

De nieuwste VNS behandeling nu beschikbaar in België

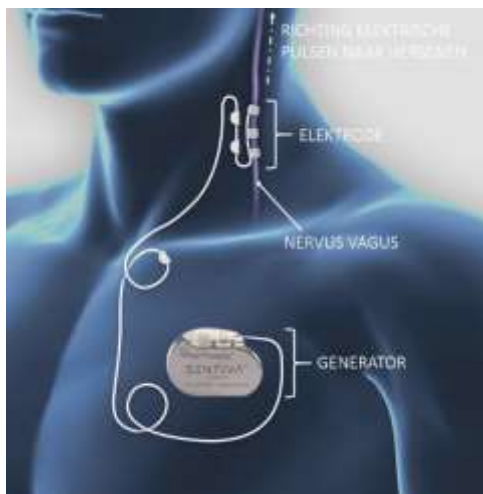
Epikrant 39-1 (jan-feb-mrt 2022)

Stefanie Gadeyne en Kristl Vonck

Referentiecentrum voor Refractaire Epilepsie, Universitair Ziekenhuis Gent, Gent, België

Nervus vagus stimulatie

Patiënten met moeilijk behandelbare epilepsie kunnen sinds 2000 in één van de vier erkende Belgische referentiecentra voor epilepsie terecht voor nervus vagus stimulatie (vagus nerve stimulation, VNS) als behandeloptie naast de standaardtherapie met anti-epileptica. Hierbij wordt in de halsregio een elektrode rond de nervus vagus (de 10^{de} hersenzenuw) gewikkeld en onderhuids verbonden met een pulsgenerator die ter hoogte van het sleutelbeen wordt ingeplant (Figuur 1). De pulsgenerator geeft langs de elektrode elektrische stroompjes af die de zenuwvezels van de nervus vagus prikkelen. Indien de zenuw voldoende geprikkeld wordt, kan deze op zijn beurt bepaalde hersenregio's activeren waarmee de nervus vagus in verbinding staat, wat tot een aanvalsverminderend effect kan leiden. Ongeveer een derde van de patiënten rapporteert na 1 jaar behandeling een significant effect van VNS op de aanvalsfrequentie (ook wel “responders” genoemd), namelijk een vermindering van het aantal aanvallen met de helft of meer. Bij een ander derde is het effect wat minder uitgesproken (aanvalsreductie van 30 % tot 50 %) en het overige derde van de patiënten rapporteert geen effect op de aanvalsfrequentie. Een grootschalige analyse van verschillende studies met in totaal meer dan 2800 patiënten toont aan dat ongeveer 60 % van de patiënten een verbetering in aanvalsfrequentie van 50 % of meer rapporteren na 2 tot 4 jaar. Aanvalsvrijheid bereiken met VNS-therapie is moeilijker: zo'n 8 % geeft aan geen aanvallen meer te ervaren (Fisher, et al. 2021).



Figuur 1: Onderhuids geïmplanteerde onderdelen van het VNS-systeem. Figuur gebruikt en aangepast met toestemming van LivaNova.

Sinds de introductie van deze behandeling 25 jaar geleden werden wereldwijd al 125 000 patiënten met refractaire epilepsie geïmplantéerd met een VNS. In België bedraagt dit aantal zo'n 1000. Toch wordt er nog veel onderzoek verricht naar het precieze werkingsmechanisme van nervus vagus stimulatie bij de behandeling van epilepsie, waar onder andere de rol van de neurotransmitter noradrenaline bestudeerd wordt. Ook wordt er nog volop gezocht naar de optimale stimulatieparameters. Net zoals er bij geneesmiddelen gezocht wordt naar de meest geschikte dosis van een werkzame stof (bv. twee maal per dag 100 milligram), wordt er bij nervus vagus stimulatie gezocht naar de meest geschikte dosis van elektrische stroompulsen (in milliampère (mA)). Hierbij wordt de hoeveelheid of intensiteit van de stimulatie omhoog getitreerd in stapjes tot een therapeutisch niveau bereikt wordt zonder te veel bijwerkingen (meestal 1.5 – 2.25 mA). Daarnaast wordt er bepaald hoe vaak de stimulatie gegeven

wordt, volgens een cyclisch patroon van aan- en uitschakelen van de stimulatie (bv. 30 seconden aan, gevolgd door 5 minuten uit).

