

Occipitale zenuw stimulatie bij medicamenteus onbehandelbare, chronische clusterhoofdpijn

Gepubliceerd: 03-06-2010 Laatst bijgewerkt: 02-05-2024

Primair: Om te laten zien dat hoge (100%) stimulatie van ONS behandeling de gemiddelde aanvalsfrequentie in MICCH met minstens 35% reduceert vergeleken met lage (30%) stimulatie. Secundair: Evaluatie van: • aantal responders ($\geq 50\%$ reductie in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hoofdpijnen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46990

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ICON

Aandoening

- Hoofdpijnen

Synoniemen aandoening

cluster hoofdpijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Medtronic, Medtronic B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische clusterhoofdpijn, occipitale zenuw stimulatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de gemiddelde aanvalsfrequentie (MAF) gedurende de laatste 4 weken in de 100% en de 30% stimulatie periode.

Secundaire uitkomstmaten

MAF: herhalen primaire analyse, waarbij de MAF als uitkomst wordt gebruikt in plaats van het logaritme van de MAF

MAF gedurende de follow up periode: MAF voor elke 4 weken periode

Gemiddelde aanvals intensiteit (op een schaal van 0-10) zal worden berekend over de laatste 4 weken van elke groep op baseline, 6 maanden en 12 maanden follow-up en zal worden vergeleken tussen 2 groepen.

Aantal responders: Aantal responders (>50% reductie in aanvalsfrequentie gedurende de laatste 4 weken vergeleken met baseline) zal worden berekend en vergeleken tussen 2 groepen op 6 en 12 maanden follow-up.

Economische evaluatie

Veronderstelde groep randomisatie: De patiënt en onderzoeksmedewerker/ arts/ verpleegkundige zal gevraagd worden op 6 maanden follow-up (na deblindering),

welke behandeling ze denken dat de patiënt heeft gekregen: hoge of lage stimulatie.

Gewaarwording van paresthesieën: lokalisatie en sterkte zullen ook wekelijks worden bijgehouden door middel van aantekeningen die de patiënt maakt in het elektronische dagboek en zullen vergeleken worden met bv de aanvalsfrequentie.

Het gebruik van aanvalsmedicatie. Het aantal sumatriptan injecties of intranasale spray of zuurstof wordt onderzocht en berekend gedurende de laatste 4 weken van elke behandelings periode en de baseline, en vergeleken tussen en binnen groepen.

Patiënt tevredenheid: We zullen de patiënt vragen bij 6 en 12 maanden follow-up of hij/zij de behandeling aanraadt aan een mede patiënt, gebruik makende van een 4 punts schaal: zeer sterk, sterk, matig of niet aan te raden.

Responder identificatie: Het wordt ook onderzocht of er voorspellende factoren kunnen worden geïdentificeerd voor de uitkomst, op een hypothese genererende manier.

Ongewenste bijwerkingen: Alle en behandeling gerelateerde bijwerkingen zullen worden gedocumenteerd door de onderzoekers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cluster hoofdpijn (CH) is een primaire vorm van hoofdpijn die gekarakteriseerd wordt door kortdurende aanvallen (15 tot 180 minuten) van hevige unilaterale, peri-orbitale pijn die gepaard gaat met ipsilaterale, autonome verschijnselen. De 1 jaar prevalentie van CH is ongeveer 0,1%, de man: vrouw ratio is 3:1. De meeste patiënten hebben cluster periodes van weken tot maanden met frequente aanvallen die afgewisseld worden met symptoom vrije periodes, die maanden tot enige jaren duren; de episodische vorm van CH. In ongeveer 10% van de patiënten is de CH chronisch (CCH) waarbij geen aanvalsvrije periodes voorkomen of de remissies duren minder dan 1 maand. Minstens 10% van de CCH zijn refractair voor medicatie of kunnen de medicatie niet verdragen.

Recente pilot studies suggereren dat occipitale zenuw stimulatie (ONS) bij patiënten die lijden aan medicamenteus onbehandelbare chronische clusterhoofdpijn (MICCH) mogelijk een effectief alternatief is voor medicamenteuze therapie. Er zijn geen gerandomiseerde klinische trials, een placebo effect kan niet worden uitgesloten, en er is weinig bekend over de lange termijn effecten.

Hier stellen wij een prospectieve, gerandomiseerde, dubbel-geblindeerde, parallel groep, multi centra internationale klinische studie voor om het verschil in reductie van de aanvalsfrequentie vergeleken met baseline tussen 2 verschillende stimulatie condities: hoge (100%) en lage (30%) stimulatie bij patiënten met MICCH.

