor. Voldoet niet aan SR-criteria voor inclusie.	

75	Schreglmann, S. R., et al. (2018). "Functional lesional neurosurgery for tremor: back to the future?" <u>J Neurol Neurosurg Psychiatry</u> 89(7): 727-735.	Niet-systematische review over de historie en toekomst van neurochirurgische behandelingen.	
76	Sharma, S. and S. Pandey (2020). "Treatment of essential tremor: Current status." <u>Postgrad Med J</u> 96(1132): 84-93.	Niet-systematische review over de huidige behandelingen van essentiële tremor.	
77	Siedek, F., et al. (2019). "Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU): Technical Background and Overview of Current Clinical Applications (Part 1)." <u>RoFo Fortschr Geb Rontgenstrahlen Bildgeb Verfahr</u> 191(6): 522-530.	Niet-systematische review over de technische toepassing van HIFU.	
78	Stieglitz, L. H., et al. (2021). "Consensus Statement on High-Intensity Focused Ultrasound for Functional Neurosurgery in Switzerland." <u>Front Neurol</u> 12: 722762.	Consensus-statement over de toepassing van HIFU bij verschillende neurologische aandoeningen.	
79	Wang, K. L., et al. (2020). "Deep brain stimulation and other surgical modalities for the management of essential tremor." <u>Expert Rev Med Devices</u> 17(8): 817-833.	Systematische review over de huidige behandelingen van essentiële tremor.	
80	Yamamoto, K., et al. (2022). "Magnetic resonance-guided focused ultrasound for the treatment of tremor." <u>Expert Rev Neurother</u> 22(10): 849-861.	Niet-systematische review over de toepassing van HIFU bij verschillende tremors.	
81	Yang, A. I., et al. (2019). "Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor in the Setting of a Ventricular Shunt: Technical Report." <u>Oper Neurosurg</u> 17(4): 376-381.	Case studie.	
82	Zesiewicz, T., et al. (2022). "Therapies, Research Funding, and Racial Diversity in Essential Tremor: A Systematic Review of the Literature." <u>Mov Disord Clin Pract</u> 9(6): 728-734.	Systematische review over rol van demografische factoren in onderzoek naar ET. Andere vraagstelling.	
83	Zrinzo, L. (2017). "Thalamotomy using MRI-guided focused ultrasound significantly improves contralateral symptoms and quality of life in essential tremor." <u>Evid -Based Med</u> 22(2): 64.	Commentaar op RCT van Elias et al.	

	Studies gevonden met andere methode	Reden van Exclusie	Inclusie
84	Jung NY, (2018) Effects on cognition and quality of life with unilateral magnetic resonance-		x

	guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. <u>Neurosurg Focus</u>		
85	Lipsman N, (2013) MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. <u>Lancet Neurol</u>	Observationele studie MRgFUS bij ET. Minder dan 20 patiënten (n=4).	
86	Chang WS, (2015) Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes. <u>J Neurol Neurosurg Psychiatry</u>	Observationele studie MRgFUS bij ET. Minder dan 20 patiënten (n=8).	
87	Meng Y, (2018). Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment of essential tremor: A 2-year outcome study. <u>Mov Disord</u>	Heeft deels hetzelfde cohort als Yamamoto en Boutet. De studie van Yamamoto heeft ook een 2-jaars follow-up en heeft meer patiënten geïnccludeerd.	
88	Park YS, (2019). Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor <u>Mov Disord</u>	(deels) hetzelfde cohort als bij Cosgrove et al. (2022) (nr.40). Het betreft hier alleen het centrum uit Zuid-Korea. Bij Cosgrove betreft het een follow-up studie (5 jaar) van de multicenter (8 internationale centra) RCT van Elias.	
89	Huss DS, (2015). Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. <u>Mov Disord</u>	Hetzelfde cohort als bij Elias et al. (2013) (nr.4). Minder dan 20 patiënten (n=15).	
90	Lak AS, (2022). Magnetic Resonance MRI Guided Focused Ultrasound Thalamotomy. A Single Center Experience With 160 Procedures. <u>Front Neurol</u>		x
91	Frederau C, (2018). Transcranial MRI-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of essential tremor: a pilot study on the correlation between lesion size, lesion location, thermal dose, and clinical outcome. <u>J Magn Reson Imaging</u> 48:58-65	Andere vraagstelling, andere I: geen onderscheid unilateraal/bilateraal HIFU.	
92	Boutet A, (2018). Focused ultrasound thalamotomy locations determines clinical benefits in patients with essential tremor. <u>Brain</u> 141:3405-3414.	Heeft deels hetzelfde cohort als Yamamoto. Die studie heeft echter meer patiënten	

		geïnccludeerd en een langere follow-up.	
93	Gallay MN, (2016). Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. <u>J Ther Ultrasound</u> 4:5	Andere vraagstelling, andere I: geen onderscheid tussen unilateraal/bilaterale HIFU.	
94	Yamamoto K, (2022). Ipsilateral and axial tremor response to focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: clinical outcomes and probabilistic mapping. <u>J Neurol Neurosurg Psychiatry</u> 93(10):1049-1058		x
95	Miller TR, (2019). Targeting of the dentate-rubro-thalamic tract for MR-guided focused ultrasound treatment of essential tremor. <u>Neuroradiol J</u> 32:401-407	Andere vraagstelling. Andere I: direct targeting of the dentate-rubro-thalamic tract.	
96	Pineda-Pardo JA, (2019). Microstructural changes of the dentate-rubro-thalamic tract after transcranial MR-guided focused ultrasound ablation of the posteroventral VIM in essential tremor <u>Hum Brain Mapp</u> 40:2933-2942		x
97	Wintermark M, (2014). Imaging findings in MR imaging-guided focused ultrasound treatment for patients with essential tremor. <u>AJNR Am J Neuroradiol</u> 35:891-896	15 patiënten. Precies dezelfde cohort als bij pilot study van Elias et al. (nr.4). Ook daar worden CRST-scores vermeld. Studie van Elias heeft een langere follow-up.	
98	Pae C, (2022). Differences in intrinsic functional networks in patients with essential tremor who had good and poor long-term responses after thalamotomy performed using MR-guided ultrasound. <u>J Neurosurg.</u> 138(2):318-328		x
99	Purrer V, (2022). Transcranial high-intensity Magnetic Resonance-guided focused ultrasound (tcMRgFUS) - safety and impacts on tremor severity and quality of life. <u>Parkinsonism Relat Disord.</u> 100:6-12		x
100	Wu P, (2021). Focused Ultrasound Thalamotomy for the Treatment of Essential Tremor: A 2-Year Outcome Study of Chinese People. <u>Front Aging Neurosci.</u> 13:697029		x

101	Sinai A, (2019). Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. <u>J Neurosurg.</u> 133(2)		x
102	Gasca-Salas C, (2019). Cognitive safety after unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. <u>J Neurol Neurosurg Psych.</u> 90(7):830-831	(deels) hetzelfde cohort als Pineda-Pardo et al. (2019). De studie van Pineda-Pardo et al. heeft meer patiënten geïncludeerd dan deze studie.	
103	Cosgrove GR, (2022). Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: 5-year follow-up results. <u>J Neurosurg.</u> 138(4):1028-1033		x
104	Tian Q, (2018). Diffusion MRI tractography for improved transcranial MRI-guided focused ultrasound thalamotomy targeting for essential tremor. <u>NeuroImage Clin.</u> 19:572-580	Observationele studie MRgFUS bij ET. Minder dan 20 patiënten (n=8).	
105	Kato S, (2023). Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy restored distinctive resting-state networks in patients with essential tremor. <u>J Neurosurg.</u> 138(2):306-317	Observationele studie naar HIFU. Minder dan 20 patiënten (N=15).	
106	Zur G, (2020). Tremor Relief and Structural Integrity after MRI-guided Focused US Thalamotomy in Tremor Disorders. <u>Radiology</u> 294:676-685	Andere vraagstelling: Andere I: Validatie van MRI-vloeistof	
107	Fukutome K, (2020). What factors impact the clinical outcome of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor? <u>J. Neurosurg.</u> 134(5):1618-1623	Observationele studie naar HIFU. Minder dan 20 patiënten (n=15)	