Naast een mogelijke invloed op de aanvalsfrequentie, rapporteren patiënten ook andere effecten van de behandeling met VNS, zoals verbetering in de alertheid, het geheugen en het gemoed. Ondertussen is nervus vagus stimulatie ook een goedgekeurde therapie van moeilijk behandelbare depressie en wordt een mogelijke rol in de behandeling van een heel aantal andere aandoeningen verder onderzocht; zoals hoofdpijn, hartfalen, angststoornissen, beroerte en de ziekte van Alzheimer. Daarnaast is er ook veel interesse in de ontwikkeling van niet-invasieve vormen van nervus vagus stimulatie, waardoor een operatie kan vermeden worden. De meest gerapporteerde bijwerkingen van VNS zijn heesheid, stemveranderingen, paresthesie, hoesten en kortademigheid (Mertens, et al. 2018) (Fisher, et al. 2021).

De afgelopen jaren verschenen verschillende nieuwe modellen van generatoren met vernieuwingen op vlak van design en functionaliteiten (Figuur 2). Het doel is de werkzaamheid te optimaliseren, eventuele bijwerkingen te minimaliseren en het comfort van patiënt en arts te vergroten. Standaard geeft de nervus vagus stimulator stimulatiepulsen af volgens een vooraf ingestelde cyclus. Daarnaast kan de patiënt of zorgverlener door met een magneet over de regio van de pulsgenerator te bewegen, een extra stimulatiepuls toedienen. Hiermee wordt geprobeerd een opkomende aanval tegen te houden, de duur of ernst van een aanval te verminderen of het herstel na de aanval te versnellen (Mertens, et al. 2018).



Figuur 2: Evolutie VNS generatoren over de jaren heen. © LivaNova

AspireSR

Bij een deel van de patiënten is het echter niet mogelijk om de magneet te gebruiken (bijvoorbeeld bij nachtelijke aanvallen), wat geleid heeft tot de ontwikkeling van een responsief VNS-systeem. Sinds de introductie van de AspireSR-generator in 2016 kunnen patiënten naast de standaard stimulatie ook responsieve VNS therapie op basis van een hartritme-gebaseerde aanvalsdetectie krijgen. Ongeveer 80 % van de patiënten zouden epileptische aanvallen hebben die gepaard gaan met een verandering van het hartritme net voor of tijdens een aanval (Mertens, et al. 2018). Het toestel meet de hartslag en bij een aanval met snelle verandering in hartritme wordt als respons hierop automatisch een extra stimulatiepuls naar de hersenen via de nervus vagus toegediend. De drempelwaarde van deze hartritmestijging kan meer of minder gevoelig ingesteld worden om ongewenste extra stimulatie bij bijvoorbeeld de trap oplopen of fysieke inspanning zoveel mogelijk te vermijden.

In vijf verschillende studies werd onderzocht of overschakelen naar de responsieve VNS-therapie bij een batterijvervanging een bijkomend aanvalsreducerend effect zou hebben. Wanneer de resultaten van alle studies samengenomen worden (151 patiënten in totaal), rapporteert bijna een vierde een verbetering na deze omschakeling, iets meer dan de helft ondervindt geen verandering en minder dan een tiende van de patiënten een verslechtering (Fisher, et al. 2021).

Het grote nadeel van de AspireSR was het grotere formaat van de generator, wat vooral bij (jonge) kinderen en magere patiënten een (esthetisch) probleem kan vormen. Daarnaast is de AspireSR-generator niet compatibel met elektroden met een dubbele pin, met als gevolg dat het voor deze patiënten tot eind 2021 niet mogelijk was om responsieve VNS-therapie te krijgen.

SenTiva en SenTiva DUO

Begin oktober 2021 gaf het RIZIV positief advies voor de terugbetaling van het nieuwste model van generator, het SenTiva-systeem, dat verschillende nieuwe functionaliteiten kent. Voor patiënten die een dubbele pin-elektrode hebben en voorheen niet konden overstappen op het AspireSR-systeem, is er deze keer geen beperking dankzij de ontwikkeling van een SenTiva DUO-generator.