Wij willen laten zien dat hoge (100%) stimulatie van ONS behandeling de gemiddelde aanvalsfrequentie in patiënten met MICCH met minstens 35% reduceert vergeleken met lage (30%) stimulatie.

Doel van het onderzoek

Primair:

Om te laten zien dat hoge (100%) stimulatie van ONS behandeling de gemiddelde aanvalsfrequentie in MICCH met minstens 35% reduceert vergeleken met lage (30%) stimulatie.

Secundair:

Evaluatie van:

- aantal responders ($\geq 50\%$ reductie in gemiddelde aanvalsfrequentie)
- patiënt tevredenheid
- gemiddelde pijn intensiteit
- gebruik van medicatie

- kwaliteit van leven
- verdraagzaamheid en veiligheid van ONS
- of de patiënt de behandeling zou aanraden aan een gelijkgestelde patiënt
- voorspellende factoren voor effectiviteit
- kosten-effectiviteit, kosten-utiliteit en kosten van de ziekte

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, gerandomiseerde, dubbel-geblindeerde, parallel groep, multi centra internationale, klinische studie om de reductie in aanvalsfrequentie te vergelijken met baseline tussen 2 verschillende stimulatie condities: hoge (100%) en lage (30%) stimulatie bij patiënten met medicamenteus onbehandelbare chronische cluster hoofdpijn.

Occipitale zenuwstimulatie (ONS) is geassocieerd met paresthesieën die blinding van stimulatie versus geen stimulatie compliceren. Wij hebben reden om te geloven dat patiënten het mogelijk moeilijk vinden om paresthesieën van de 100% en 30% stimulatie te onderscheiden. Herkenning van de stimulatie intensiteit wordt verder gecompliceerd door het stapsgewijs ophogen van de stimulatie intensiteit.

Na de implantatie is er een inloop fase van 10 dagen met 10% stimulatie, gevolgd door een stapsgewijze maandelijkse verhoging naar 30% of 100%. Patiënten in de 30% stimulatie arm zullen deze hoogte van stimulatie gedurende 4 maanden krijgen. Patiënten zullen gezien worden op 1, 2, 4 en 6 maanden follow-up door een geblindeerde onderzoeksmedewerker. De primaire uitkomstmaat is het aantal aanvallen gedurende de laatste 4 weken van de dubbel geblindeerde 6 maanden periode. Hierna volgt er een open periode van 6 maanden, waarin alle patiënten 100% stimulatie zullen krijgen of die stimulatie die optimaal bij de patiënt wordt geacht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Operatie Alle patiënten zullen de occipitale zenuw veld stimulatie implantatie procedure ondergaan. De geschikte patiënt zal de procedure onder gehele narcose ondergaan en profylactische antibiotica (1 of 2 g kefzol, volgens lokaal protocol) zullen een half uur voor de chirurgische procedure toegediend worden. De ingreep wordt gedaan in 2 delen. Eerst wordt de patiënt gepositioneerd in buikligging met zijn/haar hoofd neerwaarts gericht in een U-vormige hoofddeun. Een klein gebied wordt geïnfiltrerd met een mix van lidocaine (10mg/ml) /epinephrine (5mcg/ml) in het midden van het bovenste deel van de nek, voordat een kleine (2 cm) incisie in cranio-caudale richting wordt gemaakt. Een 2-3 cm grote subcutane pocket wordt gemaakt. De Touhy naald wordt licht gebogen en wordt dan onder doorlichting ingebracht in laterale richting, net onder de huid en buiten de fascia. De Quad Plus® (56 cm in lengte) wordt ingebracht, nadat de stylet is verwijderd. Als de elektrodes geplaatst zijn, wordt de Touhy naald weer verwijderd. De lead wordt vastgemaakt met een Titan anchor® aan de fascia in de pocket met onoplosbare hechtdraad (Mersilene® 1-0). Door licht aan de lead te trekken wordt de fixatie gecontroleerd. Aan de andere zijde wordt