Bijlage 5 – Kenmerken geïnccludeerde studies

Gerandomiseerde vergelijkende studies

Studie	Studiekenmerken	Patiëntkenmerken	Interventie	Controle	Uitkomsten
(8) Elias et al. (2016) ^[21] Inclusieperiode: 2013 - 2014	<p>Studietype: Multicenter, dubbelblinde RCT</p> <p>Setting: Verenigde Staten, Canada, Zuid-Korea en Japan.</p> <p>Follow-up: 3 maanden in de RCT-setting. Na 3 maanden stopte de sham-behandeling en kon men overstappen naar de interventiegroep. De follow-up voor het gehele cohort is maximaal 12 maanden.</p> <p>N op baseline: 76 (I=56, C=20)</p>	<p>Patiënten met matige tot ernstige essentiële tremor, (gedefinieerd als een score van ≥ 2 op de disability subsectie van de CRST), die onvoldoende hebben gereageerd op twee soorten medicatie (waarvan 1 propranolol of primidon). Medicatiedosis moest 30 dagen stabiel zijn.</p> <p>Gemiddelde leeftijd: I=71 C=71</p> <p>Man(%): I=66 C=75</p> <p>Ziekte duur (vanaf diagnose) in jaren: I=16,4 C=17,8</p>	<p>HIFU.</p> <p>Patiënten werden in een stereotactisch hoofdframe geplaatst, gekoppeld aan een MRI-compatibele ultrasone transducer. Na stereotactische doelbepaling m.b.v. MRI werd akoestische energie stapsgewijs aangepast totdat temperaturen bereikt werden die weefselablatie mogelijk maakten (ongeveer 55 tot 60°C). Elke korte sonificatie werd gecontroleerd met magnetische resonantie-thermometrie, en de patiënt werd klinisch beoordeeld op tremorvermindering en bijwerkingen.</p>	<p>Sham-behandeling. Patiënten die willekeurig werden toegewezen aan een schijnbehandeling ondergingen een identieke procedure, waarbij een willekeurig aantal sonificaties werd uitgevoerd zonder akoestische energie naar de hersenen te sturen. Alleen het behandelteam was op de hoogte van de groepsindeling; patiënten en beoordelaars waren onwetend van de toewijzingen. Na 3 maanden konden de patiënten in de controlegroep HIFU ondergaan.</p>	<p><u>Baseline:</u></p> <p><u>Ernst van Tremor</u> Totale score CRST (0-152): I=50,1\pm14,0 C=44,1\pm12,7 Handscore CRST (0-32): I=18,1\pm4,8 C=16,0\pm4,4</p> <p><u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST (0-32): I=16,5\pm4,6 C=16,0\pm4,3</p> <p><u>Kwaliteit van leven</u> QUEST-vragenlijst (0-100); I=42,6\pm18,3 C=42,8\pm19,5</p> <p><u>3 maanden:</u></p> <p><u>Ernst van Tremor</u> Totale score CRST (0-152): I=29,6\pm13 C=43,1\pm13,1 Handscore CRST (0-32): I=9,6\pm5,1 C=15,8\pm4,9</p> <p><u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST (0-32): I=6,2\pm5,6</p>

					<p>C=15,6±4,6</p> <p><u>Kwaliteit van leven</u> QUEST-vragenlijst (0-100); I=23,1±16,9 C=41,4±19,4</p> <p><u>Complicaties HIFU:</u> <i>Onderscheid naar ernst:</i> Geen complicaties: 6 (10,7%) Niet-ernstige complicaties: 49 (87,5%) Ernstige complicaties 1 (1,8%)</p> <p><i>Onderscheid naar duur:</i> Interprocedureel: Onderbroken/uitgestelde procedures vanwege pijn, misselijkheid, overgeven, duizeligheid: 5 (8,9%)</p> <p>Posttreatment (1 dag): Loopstoornis: 19 (34%) Paresthesie: 18 (32%) Hoofdpijn >1 dag: 8 (14%) Dysmetrie, ledemaat: 7 (12%)</p> <p>Tijdelijk (3 mnd): Loopstoornis: 9 (16%) Paresthesie: 14 (25%) Hoofdpijn >1 dag: 2 (4%) Dysmetrie, ledemaat: 5 (9%)</p>
--	--	--	--	--	--

					Langdurig (12 mnd): Loopstoornis: 5 (9%) Paresthesie: 8 (14%) Hoofdpijn >1 dag: 0 (0%) Dysmetrie, ledemaat: 2 (4%)
--	--	--	--	--	--

Niet-vergelijkende studies

Studie	Studiekenmerken	Patiëntkenmerken	Eindpunten	Interventie	Uitkomsten
(18) Abe K. et al. (2021) ^[24]	<p>Studietype: Prospectieve, één-armige trial.</p> <p>Setting: Multicenter-studie in vijf ziekenhuizen in Japan.</p> <p>Follow-up: 1, 3, 6 en 12 maanden</p> <p>N at baseline: 35</p>	<p>Inclusie patiënten: ≥ 22j, matig tot ernstige essentiële tremor (≥2 score op de disability subsectie van de CRST). Patiënten moesten medicatie-resistent zijn en de huidige dosis moest stabiel zijn.</p> <p>Gemiddelde leeftijd: 71,3±9,3 Man: 77%</p> <p>Ziekte duur: Vanaf symptomen: 24,2±17,3 Vanaf diagnose: 9,2±8,2 Vanaf start medicatie: 8,4±7,9</p> <p>Inclusieperiode: 2015-2016</p>	<p>Primair eindpunt(en): Complicaties, Handscore (3 maanden) Totale score CRST</p> <p>Secundaire eindpunt(en): Dagelijks functioneren (CRST deel C) Kwaliteit van leven (QUEST)</p>	<p>Unilaterale transcраниële MRgFUS van de ventral intermediate nucleus (VIM).</p>	<p><i>Baseline (N=35):</i> <u>Ernst van Tremor</u> Totale score CRST (0-156): 48,7 (95% BI: 44,3-53,05) Handscore CRST (0-32): 18,5 (95% BI: 16,7-20,3) <u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST (0-32): 13,5 (95% BI: 12,0-14,9) <u>Kwaliteit van leven</u> QUEST-vragenlijst (0-100); 32,4 (95% BI: 26,1-58,8)</p> <p><i>3-maanden FU (N=35):</i> <u>Ernst van Tremor</u> Totale score CRST (0-156): 28 (95% BI: 23,2-32,8) Verschil met baseline: 43,6% Handscore CRST (0-32): 8,2 (95% BI: 6,1-10,3) Verschil in baseline: 56,5% (95% BI: 45,1-67,8)</p> <p><u>Dagelijks functioneren</u></p>

					<p>Deel C CRST (0-32): 5,4 (95% BI: 3,9-6,9) Verschil met baseline: 58,6% (95% BI: 48,0-69,2)</p> <p><u>Kwaliteit van leven</u> QUEST-vragenlijst (0-100); 18,5 (95% BI: 12,7-24,2) Verschil met baseline: 38,9%</p> <p><i>12 maanden FU (N=35):</i> <u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST (0-32): 5,7 (95% BI: 4,1-7,4)</p> <p>Complicaties: Ernstige complicaties 0%</p> <p>Incidentie belangrijkste complicaties (N=35): Hemiparese: 5 (14,3%) Loopstoornis: 8 (22,9%) Instabiliteit: 5 (14,3%) Gevoelloosheid: 6 (17,1%)</p> <p>Tijdelijke complicaties (<3 maanden): Loopstoornis: 1 (2,9%) Gevoelloosheid: 1 (2,9%) Hypotonie: 2 (5,7%)</p> <p>Langdurige complicaties (>12 maanden): Geen (of niet gerapporteerd).</p>
--	--	--	--	--	---

<p>(19) Chang JW. Et al (2017)^[22]</p> <p>Follow-up studie van RCT van Elias (2016)</p>	<p>Studietype: Één-armige post-interventie observationele studie.</p> <p>Setting: Verenigde Staten, Canada, Zuid-Korea en Japan.</p> <p>Follow-up: 2 jaar</p> <p>N at baseline: 76 in de oorspronkelijke studie, 67 in deze follow-up studie. Van de 76 patiënten, waren er 56 in de behandelgroep en 20 in de sham-groep. Na de initiële 3 maanden konden patiënten overstappen vanuit de sham-groep naar de behandelgroep. 19 patiënten hebben deze overstap gemaakt, waardoor er uiteindelijk 75 patiënten de HIFU-behandeling hebben ondergaan.</p>	<p>Inclusie patiënten: Patiënten met matige tot ernstige essentiële tremor, (gedefinieerd als een score van ≥ 2 op de disability sub-sectie van de CRST), die onvoldoende hebben gereageerd op twee soorten medicatie (waarvan 1 propranolol of primidon). Medicatiedosis moest 30 dagen stabiel zijn.</p> <p>Gemiddelde leeftijd, tijdens FU: 73 Man: 68%</p> <p>Ziekte duur ten tijde van behandeling: 16,8 jaar.</p>	<p>Eindpunten: Ernst van tremor (Handscore), dagelijks functioneren (CRST deel C) en complicaties.</p>	<p>Unilaterale transcraniële MRgFUS van de ventral intermediate nucleus (VIM).</p>	<p><i>Baseline (N=75):</i> <u>Ernst van Tremor</u> Handscore CRST (0-32): 19,8\pm4,9 <u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST (0-32): 16,4\pm4,5</p> <p><i>2 jaar follow-up (N=67):</i> <u>Ernst van Tremor</u> Handscore CRST (0-32): 8,8\pm5,0 <u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST (0-32): 6,5\pm5,0</p> <p><u>Complicaties (N=67):</u> Ernstige complicaties: 0%</p> <p>Complicaties na 2 jaar: Paresthesie: 10 (14,9%) Loopstoornis: 10 (14,9%) Smaak verstoring: 1 (1,5%) Coördinatieproblemen: 1 (1,5%) Nauwkeurighedsproblemen: 1 (1,5%) Spierzwakte: 1 (1,5%) Duizeligheid: 1 (1,5%)</p> <p>Er zijn geen nieuwe complicaties opgetreden tussen 12 maanden en 24 maanden.</p>
--	---	--	---	--	---