De grote voordelen van het SenTiva-systeem voor de patiënt zijn het kleiner en dunner ontwerp, de geplande programmering en de optie om een dag-nacht cyclus in te stellen. De geplande programmering laat toe om verhogingen in stimulatie-intensiteit volgens een bepaald schema automatisch te laten verlopen (bv. intensiteit met 0.125 mA omhoog elke 7 dagen), zonder dat de patiënt hiervoor naar het ziekenhuis moet komen. Dit betekent een grote tijdsbesparing voor zowel patiënt als arts en een groot voordeel voor patiënten die moeilijker op raadpleging geraken. De optie voor een dag-nacht cyclus kan nuttig zijn voor patiënten die last hebben van obstructieve slaap apneu syndroom (OSAS), waarbij de stimulatie bij deze patiënten 's nachts best lager gezet wordt. Daarnaast is het instellen van een cyclus ook interessant voor patiënten die aanvalsclusters doen op welbepaalde momenten van een dag (bv. 's morgens bij het ontwaken). Naar de toegevoegde waarde van deze extra functionaliteiten werd nog niet veel onderzoek gedaan gezien de recente introductie, waardoor slechts een beperkt aantal patiënten reeds geïmplantéerd is met het SenTiva-systeem. In een recente maar kleinschalige retrospectieve studie bij kinderen met gegeneraliseerde epilepsie waren er onder de patiënten geïmplantéerd met een responsief VNS-systeem (AspireSR of SenTiva) 60 % VNS-responders in vergelijking met 45 % responders onder de patiënten die nog niet beschikken over een generator met responsieve VNS-therapie. Bij de patiënten geïmplantéerd met een SenTiva-systeem rapporteerde ongeveer 75 % een aanvalsreducerend effect van 50 % of meer na 12 maanden behandeling, wat een aanwijzing kan zijn voor een bijkomend voordeel van dit nieuwe type generator (Santhumayor, et al. 2021).

De toegang tot een 1.5T en 3T MRI-scan is voor patiënten met het SenTiva-systeem even uitgebreid als voorheen het geval was voor patiënten met een Demipulse of AspireSR-systeem, maar deze keer geldt dit dus ook voor de patiënten met een dubbele pin-elektrode.

Bijkomende voordelen voor de arts zijn de draadloze ondervraging en de begeleide programmering waarbij een vooraf ingesteld titratieprogramma op de tablet makkelijk kan geselecteerd worden. Daarnaast is het eenvoudiger geworden om informatie over gebruik van de magneet en de responsieve VNS te bekijken (hoe vaak werden er extra stimulatiepulsen toegediend en op welke momenten). Deze gegevens kunnen een leidraad bieden bij het verder optimaliseren van de stimulatieparameters.

De klinische ervaring met het SenTiva-systeem in België is momenteel nog heel beperkt maar de artsen in UZ Gent zijn alvast enthousiast dat zowel patiënten die een eerste VNS-implantatie krijgen als patiënten die een batterijvervanging nodig hebben, nu toegang hebben tot de nieuwste VNS-technologie. Met deze ontwikkeling wordt een nieuwe stap gezet richting een meer gepersonaliseerde behandeling met VNS.

Referenties

Fisher, Breanne, Julie A. DesMarteau, Elizabeth H. Koontz, Seth J. Wilks, and Susan E. Melamed.

“Responsive vagus nerve stimulation for drug resistant epilepsy: a review of new features and practical guidance for advanced practice providers.” *Frontiers in Neurology*, 2021: doi: 10.3389/fneur.2020.610379.

Mertens, Ann, Robrecht Raedt, Stefanie Gadeyne, Evelien Carrette, Paul Boon, and Kristl Vonck.

“Recent advances in devices for vagus nerve stimulation.” *Expert Review of Medical Devices*, 2018: doi: 10.1080/17434440.2018.1507732.

Santhumayor, Brandon, Shefali Karkare, Sanjeev Kothare, and Shaun Rodgers. “Evaluating vagus nerve stimulation treatment with heart rate monitoring in pediatric patients with intractable epilepsy.” *Child's Nervous System*, 2021: doi: 10.1007/s00381-021-05416-0.