precies dezelfde procedure uitgevoerd. Met de tunnelaar wordt dan de lead subcutaan naar de flank geleid, een tussen incisie wordt gemaakt indien nodig. Er worden extra loops in de lead gelegd, om schade door tractie te voorkomen later. Alle wonden worden gesloten. Voor het tweede deel wordt de patiënt lateraal gepositioneerd, rechter zijde naar beneden gericht. Een 7-8 cm grote zijwaartse incisie wordt gemaakt aan de gemarkeerde zijde van het abdomen, een pocket (5 x 5 cm) wordt gemaakt door middel van stompe dissectie (gebruik van monopolair is niet toegestaan) in de subcutane vetlaag boven de fascia. De incisie in de flank wordt opnieuw geopend en een kleine pocket wordt hier ook gemaakt (3 x 3 cm). Vanaf hier wordt de tunnelaar ingebracht richting de abdominale pocket. De lead extensie wordt eruit getrokken en geconnecteerd aan de lead. De connectie wordt bedekt met een siliconen laagje en wordt vastgemaakt met onoplosbare hechtdraad. De extensie kabel wordt vastgemaakt aan de batterij (Versitrel>) die wordt geïmplanteerd in de pocket en vastgemaakt met 1 of 2 onoplosbare hechtingen. De N>vision> programmeerder wordt gebruikt om de weerstanden te meten van het systeem. Indien er geen systeem fouten zijn, worden de wonden gesloten.

Inschatting van belasting en risico

Wanneer is besloten dat de patiënt kan worden geïncludeerd voor de studie, zal er eerst een informed consent plaatsvinden. Het zal ongeveer 2 maanden in beslag nemen om de operatie te plannen. De patiënt zal een preoperatieve screening ondergaan en een elektronisch dagboek invullen gedurende 4 weken om eerst te oefenen, gevolgd door 8 weken voordat de operatie plaatsvindt. Randomisatie vindt plaats als de patiënt nog steeds voldoet aan de in- en exclusie criteria na het invullen van het hoofdpijndagboek gedurende 12 weken preoperatief. De operatie zal van tevoren ingepland worden in verband met mogelijke wachtlijsten.

Preoperatieve evaluatie:

- Geschreven informed consent
- Lichamelijk en neurologisch onderzoek
- Preoperatieve consultatie van een anesthesist
- Een MRI hoofd niet ouder dan 4 jaar moet gemaakt zijn voor inclusie in de studie om structurele laesies te excluderen die mogelijk cluster hoofdpijn veroorzaken. Een MRA van hoofd en hals moeten verricht worden naar de individuele mening van de behandelend specialist.

Vragenlijst (in ProMISe):

- Medische voorgeschiedenis, gebruik medicatie nu en in het verleden, verloop van de CH (Primaire CCH of Secundaire CCH), leefstijlfactoren: roken, alcohol, koffie, eerdere respons op medicatie: intolerantie of geen of weinig respons)
- Elektronisch hoofdpijn dagboek 12 weken (waarvan 4 om te oefenen) (in ProMISe):
- Elke aanval van CH
 - Intensiteit (1-10) gedurende de laatste 4 weken
 - Aantal aanvallen per dag en andere vormen van hoofdpijn aanvallen
 - Gebruik van profylactische en aanvals medicatie
 - Maandelijks SF-36 vragenlijst

Telefonisch interview:

- Een vragenlijst over zorgconsumptie en verzuim van werk

Schema

Bezoek 1: screening neuroloog inclusie/exclusie criteria

Bezoek 2: bezoek neurochirurg (of implanteur)/onderzoeker: informatie over de operatie: bedenktijd van 7-14 dagen (of zolang als de patiënt nodig heeft)

Bezoek 3: informed consent. Start elektronisch dagboek

Bezoek 4: anesthesist

Evaluatie hoofdpijn dagboek door studie coördinator: voldoet de patiënt nog steeds aan de inclusie criteria: minstens 4 aanvallen per week?

Telefonisch interview (medische student): vragenlijst economische evaluatie

Randomisatie

Bezoek 5: operatie en bepalen stimulatie parameters: 2-3 dagen in ziekenhuis

Bezoek 6: +10 dagen wond controle en verwijderen hechtingen $t=0$ en calibratie van stimulatie

Bezoek 7: + 1 maand: controleren en veranderen stimulatie follow-up

Bezoek 8: + 2 maanden: controleren en veranderen stimulatie follow-up

Bezoek 9: + 4 maanden: controleren en veranderen stimulatie follow-up

Telefonisch interview (medische student) na 6 maanden: vragenlijst economische evaluatie

Bezoek 10: + 6 maanden: controleren stimulatie follow-up

Open trial:

Bezoek 11: + 9 maanden: controleren stimulatiefollow-up

Bezoek 12: + 12 maanden: controleren stimulatiefollow-up

De patient zal gedurende de geblindeerde phase van het onderzoeks maandelijks gezien worden door de studie neuroloog.

Telefonisch interview

De patiënt zal twee keer telefonisch geïnterviewd worden door een medisch

student om een vragenlijst over gezondheidszorgconsumptie en werkverzuim.