<p>(84) Jung NY. et al (2018)^[25]</p>	<p>Studietype: Prospectieve één-armige studie.</p> <p>Setting: Single center studie in Zuid-Korea</p> <p>Follow-up: 1 jaar</p> <p>N at baseline: 20</p>	<p>Inclusie patiënten: Patiënten met medicatie-resistente essentiële tremor.</p> <p>Gemiddelde leeftijd: 64,1 (range 47-77) Man: 85%</p> <p>Ziekte duur vanaf symptomen: 21,2 jaar (range: 5-54)</p> <p>Inclusieperiode: 2012-2014</p>	<p>Eindpunten: Ernst van tremor (CRST, delen zijn apart en totaal gerapporteerd), Kwaliteit van leven (QUEST)</p>	<p>MRgFUS thalamotomie werd uitgevoerd met behulp van het ExAblate 4000 apparaat (ExAblate Neuro, InSightec Inc.), met directe richting naar de linker Vim van de thalamus. De doelcoördinaten waren als volgt: 14-15 mm lateraal van de middellijn, 6-7 mm anterior van de posterior commissure, en op de lijn van de intercommissural line.</p>	<p><i>Baseline (N=20):</i> <u>Ernst van Tremor</u> Totale score CRST (0-156): 44,75±9,57 Handscore (0-32): 18,15±3,96</p> <p><u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST (0-32): 12,80±3,17 <u>Kwaliteit van leven</u> QUEST-vragenlijst (0-100); 64,16±17,75</p> <p><i>1 jaar (N=20):</i> <u>Ernst van Tremor</u> Totale score CRST (0-156): 14,65±9,19 Verschil met baseline: 67,3% Handscore (0-32): 5,80±4,53 Verschil met baseline: 68%</p> <p><u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST (0-32): 5,75±4,25 Verschil met baseline: 55,1%</p> <p><u>Kwaliteit van leven</u> QUEST-vragenlijst (0-100); 27,38±13,96</p> <p><u>Complicaties (N=20):</u></p>
--	---	---	--	---	--

					<p>4 (20%) patiënten ervaarden milde klachten na de behandeling. Deze waren binnen drie maanden opgelost.</p> <p>Niet-ernstige complicaties: 4 (20%)</p> <p>Ernstige complicaties: 0 (0%)</p> <p>Tijdelijke complicaties: 4 (20%)</p> <p>Langdurige complicaties: 0 (0%)</p> <p>10 patiënten (50%) ervaarden klachten tijdens de behandeling.</p>
(90) Lak AS. et al (2022) ^[26]	<p>Studietype: Retrospectieve chart review studie</p> <p>Setting: Single center studie in de Verenigde Staten</p> <p>Follow-up: Gemiddelde follow-up: 14 maanden (range 1-48). Maximale follow-up: 2 jaar.</p> <p>N at baseline: 150</p>	<p>Alle patiënten die in het centrum HIFU hebben ontvangen tussen 2016 en 2021 en behandeld werden voor tremor werden geïnccludeerd. Ook patiënten met de ziekte van Parkinson werden geïnccludeerd, naast patiënten met ET. 150 van de 160 patiënten waren gediagnosticeerd met ET. Verdere inclusiecriteria werden niet gerapporteerd.</p> <p>Gemiddelde leeftijd: 75,0±7,50</p>	<p>Eindpunten: Ernst van tremor en complicaties. Ernst van tremor werd alleen gemeten met een composite score van CRST deel A. Deze uitkomstmaat maakt geen deel uit van onze PICOT.</p>	<p>MRgFUS werd uitgevoerd bij patiënten. De VIM was het doelgebied. Standaard stereotactische coördinaten werden gebruikt om de (Vim) van de thalamus te lokaliseren: 11 mm van de laterale wand van de derde ventrikel, ¼ van de afstand van de anterieure commissuur-posterieure commissuur (AC-PC) afstand voor de PC en</p>	<p><u>Complicaties</u></p> <p>Tijdelijke complicaties (<3 maanden) (n=116):</p> <p>Loopstoornis: 25,8% (30)</p> <p>Gevoelloosheid: 24,15% (28)</p> <p>Dysarthrie: 7,75% (9)</p> <p>Dysmetrie 10,34% (12)</p> <p>Motorische zwakte: 5,17% (6)</p> <p>Langdurige complicaties (>1 jaar) (n=105):</p> <p>Loopstoornis: 14,3% (15)</p> <p>Gevoelloosheid: 16,2% (17)</p> <p>Spraakstoornis: 5,7% (6)</p> <p>Coördinatiestoornis: 6,7% (7)</p> <p>Motorische zwakte: 2,9% (3)</p>

		<p>Man: 68,0% Gemiddelde ziekteduur vanaf diagnose: 27,5±18,0</p> <p>Inclusieperiode: 2016-2021</p>		1-2 mm boven het intercommissurale vlak.	
(94) Yamamoto K. et al (2022) ^[27]	<p>Studietype: Retrospectieve chart-review studie</p> <p>Setting: Multi-center studie (2 ziekenhuizen) in Canada.</p> <p>Follow-up: Maximale follow-up is 2 jaar.</p> <p>N at baseline: 98</p>	<p>Inclusie patiënten: Inclusiecriteria tussen 18 en 80 jaar oud, gediagnosticeerd met essentiële tremor, en de Vim-regio van de thalamus was zichtbaar op MRI. Patiënten reageerde onvoldoende op 2 soorten medicatie (waarvan 1 propranolol of primidone) en ze scoorden 2 of hoger voor posturale of intentionele tremor volgens de CRST. Ook moesten ze stabiele medicatiedoses hebben gedurende 30 dagen voorafgaand aan de studie, ondanks beperkingen door essentiële tremor (CRST-score van 2 of hoger op de CRST-beperkingschaal).</p>	Primaire eindpunt was het verschil in handscore na 3 maanden. Totale score CRST en complicaties zijn ook gerapporteerd.	De thalamus aan de tegenovergestelde kant van de meest beperkte hand werd als doelwit gekozen. Patiënten waren wakker en lagen op hun rug op de MRI-tafel. T2-gewogen spin-echo-beelden van de hersenen werden verkregen met een 3-tesla MRI-scanner en de beoogde locatie van de Vim-kern werd geïdentificeerd.	<p><i>Baseline (N=98)</i> <u>Ernst van tremor</u> Totale score CRST (0-156): 59,4±16,6 Handscore CRST (0-32): 20,4±5,1</p> <p><i>3 maanden (N=84)</i> <u>Ernst van tremor</u> Totale score CRST (0-156): 34,2±15,3 Verschil met baseline: 46% (31-55) Handscore CRST (0-32): 9,1±6,1 Verschil met baseline: 58% (41-76)</p> <p><i>12 maanden (N=53)</i> <u>Ernst van tremor</u> Totale score CRST (0-156): 36,8±17,0 Verschil met baseline: 42% (22-55) Handscore CRST (0-32): 10,7±6,5 Verschil met baseline: 50% (27-64)</p>

		<p>Gemiddelde leeftijd: 71,6±9,1 Man: 69,0%</p> <p>Gemiddelde leeftijd diagnose: 48,1±17,1</p> <p>Inclusieperiode: 2012- 2018</p>			<p>24 maanden (N=17)</p> <p><u>Ernst van tremor</u></p> <p>Totale score CRST (0-156): 33,2±11,3</p> <p>Verschil met baseline: 45% (34-58)</p> <p>Handscore CRST (0-32): 8,8±5,8</p> <p>Verschil met baseline: 61% (38-77)</p> <p><u>Complicaties</u></p> <p>Tijdelijke complicaties (<3 maanden) (n=86)</p> <p>Gevoelsstoornis: 13 (15%)</p> <p>Motorische problemen: 8 (9%)</p> <p>Loopstoornis: 31 (36%)</p> <p>Langdurige complicaties (> 1 jaar) (n=56):</p> <p>Gevoelsstoornis: 6 (11%)</p> <p>Motorische problemen: 3 (5%)</p> <p>Loopstoornis: 8 (14%)</p>
(96) Pineda-Pardo JA. et al (2019) ^[28]	<p>Studietype: Prospectieve één-armige studie</p> <p>Setting: Single center in Spanje</p> <p>Follow-up: Maximaal 1 jaar</p> <p>N at baseline: 24</p>	<p>Inclusie patiënten:</p> <p>Patiënten met invaliderende en medicatie-resistente ET. Een neuroloog stelde de diagnose.</p> <p>Gemiddelde leeftijd: 68,0±10,1</p>	<p>Eindpunt(en):</p> <p>Ernst van de tremor gemeten met de CRST. Zowel totale score als sub-score per deel is gerapporteerd.</p>	<p>Transcranieel MRgFUS-thalamotomie gericht op de posteroventrale VIM-kern, contra lateraal aan het klinisch meer aangetaste hemilichaam (links of rechts).</p>	<p><i>Baseline (N=24)</i></p> <p><u>Ernst van tremor</u></p> <p>Totale score CRST (0-156): 52,9±13,0</p> <p><u>Dagelijks functioneren</u></p> <p>Deel C CRST (0-32): 17,3±4,8</p>

		<p>Man: 61,0%</p> <p>Gemiddelde ziekteduur (jaren): 18,6±12,8</p> <p>Inclusieperiode: Onbekend</p>			<p>12 maanden (N=24)</p> <p><u>Ernst van tremor</u></p> <p>Totale score CRST (0-156): 26,4±11,3</p> <p>Verschil met baseline: 50,4%±18,4</p> <p><u>Dagelijks functioneren</u></p> <p>Deel C CRST (0-32): 5,4±4,9</p> <p>Verschil met baseline: 66,9%±29,5</p>
(98) Pae C. et al (2023) ^[29]	<p>Studietype: Retrospectieve indirecte vergelijkende studie.</p> <p>Setting: single-center in Zuid-Korea</p> <p>Follow-up: Maximaal 6 maanden</p> <p>N at baseline: 85</p>	<p>Inclusie patiënten:</p> <p>Patiënten met medicatie-resistente ET die unilaterale MRgFUS hebben ondergaan.</p> <p>Gemiddelde leeftijd: 65,3±8,7</p> <p>Man: 78,8%</p> <p>Ziekteduur (jaren): 13,8±10,6</p> <p>Inclusieperiode: Onbekend</p>	<p>Uitkomsten: Handscore (CRST sub-sectie deel A en B) en complicaties.</p>	<p>Interventie:</p> <p>Patiënten met medicatie-resistente ET ondergingen unilaterale MRgFUS.</p>	<p><i>Baseline (N=85)</i></p> <p><u>Ernst van tremor</u></p> <p>Handscore (0-32): 18,2±5,3</p> <p><i>3 maanden (N=85)</i></p> <p><u>Ernst van tremor</u></p> <p>Handscore (0-32): 3,9±4,3</p> <p>Verschil met baseline: 86,9%±20,1</p> <p><i>6 maanden (n=85)</i></p> <p><u>Ernst van tremor</u></p> <p>Handscore (0-32): 5,1±5,5</p> <p>Verschil met baseline: 74,3%±25,5</p> <p><u>Complicaties</u></p> <p>Ernstige complicaties: 0 (0%)</p> <p>Niet-ernstige complicaties: 16 (18,8%)</p>

					<p>Tijdelijke complicaties: 16 (18,8%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Balansstoornis: 9 (10,6%) - Zintuigelijk: 3 (3,5%) - Spraak: 3 (3,5%) - Kracht: 1 (1,2%)
(99) Purrer V. et al (2022) ^[30]	<p>Studietype: Prospectieve, één-armige studie</p> <p>Setting: Single center studie in Zwitserland</p> <p>Follow-up: 12 maanden</p> <p>N at baseline: 45</p>	<p>Inclusie patiënten: 45 patiënten met ernstige, medicatie-resistente ET ondergingen een behandeling met tcMRgFUS-thalamotomie. De diagnose van ET werd bevestigd door een neuroloog volgens de MDS-consensuscriteria. Om in aanmerking te komen voor tcMRgFUS-thalamotomie, moest de tremor matig tot ernstig zijn (een score van ≥ 2 in de dominante hand op de CRST en dagelijkse activiteiten en/of KVL beïnvloeden (een score > 2 in de beperkingsschaal van de CRST of een zelfgerapporteerde vermindering van QoL met $\geq 30\%$ als gevolg van de tremor). Er</p>	<p>Eindpunten: Ernst van tremor: totale score CRST en de Handscore. Kwaliteit van leven: SF-36 en QUEST. Ook werden complicaties gerapporteerd.</p>	<p>De behandeling werd uitgevoerd in een 3-T MRI-systeem en het gefocuste ultrasone systeem. Om de positie van het doel in de transducer te bepalen, werden preoperatieve anatomische MR-scans samengevoegd met een intraoperatieve referentiescan. De VLpv van de thalamus aan de zijde tegenover de meer aangetaste hand werd geselecteerd als het doel.</p>	<p><i>Baseline (N=37)</i></p> <p><u>Ernst van tremor</u> Totale score CRST (0-156): 62,2\pm14,7 Handscore (0-32): 19,2\pm4,2 <u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST (0-32): 16,8\pm3,8 <u>Kwaliteit van leven</u> QUEST (0-100): 38,2\pm17,4</p> <p><i>12 maanden (N=37)</i></p> <p><u>Ernst van tremor</u> Totale score CRST (0-156): 30,6\pm14,9 Verschil met baseline: 69% Handscore (0-32): 6,2\pm5,0</p> <p><u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST (0-32): 5,1\pm4,1</p> <p><u>Kwaliteit van leven</u> QUEST (0-100):</p>

		<p>moesten minstens twee ineffectieve medicatiebehandelingen zijn geprobeerd. De huidige medicatie moest gedurende ten minste 30 dagen stabiel zijn op het moment en werd één week voor de behandeling stopgezet.</p> <p>Gemiddelde leeftijd: 69,4±12,2 Man: 68,0% Ziekte duur (jaren): 29,8±16,4</p> <p>Inclusieperiode: 2018-2020</p>			<p>19,0±16,9</p> <p><u>Complicaties (N=37)</u> Ernstige complicaties: 0% Niet-ernstige complicaties: 78,0%</p> <p>Tijdelijke complicaties (<1 maand): Paresthesie: 9 (24%) Loopstoornissen: 4 (11%) Smaak stoornis: 10 (27%) Dyskinesie/Dystonie: 5 (14%)</p> <p>Langdurige complicaties (>1 jaar): Paresthesie: 8 (22%) Loopstoornissen: 4 (11%) Smaak stoornis: 10 (27%) Onbedoelde bewegingen / spasmen: 6 (16%)</p>
(100) Wu P. et al (2021) ^[31]	<p>Studietype: Retrospectieve één-armige studie</p> <p>Setting: Single-center in Taiwan</p> <p>Follow-up: 1 maand, 3 maanden, 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar</p> <p>N at baseline: 48</p>	<p>Inclusie patiënten: Patiënten met medicatie-resistente ET.</p> <p>Gemiddelde leeftijd: 59,2±13,5 Man: 64,6%</p> <p>Ziekte duur (jaren): 19,2±13,6</p> <p>Inclusieperiode: 2017-2019</p>	<p>Uitkomsten: Ernst van tremor. Totale CRST-score wordt gerapporteerd, echter met een andere schaal (0-148). Handscore wordt gerapporteerd, net als CRST-scores per deel en complicaties.</p>	<p>Patiënten werden behandeld met een unilaterale VIM-thalamotomie met transcraniale, niet-invasieve MRgFUS zonder algemene anaesthesie.</p>	<p><u>Baseline (N=48)</u> <u>Ernst van tremor</u> Totale score CRST (0-148) 45,6±15,4 Handscore (0-32): 14,7±4,9</p> <p><u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST 13,4±4,6</p> <p><u>1 jaar (N=48)</u> <u>Ernst van tremor</u> Totale score CRST (0-148)</p>

					<p>30,5±14,4 Handscore (0-32): 7,0±5,5</p> <p><u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST 7,6±4,6</p> <p>2 jaar (N=48) <u>Ernst van tremor</u> Totale score CRST (0-148) 31,9±15,8 Handscore (0-32): 7,4±5,8</p> <p><u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST 8,3±5,4</p> <p><u>Complicaties (N=48)</u> Ernstige complicaties: 0 (0%)</p> <p>Tijdelijke complicaties (<3 maanden) Zintuigelijk gerelateerd: 4 (8,3%) Kracht gerelateerd: 2 (4,2%) Balans gerelateerd: 3 (6,3%) Sprakstoornis of problemen met slikken: 2 (4,2%)</p> <p>4 (8%) patiënten hadden zintuigelijke gerelateerde complicaties na de 2-jaar</p>
--	--	--	--	--	--

					follow-up. De rest waren opgelost.
(101) Sinai A. et al (2020) ^[32]	<p>Studietype: Één-armige studie</p> <p>Setting: Single center in Israël</p> <p>Follow-up: Maximaal 5 jaar, mediane follow-up van 12 maanden.</p> <p>N at baseline: 44</p>	<p>Inclusie patiënten:</p> <p>Patiënten met invaliderende medicatie-resistente ET werden behandeld met MRgFUS. Een VIM-thalamotomie werd uitgevoerd aan de tegenovergestelde zijde van de voorkeurshand van de patiënt. Alle patiënten kregen de keuze tussen diepe hersenstimulatie of MRgFUS en kozen MRgFUS als hun voorkeursbehandeling. De diagnose ET werd bevestigd volgens geaccepteerde criteria door een neuroloog. Medicatie-resistentie tegen ten minste 2 medicijnen bij juiste doses werd geverifieerd door een neuroloog. Refractaire tremor werd beschouwd als invaliderende tremor na voldoende behandelingen.</p> <p>Mediane leeftijd: 70,5 (range 63-87)</p>	<p>Eindpunten: CRST en QUEST werden gemeten. Echter, met afwijkende schalen. CRST van 0-160 en QUEST van 0-120. Complicaties en handscore zijn ook gerapporteerd.</p>	<p>Interventie : Alle patiënten ondergingen voorafgaand een MRI- en CT-scan. Alle MRI-onderzoeken werden uitgevoerd met behulp van een 3-Tesla systeem. Patiënten ondergingen MRgFUS-thalamotomie met behulp van een gericht ultrasoonsysteem voor ablatie van de VIM</p>	<p><i>Baseline (N=44)</i></p> <p><u>Ernst van tremor</u></p> <p>Totale score CRST (0-148) mediane score (range): 46,0 (16-74)</p> <p>Handscore (0-32): 19,0 (7-32)</p> <p><u>Kwaliteit van leven:</u></p> <p>QUEST (0-120) mediane score (range): 41,5 (15-93)</p> <p><i>12 maanden (N=24)</i></p> <p><u>Ernst van tremor</u></p> <p>Totale score CRST (0-148) mediane score (range): 18,0 (3-48)</p> <p>Handscore (0-32): 4,0 (0-20)</p> <p><u>Kwaliteit van leven:</u></p> <p>QUEST (0-120) mediane score (range): 14,0 (0-89)</p> <p><u>Complicaties (N=48)</u></p> <p>Ernstige complicaties: 0 (0%)</p> <p>Tijdelijke complicaties <3 maanden):</p> <p>Loopstoornis: 10 (22,7%)</p> <p>Instabiliteit: 8 (18,2%)</p> <p>Ataxie van hand: 6 (13,6%)</p> <p>Verstoorde smaak: 5 (11,4%)</p>