De belangrijkste, bekende, risico's van ONS zijn: migratie van de leads, lege batterij, stijve nek. Het risico van migratie van de leads is waarschijnlijk gerelateerd aan de gebruikte techniek. In een recente Nederlandse studie werden 4 patiënten behandeld met ONS, en er was geen migratie van de leads of andere complicaties na 1,5 jaar follow-up. Een lege batterij zal chirurgisch vervangen moeten worden. Dit zal uiteindelijk bij alle patiënten gebeuren, dus het kan worden bediscussieerd of een lege batterij gezien moet worden als een complicatie. andere mogelijke complicaties zijn onplezierige gewaarwording van de tintelingen, hematoom, beperkte nek beweging, geïrriteerde huid en infectie.

De gewone behandeling gerelateerde risico's zijn medicatie gerelateerd en nemen niet toe tijdens de studie.

Tot nu toe is er geen blijvende iatrogene neurologische schade gerapporteerd gerelateerd aan ONS.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- ICHD-II criteria voor Chronische Cluster Hoofdpijn
- Gemiddeld minimaal 4 aanvallen per week
- Minimale leeftijd van 18
- Informed consent ondertekend waarin staat dat de patiënt het eens is met implantatie, data verzameling en follow-up afspraken
- De patiënt stemt in om geen nieuwe profylactica te starten, ook geen steroïden, of een andere behandeling gericht op de cluster hoofdpijn (zoals accupunctuur, biofeedback, chiropractor, of massage) en stemt in om de bestaande prophylaxe te continueren vanaf 4 weken voor het begin van de studie tot het eind van de dubbel blinde fase van de studie. Het is toegestaan om de dosering van de profylactische medicatie tijdens de studie aan te passen naar de mening van de behandelend specialist.
- De patiënt moet beschikbaar zijn gedurende de follow-up periode
- Een MRI hoofd niet ouder dan 4 jaar moet gemaakt zijn voor inclusie in de studie om structurele laesies te excluderen die mogelijk cluster hoofdpijn veroorzaken. Een MRA van hoofd en hals moeten verricht worden naar de individuele mening van de behandelend specialist.
- Medicamenteus onbehandelbaar (zie hieronder)

Adequate trial:

Een geschikte dosering en duur moeten geprobeerd zijn volgens de lokale richtlijnen, voldoende tijd en medicatie afhankelijke hoofdpijn moet overwogen zijn. ;Failed:

No therapeutic or unsatisfactory effect, intolerable side effects, contraindications to use; Must have tried agents of at least three classes of the following, of which 1 and 2 are obligatory, and 1 should come from 3-5: (recommendation of Goadsby et al. applied to Dutch national guidelines); 1 Verapamil

2 Lithium

3 Methysergide

4 Topiramate

5 Gabapentin

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere van belang zijnde neurologische of invaliderende aandoeningen (waaronder andere vormen van TAC) die volgens de specialist kunnen interfereren met de studie

- Zwangerschap of de wens om zwanger te worden tijdens de studie
- Cardiale pacemaker of andere neuromodulerende devices
- Psychiatrische of cognitieve aandoeningen en/of gedragsproblemen die volgens de specialist kunnen interfereren met de studie
- Het nemen van CH profylactica voor andere aandoeningen dan CH die volgens de specialist kunnen interfereren met de studie
- Serieuze medicatie gewenning of misbruik van aanvals hoofdpijn medicatie (gebruik op 10 of meer dagen per maand) voor andere hoofdpijn dan CH
- Niet bekwaam zijn om het (elektronisch) dagboek in te vullen op een redelijke en accurate wijze
- Structurele intracraniele of cervicale vasculaire laesies die mogelijk CH veroorzaken
- Eerdere destructieve chirurgie aan de C2 of C3 wortel (vertebrae) of n trigeminus
- Participatie in andere klinische studies (van een nieuw medicijn of device, nieuwe indicatie van een geregistreerd medicijn of device, of extra testen naast de standaard klinische praktijk) gedurende de studie of binnen 4 weken voor de start van de studie
- Behoeven van anticoagulatie therapie of antithrombotische of aggregatie inhibitie therapie voor een concomiterende aandoening dat niet gestopt kan worden peri-operatief. Het lokale peri-operatieve protocol van elk individueel participerend centrum zal gevolgd worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-10-2010
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	unilaterale quad plus geconnecteerd aan versitrel/ prime advanced batterij
Registratie:	Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
ClinicalTrials.gov	NCT01151631
CCMO	NL30794.058.10