		<p>Man: 61,4%</p> <p>Gemiddelde ziekteduur: 16,3±10,4</p> <p>Inclusieperiode: 2013-2018</p>			<p>Algehele zwakte: 4 (9%) Lip/tong paresthesia: 4 (9%) Hand paresthesie: 2 (4,5%) Gevoelloosheid van hoofdhuid: 1 (2,3%)</p> <p>Langdurige complicaties (>1 jaar): Loopstoornis: 2 (4,5%) Verstoring van smaak: 2 (4,5%) Lip/tong paresthesia: 2 (4,5%) Hand paresthesia: 1 (2,3%)</p>
(103) Cosgrove GR. et al (2022) 5-jaar follow-up van Elias et al. 2016 ^[23]	<p>Studietype: Één-armige post-interventie observationele studie.</p> <p>Setting: Verenigde Staten, Canada, Zuid-Korea en Japan.</p> <p>Follow-up: 5 jaar</p> <p>N at baseline: 76 in de oorspronkelijke studie, 40 in deze follow-up studie. Van de 76 patiënten, waren er 56 in de behandelgroep en 20 in de sham-groep. Na de initiële 3 maanden konden patiënten overstappen vanuit de sham-groep naar de behandelgroep. 19 patiënten hebben deze overstap gemaakt, waardoor er</p>	<p>Inclusie patiënten: Zie Elias et al. (2016)</p> <p>Gemiddelde leeftijd: 75,0±8,4 Man: 75%</p> <p>Ziekteduur (op baseline in jaren): 16,8±12,3</p> <p>Inclusieperiode: 2013-2014</p>	<p>Eindpunten: Ernst van tremor: handscore. Kwaliteit van leven: QUEST. Complicaties worden vermeld.</p>	<p>Interventie: Voor een beschrijving van de interventie, zie Elias et al. (2016)</p>	<p><i>Baseline (N=75)</i> <u>Ernst van tremor</u> Handscore (0-32): 20±4,7 <u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST (0-32): 16±4,6 <u>Kwaliteit van leven</u> QUEST (0-100): 43±18</p> <p><i>5-jaar (N=40)</i> <u>Ernst van tremor</u> Handscore (0-32): 11±6,5 Verschil met baseline: 40,4%</p> <p><u>Dagelijks functioneren</u> Deel C CRST (0-32): 8,9±6,6</p>

	<p>uiteindelijk 75 patiënten de HIFU-behandeling hebben ondergaan.</p>				<p>Verschil met baseline: 44,5%</p> <p><u>Kwaliteit van leven</u> QUEST (0-100): 30±20 Verschil met baseline: 30%</p> <p><u>Complicaties (N=40)</u> Na 5 jaar werden er geen ernstige complicaties gemeld. De ernst van alle complicaties werd in 29% van de gevallen geclassificeerd als matig en 71% als mild (volgens de onderzoekers).</p> <p>Complicaties aanhoudend na 5 jaar: Paresthesie: 8 (20%) Evenwichtsstoornis: 6 (15%) Instabiliteit: 2 (5%) Loopstoornissen: 2 (5%)</p>
--	--	--	--	--	---

Bijlage 6 - Beoordeling risico op bias

6.1. Beoordeling risk of bias Randomized Controlled Trial

De methodologische kwaliteit van de gerandomiseerde studie is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool"

De antwoordopties waren 'ja', 'nee' of 'onduidelijk'.

Elias (2016)^[21]		
Selectiebias	Oordeel	Toelichting
Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja	De toewijzing was gerandomiseerd met een 3:1 ratio.
Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Nee/Onduidelijk	Niet beschreven. Er is niet beschreven hoe en of <i>concealment</i> heeft plaatsgevonden en hoe de randomisatie is uitgevoerd.
Performance bias		
Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee/Onduidelijk	De neurologen en de patiënten waren geblindeerd. Ook de beoordelaar van de opnames waren geblindeerd. Echter, tijdens de behandeling raadde 95% van de patiënten in de interventie-arm en 80% in de controle-arm het goed in welke behandelarm men zich bevond.
Attrition bias		
Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Ja	Ja, 97% van de patiënten voltooiden de drie maanden follow-up periode. Vijf patiënten werden voorafgaand aan de behandeling uitgesloten, omdat ze voldeden aan exclusie-criteria. Daarnaast is van 91% van de patiënten in de thalamotomie-groep de 12 maanden follow-up bekend.
Detection bias		
Waren de onderzoekers/evaluatoren geblindeerd?	Ja	De onderzoekers waren geblindeerd.
Reporting bias		
Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Ja	De primaire uitkomsten zijn gerapporteerd zoals voor aangekondigd op clinicaltrials.gov .
Overig		
Andere punten	Onduidelijk	De analyse van de totale CRST-score betreft een post-hoc analyse. De studie werd mede gefinancierd door een fabrikant van het HIFU-systeem.

6.2. Beoordeling van niet-vergelijkende studies

De methodologische kwaliteit van de niet vergelijkende studies is gedaan m.b.v. de Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI SysRevs- Checklist for Case Series. (<http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>)

	Abe (2021) ^[24]	Chang (2017) ^[22]	Jung (2018) ^[25]	Lak (2022) ^[26]	Yamamoto (2022) ^[27]	Pineda-Pardo (2019) ^[28]
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	Ja, patiënten met medicatie-resistente, matige tot ernstige ET	Ja, patiënten met medicatie-resistente ET	Ja, patiënten met medicatie-resistente ET	Ja, patiënten met medicatie-resistente ET	Ja, matige tot ernstige medicatie-resistente ET	Ja, patiënten met medicatie-resistente en invaliderende ET
2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	Ja	Ja, duidelijke in- en exclusiecriteria	Onduidelijke in- en exclusiecriteria	Onduidelijke in- en exclusiecriteria	Ja, inclusie en exclusiecriteria duidelijk gerapporteerd	Onduidelijke in- en exclusiecriteria
3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	Ja, door middel van de CRST	Ja	Onduidelijk, hoe diagnose is gesteld	Onduidelijk, wordt niet verder gespecificeerd	Ja, m.b.v. de CRST	Onduidelijk, er is niet verder gespecificeerd hoe de diagnose is gesteld.
4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	Onduidelijk, wordt niet expliciet genoemd.	Ja	Onduidelijk, dit is niet verder gespecificeerd.	Ja	Ja, dit wordt expliciet benoemd	Onduidelijk, dit is niet verder gespecificeerd.
5. Did the case series have complete inclusion of participants?	Ja	Ja, selectieve uitval (9 patiënten) lijkt uitgesloten	Ja, data van alle patiënten worden gerapporteerd.	Onduidelijk/Nee, selectieve uitval kan niet worden uitgesloten.	Ja	Ja, van geïnccludeerde patiënten worden de data gerapporteerd.
6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

8. Were the outcomes of follow up results of cases clearly reported?	Ja	Ja	Ja, wel alleen puntschatters voor de delta's.	Ja, maar geen bruikbare CRST-scores	Ja, al werd ernst van complicaties niet gerapporteerd.	Ja
9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
10. Was statistical analysis appropriate?	Ja, deels beschrijvend. Verschil in scores m.b.v. Wicoxon signed-rank test	Ja, gepaarde t-test.	Ja, deels beschrijvend. Verschil in scores m.b.v. Wicoxon signed-rank test en paired t-test	Ja, deels beschrijvend. Verschil in scores met paired t-test.	Ja, deels beschrijvend. Skillings-Mack test en Wilcoxon signed-rank test is gebruikt voor verschil in scores.	Ja, deels beschrijvend. Verschil in scores met paired t-test.

Vervolg:

Artikel	Pae (2022) ^[29]	Purrer (2022) ^[30]	Wu (2021) ^[31]	Sinai (2020) ^[32]	Cosgrove (2022) ^[23]
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	Ja, patiënten met medicatie-resistente ET	Ja, patiënten met medicatie-resistente ET	Ja, patiënten met medicatie-resistente ET	Ja, patiënten met invaliderende, medicatie-resistente ET	Ja, patiënten met medicatie-resistente ET
2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	Onduidelijke in- en exclusiecriteria	Ja, duidelijke in- en exclusiecriteria	Onduidelijk, dit werd verder niet gespecificeerd	Onduidelijk, dit werd verder niet gespecificeerd	Ja, duidelijke in- en exclusiecriteria
3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	Onduidelijk, hoe de diagnose gesteld werd.	Ja, met behulp van de CRST	Ja	Onduidelijk hoe ET werd gediagnostiseerd	Ja
4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	Onduidelijk, wordt verder niet gespecificeerd.	Ja, alle patiënten tussen 2018 en 2020 zijn geïncludeerd	Onduidelijk, dit werd verder niet gespecificeerd	Ja, alle patiënten in een bepaalde periode zijn geïncludeerd.	Ja

5. Did the case series have complete inclusion of participants?	Ja	Onduidelijk/nee, 4 patiënten lost-to-follow-up, omdat ze verminderd effect hadden. Deze patiënten zijn niet meegenomen in de analyse.	Ja, resultaten van alle participanten worden gerapporteerd.	Nee/onduidelijk, selectieve uitval kan niet worden uitgesloten.	Onduidelijk/Nee, selectieve uitval kan niet worden uitgesloten. Na 2 jaar, 33% uitval Na 5 jaar, 40% uitval
6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
8. Were the outcomes of follow up results of cases clearly reported?	Ja, maar geen delta's gerapporteerd van handscore.	Ja, wel alleen puntschatters voor de delta's.	Ja, geen delta's en andere CRST-schaal	Onduidelijk, geen SD, SE of BI worden gegeven, alleen mediaan en range. Andere CRST en QUEST-schalen	Ja
9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
10. Was statistical analysis appropriate?	Ja, beschrijvend statistiek.	Ja, Friedman's test werd gebruikt voor verschil in variabelen.	Ja, One-way repeated ANOVA gebruikt voor verschil in scores.	Ja, beschrijvende statistiek.	Ja, gepaarde t-test.

Bijlage 7 – Reacties van partijen op conceptstandpunt



wo 01-11-2023 15:17

Consultatie conceptbeoordeling 'HIFU bij patiënten met essentiële tremor'

Aan

Cc

U hebt dit bericht beantwoord op 06-11-2023 10:47.

Beste

Het conceptstandpunt 'HIFU bij patiënten met essentiële tremor', is ter beoordeling voorgelegd aan het Kenniscentrum MSZ van ZN. Helaas hadden de leden toch wel enig bezwaar tegen de conclusies en het voorstel voor een waarborgendocument. Zie hieronder hun reactie.

Met vriendelijke groet,

Met interesse heeft het Kenniscentrum MSZ (KC MSZ) van Zorgverzekeraars Nederland (ZN) kennisgenomen van het concept standpunt "HIFU bij patiënten met essentiële tremor".

Het KC MSZ stelt haar vragen bij het gelijkstellen van het werkingsmechanisme van HIFU aan andere vormen van thalamotomie. Hoewel de diverse vormen allen gericht zijn op het onderbreken van het cerebellaire-thalamus-corticale circuit in de nucleus ventralis intermedius van de hypothalamus, is duidelijk dat de wijze waarom dit wordt bewerkstelligd sterk verschilt tussen DBS, HIFU en bijvoorbeeld de gamma-knife thalamotomie. Het Zorginstituut geeft aan dat gamma-knife thalamotomie niet gezien wordt als standaardbehandeling, maar gebruikt het werkingsmechanisme van DBS en gamma-knife thalamotomie in 6.1.2 van het standpunt wel als onderbouwing om bewijs van lagere kwaliteit te accepteren als voldoende onderbouwing van de effectiviteit. Hoewel wij de overeenkomsten tussen de verschillende technieken zien, zijn wij er niet van overtuigd dat voldoende aangetoond is dat HIFU op de korte en lange termijn eenzelfde pathofysiologisch effect sorteert als DBS of andere vormen van thalamotomie en dat de interventie daarmee qua effectiviteit bij beperkt bewijs gelijkgesteld kan worden aan deze behandelingen. Gezien deze en het percentage serieuze complicaties kunnen wij ons dan ook niet vinden in de conclusie dat bewijs van dermate lage kwaliteit, als in het geval van HIFU bij patiënten met een essentiële tremor beschikbaar is, voldoende is om tot een positieve beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk te komen.

In aanvulling daarop wordt de stand van de wetenschap en praktijk beoordeeld op basis van een diagnose-interventie-combinatie. Een heldere indicatiestelling lijkt in dit geval van groot belang gezien het bewijs van lage kwaliteit en het percentage complicaties. Wij kunnen ons er niet in vinden dat "de precieze indicatiestelling" wordt afgewenteld naar een nog niet ontwikkeld waarborgendocument, zonder dat waarborgdocumenten een duidelijk omschreven juridische status hebben. Eventuele kwaliteitscriteria kunnen vormgegeven worden in een waarborgendocument, maar dit geldt niet voor de indicatiestelling, die naar ons oordeel onlosmakelijk onderdeel van het standpunt dient te zijn. Naar ons oordeel kan hiermee geen standpunt ingenomen worden of deze interventie voor de gehele genoemde groep voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Ten aanzien van de kosteneffectiviteit vraagt het KC MSZ zich af of de kosten in verhouding tot de gezondheidswinst, zeker gezien het bewijs van lage kwaliteit, staan en of het standpunt nog aan de Adviescommissie Pakket wordt voorgelegd voor aanvullende advisering.

Gezien bovenstaande bezwaren kan het KC MSZ zich vooralsnog niet verenigen met de conclusies van het standpunt en verzoeken wij het Zorginstituut haar standpunt te heroverwegen.



Referentie 23-0779

Betreft Reactie op HIFU bij patiënten met essentiële tremor

Datum 30-11-2023

Geachte medewerkers van Zorginstituut Nederland, t.a.v. het conceptstandpunt 'HIFU bij patiënten met essentiële tremor' vinden we het volgende van belang:

1. We ondersteunen als beroepsgroep de claim zoals vermeld in paragraaf 3.2.3.
2. Wel vinden we dat in de huidige tekst onvoldoende toelichting wordt gegeven bij alternatieve opties van conventionele operatieve thalamotomie (RF-ablatie) en gamma knife behandeling (zie ook de opmerkingen in het conceptstandpunt). Het is van belang dat dit wordt aangepast om een compleet beeld te geven van de verschillende behandelopties (zie bijvoorbeeld bijgevoegd artikel van Dallapiazza et al, JNNP 2019).
3. We kunnen ons vinden in de 1-2 centra die genoemd worden, op basis van de verwachte vrij lage aantallen patiënten die behandeld zullen worden met HIFU om zo voldoende volume (en dus expertise) per centrum te waarborgen. We willen suggereren toe te voegen dat als het aantal behandelde patiënten in de toekomst toch groter blijkt of de behandeling ook voor andere indicaties wordt toegestaan, dit reden kan zijn het aantal centra uit te breiden (dus >2).
4. In het standpunt komt nu niet voldoende duidelijk naar voren dat patiënten die in aanmerking komen voor een interventie (gezien ernst van de tremor en onvoldoende effect van medicamenteuze behandeling), maar die een goed onderbouwde reden hebben om geen operatieve interventie ondergaan, wel in aanmerking komen voor HIFU. In de praktijk blijkt dat er groep patiënten is die om deze reden nu geen interventie ondergaat. Zij zullen naar verwachting wel baat hebben van HIFU-behandeling en naar de mening van de werkgroep is het daarom relevant dat deze patiëntengroep hiervoor in aanmerking komt.

dr E.L.J. Hoogervorst,
Voorzitter Nederlandse Vereniging Neurologie

& dr J.M. Dijk, Voorzitter werkgroep
bewegingsstoornissen

Zorginstituut Nederland

Willem Dudokhof 1
1112 ZA | Diemen

Referentie 23-029

Betreft Reactie NVvN conceptbeoordeling 'HIFU bij patiënten met essentiële tremor'

Datum 20 november 2023

Geachte

Op verzoek is de conceptbeoordeling 'HIFU bij patiënten bij essentiële tremor' ter consultatie voorgelegd aan de leden van de sectie functionele neurochirurgie van de NVvN.

Het initiatief wordt door de sectieleden ondersteund. Wel zijn er enkele punten als reactie op de documenten gekomen:

- Er wordt gesteld dat er in Nederland sprake is van ruimte voor 1 of 2 behandelcentra. Er wordt aangegeven dat er wellicht vanaf het begin moet worden uitgegaan van 2 behandelcentra, vanwege de kwetsbaarheid van 1 centrum en vanwege geografische spreiding. Landelijke registratie volgt dan middels bovengenoemde kwaliteitsborging (kwaliteitsnormendocument en QRNS registratie).
- Stereotactische RF-ablatie wordt niet genoemd als alternatief voor HIFU. In Groningen en Tilburg wordt dit echter wel als goed alternatief gezien. In Groningen is RF-ablatie standaardzorg en er wordt onderzoek gedaan met RF-ablatie als onderwerp. Het zou derhalve moeten worden toegevoegd als behandeloptie. Het advies is om de zinsnede waarin gesteld wordt dat 'er voor patiënten geen voldoende bewezen effectieve behandeling aanwezig is als de optie DBS vervalt (6.1.1.)' te verwijderen.
- Gamma Knife is tevens een behandelalternatief en wordt wel genoemd in het document. Bij punt 3.1.6 staat dat Gamma Knife radiochirurgie gepaard gaat met "een hoog complicatierisico". Dit strookt niet met de literatuur en ook niet met de ervaringen van de leden van de sectie functionele neurochirurgie. Een eigen serie ($n = 98$, gemiddelde leeftijd 78 jaar), waarbij deze behandeling als last resort wordt ingezet bij patiënten waar invasieve opties afvallen, laat zien dat het percentage adverse events zeer laag is. Het advies is punt 6.1.4 (waarbij DBS als enige beschikbare behandeling wordt genoemd) te wijzigen. Hier zouden tevens RF-ablatie en Gamma Knife genoemd moeten worden.

Deze innovatie zal geïmplementeerd worden conform de Leidraad nieuwe interventies in de klinische praktijk (NIKP). Er zal geen waarborgdocument worden opgesteld.

Met vriendelijke groet,
namens het bestuur,
Dr. C.L.A. Vleggeert-Lankamp,
Voorzitter NVvN

Bestuur NVvN

Dr. C.L.A. Vleggeert-Lankamp, voorzitter
Dr. M.P. ter Laak-Poort, secretaris
Dr. W.A. Moojen, penningmeester
Dr. H. Ardon, lid
Prof. dr. A. van der Zwan, lid
Dr. D.R. Buis, lid
Dr. K.M. Slot, lid

Bureau NVvN

Mauritssingel 8
4811 CP Breda

Telefoon : 085 0202280
E-mail : bestuur@nvvn.org
Website : www.nvvn.org

Bijlage 8 – Waarborgendocument

Waarborgendocument voor high intensity focused ultrasound (HIFU) bij volwassen patiënten met essentiële tremor

Behorend bij standpunt Zvw 'High intensity focused ultrasound (HIFU) bij volwassen patiënten met essentiële tremor' van Zorginstituut Nederland.

Opgesteld namens de afdelingen neurologie en neurochirurgie Amsterdam UMC (initiërende partij standpunt Zvw):

Dit waarborgendocument is beoordeeld door:

Namens de Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie, sectie functionele neurochirurgie:

- Dr. Olaf Schijns, neurochirurg MUMC, voorzitter
- Drs. Rick van Lanen, AIOS neurochirurgie MUMC, secretaris

Namens Nederlandse Vereniging voor Neurologie, werkgroep bewegingsstoornissen:

- Dr. Joke Dijk, neuroloog Amsterdam UMC, voorzitter
- Dr. Martje van Egmond, neuroloog UMCG, bestuurslid

Correspondentie:

Afdeling neurologie
Amsterdam UMC
PO-Box 22660, 1100DD Amsterdam, The Netherlands
Telefoon: +31205669111

Inleiding

Essentiële tremor is de meest voorkomende bewegingsstoornis. Tremor betekent trillen. Essentieel wil zeggen dat het trillen niet door een andere ziekte komt. Patiënten hebben problemen met activiteiten van het dagelijks leven, b.v. eten met bestek, drinken, scheren, aankleden en schrijven. Naast fysieke beperkingen ervaren patiënten ook psychosociale handicaps zoals schaamte en het vermijden van sociale situaties. Wanneer patiënten met essentiële tremor minder goed functioneren en de tremor willen verminderen, krijgen zij een behandeling met medicatie volgens de Nederlandse richtlijnen. Naar schatting ervaart de helft van hen een gunstig effect. Daarbij beperken contra-indicaties, bijwerkingen en interacties het gebruik van medicatie. Voor patiënten met een invaliderende essentiële tremor, die niet voldoende reageren op medicatie kan een operatie een optie zijn. Op dit moment zijn in Nederland de volgende operaties beschikbaar: diepe hersenstimulatie (DBS), een operatieve thalamotomie en een gamma-knife thalamotomie. Het standpunt van het Zorginstituut oordeelt dat voor patiënten die niet in aanmerking komen voor DBS, een MRI-geleide high intensity focused ultrasound (HIFU) thalamotomie een optie is.

HIFU is een minimaal invasieve behandeling. Bij HIFU gebruikt de arts geluidsgolven (ultrasound) om de tremor te behandelen. Ultra betekent dat het geluid zo hoog is dat je het niet kunt horen. Focused betekent dat de arts de geluidsgolven precies kan richten. Daarvoor gebruikt hij een MRI-scan. Waar de geluidsgolven samenkomen, ontstaat hitte. De hitte schakelt een stukje hersenweefsel uit in de thalamus, een deel van de hersenen dat betrokken is bij essentiële tremor. Dit deel van de ingreep heet thalamotomie. HIFU gebeurt in één sessie. Een neurochirurg voert deze behandeling uit.

Doel van dit waarborgendocument

Het Zorginstituut vraagt bij het innemen van een standpunt de initiërende partij, betrokken beroepsgroepen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars een waarborgendocument met kwaliteitsafspraken op te stellen. Hierin staan afspraken om de zorg passend en doelmatig te leveren.

Het uitgangspunt van dit document is streven naar goede en geborgde klinische zorg voor high intensity focused ultrasound (HIFU) bij volwassen patiënten met essentiële tremor. In dit document wordt verder ingegaan op de doelgroep zoals omschreven in het standpunt van het Zorginstituut, de organisatie van deze hoog-complexe zorg in gespecialiseerde centra en de registratie en kwaliteitsbewaking.

De patiënten

Zie voor een uitgebreide uiteenzetting van de doelpopulatie en interventie het standpunt van het Zorginstituut.

Indicatie criteria:

Volwassen patiënten met matig tot ernstige essentiële tremor* die onvoldoende reageren op minstens twee soorten medicatie** en die niet in aanmerking komen voor diepe hersenstimulatie***.

*Onder essentiële tremor wordt verstaan¹:

1. Geïsoleerd tremorsyndroom met een bilaterale actietremor van de armen;
2. Ziekte duur van tenminste 3 jaar;
3. Aan- of afwezigheid van tremor in andere lichaamsdelen, zoals hoofd, stem of benen;
4. Afwezigheid van andere neurologische verschijnselen zoals dystonie, ataxie of parkinsonisme.

**Onder medicatie-resistent wordt 1 van de volgende 3 verstaan:

1. Er zijn ten minste 2 types medicatie voor tremor (waarvan één propranolol of primidon is) in volledige dosering gedurende 30 dagen geprobeerd en dit heeft onvoldoende effect gehad;
2. Medicatie is gestaakt vanwege bijwerkingen;
3. Er is een contra-indicatie voor deze medicatie.

***Redenen waarom patiënten niet in aanmerking komen voor DBS:

1. Co-morbiditeit of andere patiëntkarakteristieken (zoals leeftijd, anatomische factoren zoals ongunstig gelegen bloedvaten of atrofie, of extreme angst voor een neurochirurgische ingreep);
2. Om medische of logistieke redenen niet in staat om voor follow-up bezoeken naar het ziekenhuis te komen.

Exclusiecriteria²:

1. Contra-indicaties voor MRI, zoals geïmplanteerde metalen prothesen of pacemakers;
2. Gebruik van anticoagulantia of antithrombotica die niet gestaakt kunnen worden rondom de HIFU-procedure;
3. De patiënt kan of wil de vereiste langdurige rugligging tijdens de behandeling niet ondergaan;
4. Een skull density ratio (SDR) bepaald door middel van CT-hersenen die incompatibel is met de HIFU-procedure.
5. De patiënt heeft bezwaar tegen kaal scheren van het hoofd.

¹ Bhatia et al. (2019), Consensus Statement on the classification of tremors, from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society, *Mov. Disord.*, 33: 75-87. <https://doi.org/10.1002/mds.22121>

² Insooltec, PMA P150038: FDA Summary of Safety and Effectiveness https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150038B.pdf

De interventie

De interventie heeft grote raakvlakken met andere functionele neurochirurgie bij bewegingsstoornissen, zoals DBS en de operatieve thalamotomie. Daarom dient de interventie plaats te vinden binnen een multidisciplinair team met voldoende ervaring op het gebied van functionele neurochirurgie bij bewegingsstoornissen, in het bijzonder bij essentiële tremor. Binnen een multidisciplinair overleg bestaande uit tenminste een neuroloog en neurochirurg met expertise op het gebied van functionele neurochirurgie voor bewegingsstoornissen wordt de indicatie voor HIFU gesteld. Bij de voorbereiding wordt een reeks MRI-beelden van het doelgebied gemaakt en een CT-scan ter beoordeling van de schedeldikte. De neurochirurg beoordeelt deze en identificeert het doelvolume. Vervolgens worden met behulp van speciale software voor therapieplanning de parameters bepaald die nodig zijn om het doelgebied gericht, effectief en veilig te behandelen.

Voorafgaand aan de procedure wordt een stereotactisch frame aangebracht op de patiënt en wordt de patiënt begeleid naar de MRI-tafel. Hier wordt het frame aan het HIFU-systeem vastgezet. Vervolgens wordt er een korte MRI-scan verricht om de plannings-MRI te koppelen aan het stereotactisch frame door middel van fusie.

De procedure zelf bestaat uit drie stappen:

1. Uitlijning – richten en scherpstellen van de bundel ultrasone energie, die uit de transducer komt. Met behulp van MR-thermografie wordt de temperatuur onder 45°C gehouden. Tijdens de hele procedure stelt real-time feedback van de thermische gegevens het klinische team in staat om de locatie- en temperatuurparameters nauwkeurig aan te passen. Het team controleert de grootte, locatie en klinische effecten van de laesie continu.
2. Verificatie – het team laat het systeem ultrasone energie bij het doelgebied afleveren (sonificatie), waarbij nog voorbijgaande effecten optreden (temperatuur blijft <49°C). Hierdoor kunnen zij hun instellingen aanpassen tot er een tremor-onderdrukkend effect optreedt. Bij iedere sonificatie wordt de wakkere patiënt onderzocht op veranderingen in tremor in de behandelde arm en wordt gevraagd naar bijwerkingen zoals gevoelsstoornissen of pijn. Op verschillende momenten tijdens de procedure vraagt het team aan de patiënt om spiraalvormen te tekenen en voert neurologische onderzoeken uit voor gevoel, spraak en motorische kracht. Als de voorbijgaande effecten nadelig zijn, kan het team de instellingen aanpassen.
3. Behandeling – zodra het klinisch team bevestigt dat alles zo is ingesteld dat een effectieve tremor-onderdrukking is gegarandeerd wordt de daadwerkelijke thalamotomie uitgevoerd. Dit gebeurt door het geleidelijk verhogen van de hoeveelheid ultrasone energie terwijl de temperatuur wordt gecontroleerd. Het afleveren van de ultrasone energie aan het doelgebied duurt 10 tot 25 seconden en bereikt 58-60°C.

Patiënten informatie

Om patiënten goed voor te lichten over de behandelmogelijkheden bij essentiële tremor, zal in samenspraak met de NVN en NVvN een folder worden opgesteld waarin de medicamenteuze en operatieve behandelopties voor essentiële tremor in Nederland worden besproken. Deze folder zal beschikbaar worden gemaakt onder meer via de website van de NVN.

Registratie en evaluatie van patiëntrelevante uitkomsten van HIFU

Aan de hand van geregistreerde data kunnen gepast gebruik, effectiviteit en complicaties worden geëvalueerd. Elke behandeling zal worden bijgehouden in het kwaliteitsregister voor neurochirurgen (Quality Registry Neuro Surgery - QRNS). Van alle patiënten die een HIFU-procedure ondergaan zullen verschillende gegevens worden geregistreerd (Tabel 1). De genoemde uitkomstmaten zijn op dit moment de schalen met de beste test-karakteristieken in de context van essentiële tremor. Mocht er in de toekomst een schaal met betere test-karakteristieken worden gevalideerd, kan deze aan de registratie worden toegevoegd. Deze registratie zal door de behandelcentra gezamenlijk worden opgezet en bijgehouden.

	Pre-operatief	Intra-operatief	Post-operatief	Follow-up +12m
Tremor ernst	CRST A+B TETRAS Performance section	TETRAS Performance section Item 4	CRST A+B TETRAS Performance section	CRST A+B TETRAS Performance section
Bijwerkingen		Complicaties en intraprocedurele sensaties ³		
Dagelijks functioneren	CRST C TETRAS ADL section			CRST C TETRAS ADL section
Kwaliteit van leven	ALDS/EQ-5D/QUEST			ALDS/EQ-5D/QUEST

Tabel 1 – Registratie van uitkomstmaten. ALDS = AMC Linear Disability Score. CRST = Clinical Rating Scale for Tremor. Deze schaal bestaat uit delen A, B en C, waarbij deel A en B de tremor ernst graderen, en deel C activiteiten in het dagelijks leven gradeert. EQ-5D = European Quality of Life scale. SF-36 = Short Form (36) Health Survey. TETRAS = The Essential Tremor Rating Assessment Scale. QUEST = Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire.

Criteria m.b.t. training/opleiding en certificering

Momenteel is er 1 fabrikant die hardware voor HIFU levert. Na installatie van het systeem volgt een on-site training door de fabrikant. Gedurende de eerste behandelingen zal een team van de fabrikant initieel fysiek en later op afstand het behandelteam trainen en de behandelingen monitoren. Na afloop van deze training geeft de fabrikant een certificering af voor het succesvol voltooien hiervan. Er is tenminste 1 getrainde neurochirurg, neuroloog en radiodiagnostisch laborant vereist voor het veilig kunnen uitvoeren van de behandeling.

Centra die HIFU bij de betreffende indicatie mogen uitvoeren

Voor het uitvoeren van functionele neurochirurgie bij bewegingsstoornissen is krachtens de Wet op bijzondere medische verrichtingen (Wbmv) een vergunning vereist. Er zijn momenteel 6 centra in Nederland met een dergelijke vergunning voor de behandeling van bewegingsstoornissen, waarbij het Radboudumc op dit moment geen eigenstandige vergunning heeft, maar werkt als zogenaamd subcentrum onder de vergunning en de inhoudelijke verantwoordelijkheid van het Maastricht UMC+:

- Amsterdam UMC

³ Complicaties die zullen worden geregistreerd betreffen gevoelsstoornissen, smaakveranderingen, balansstoornissen, ataxie, dysartrie, hoofdpijn, vermoeidheid, evenwichtsproblemen. Intra procedurele sensaties die zullen worden geregistreerd zijn hoofdpijn, vertigo, misselijkheid, braken

- UMC Groningen
- Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis Tilburg
- Medisch Spectrum Twente
- Haga Ziekenhuis Den Haag
- Maastricht UMC+ - Radboudumc

Centra mogen alleen een HIFU thalamotomie uitvoeren als zij voldoende ervaring hebben met functionele neurochirurgie bij bewegingsstoornissen, in het bijzonder essentiële tremor. Dit betekent dat er jaarlijks meerdere DBS-operaties voor essentiële tremor in een centrum dienen plaats te vinden. Daarnaast is een goede samenwerking tussen de afdelingen neurochirurgie, neurologie en radiologie cruciaal, aangezien de interventie in een MRI-scanner plaatsvindt, onder begeleiding van een neurochirurg, neuroloog en radiodiagnostisch laborant.

Criteria waaraan centra moeten voldoen waar de behandeling uitgevoerd mag worden

Om de kwaliteit van zorg te waarborgen en rekening houdend met kostenbeheersing is het van belang dat HIFU-behandelingen worden uitgevoerd in gespecialiseerde centra. Het opstarten van HIFU in een centrum brengt aanzienlijke kosten met zich mee. In het bijbehorende standpunt heeft het Zorginstituut daarom vastgesteld dat bij bovengenoemde indicatiestelling twee behandelcentra volstaan. Op het moment van schrijven van dit document, is er nog geen tarief voor HIFU vastgesteld door de Nederlandse Zorgautoriteit (NZA). Een nieuw behandelcentrum kan worden toegestaan wanneer in het reeds participerende centrum een minimaal aantal behandelingen per jaar worden uitgevoerd, waarbij het nog vast te stellen NZA tarief kostendekkend is. Het initiërende centrum kan hierin een coördinerende rol spelen, in samenspraak met de NVN en Nvvn. Bij het openen van nieuwe behandelcentra dient er rekening te worden gehouden met regionale spreiding van behandelcentra.

Referenties

1. Louis ED, Barnes L, Albert SM, et al. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16: 914-20.
2. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018; 33: 75-87.
3. van de Pol A and Verburg A. NHG-Behandelrichtlijn Essentiële Tremor. NHG 2021; 2.0.
4. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord* 2019; 34: 950-8.
5. Louis ED and Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25: 534-41.
6. Ministerie van Volksgezondheid WeS. Behoefteraming Deep Brain Stimulation. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport 2019; pagina's. Geraadpleegd op via.
7. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, et al. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 378.
8. Elble RJ. The essential tremor syndromes. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 507-12.
9. Louis ED, Gerbin M and Galecki M. Essential tremor 10, 20, 30, 40: clinical snapshots of the disease by decade of duration. *Eur J Neurol* 2013; 20: 949-54.
10. Izadifar Z, Izadifar Z, Chapman D, et al. An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. *J Clin Med* 2020; 9.
11. Dopfer EGP and AJW B. Richtlijn Tremoren: diagnostiek en behandeling. Neurologie Erasmus MC 2022.
12. DGf N. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. . 2002.
13. Stieglitz LH, Oertel MF, Accolla EA, et al. Consensus Statement on High-Intensity Focused Ultrasound for Functional Neurosurgery in Switzerland. In: (eds). Consensus Statement on High-Intensity Focused Ultrasound for Functional Neurosurgery in Switzerland. Switzerland: Copyright © 2021 Stieglitz, Oertel, Accolla, Bally, Bauer, Baumann, Benninger, Bohlhalter, Büchele, Hägele-Link, Kägi, Krack, Krüger, Mahendran, Möller, Mylius, Piroth, Werner and Kaelin-Lang., 2021. 12: 722762 pagina's.
14. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, et al. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord* 2007; 22: 833-8.
15. Fah S, Tolosa E and Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J and Tolosa E (eds). Clinical rating scale for tremor. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993. 225-34 pagina's.
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events. (2017). from https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
17. Tröster AI, Pahwa R, Fields JA, et al. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 367-73.
18. Pintér D, Makkos A, Kovács M, et al. Minimal clinically important difference for the quality of life in essential tremor questionnaire. In: (eds). Minimal clinically important difference for the quality of life in essential tremor questionnaire. United States: 2019. 34: 759-60 pagina's.
19. Walters SJ and Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 2005; 14: 1523-32.
20. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2011; 343: d5928.
21. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med* 2016; 375: 730-9.

22. Chang JW, Park CK, Lipsman N, et al. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up. *Ann Neurol* 2018; 83: 107-14.
23. Cosgrove GR, Lipsman N, Lozano AM, et al. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: 5-year follow-up results. *J Neurosurg* 2023; 138: 1028-33.
24. Abe K, Horisawa S, Yamaguchi T, et al. Focused Ultrasound Thalamotomy for Refractory Essential Tremor: A Japanese Multicenter Single-Arm Study. *Neurosurgery* 2021; 88: 751-7.
25. Jung NY, Park CK, Chang WS, et al. Effects on cognition and quality of life with unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurosurg Focus* 2018; 44: E8.
26. Lak AM, Segar DJ, McDannold N, et al. Magnetic Resonance Image Guided Focused Ultrasound Thalamotomy. A Single Center Experience With 160 Procedures. *Front Neurol* 2022; 13: 743649.
27. Yamamoto K, Sarica C, Elias GJB, et al. Ipsilateral and axial tremor response to focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: clinical outcomes and probabilistic mapping. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022.
28. Pineda-Pardo JA, Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, et al. Microstructural changes of the dentato-rubro-thalamic tract after transcranial MR guided focused ultrasound ablation of the posteroventral VIM in essential tremor. *Hum Brain Mapp* 2019; 40: 2933-42.
29. Pae C, Kim MJ, Chang WS, et al. Differences in intrinsic functional networks in patients with essential tremor who had good and poor long-term responses after thalamotomy performed using MR-guided ultrasound. *J Neurosurg* 2023; 138: 318-28.
30. Purrer V, Borger V, Pohl E, et al. Transcranial high-intensity Magnetic Resonance-guided focused ultrasound (tcMRgFUS) - safety and impacts on tremor severity and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord* 2022; 100: 6-12.
31. Wu P, Lin W, Li KH, et al. Focused Ultrasound Thalamotomy for the Treatment of Essential Tremor: A 2-Year Outcome Study of Chinese People. *Front Aging Neurosci* 2021; 13: 697029.
32. Sinai A, Nassar M, Eran A, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. *J Neurosurg* 2019; 1-8.
33. Harary M, Segar DJ, Hayes MT, et al. Unilateral Thalamic Deep Brain Stimulation Versus Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *World Neurosurg* 2019; 126: e144-e52.
34. Krishna V, Sammartino F, Cosgrove R, et al. Predictors of Outcomes After Focused Ultrasound Thalamotomy. *Neurosurgery* 2020; 87: 229-37.