



BUDGET IMPACT ANALYSE

Neuro-HIFU ter behandeling van essentiële tremor

Budget impact analyse Neuro-HIFU ter behandeling van essentiële tremor

Bachelor thesis

Ter verkrijging van de graad van Bachelor of Science aan de Universiteit van
Twente van de studie Gezondheidswetenschappen,
In het openbaar te verdedigen in het Techmed center van de Universiteit
op woensdag 7 juli 2021, te 14.30 uur

door

Corine Nuijsink

geboren te Rijssen

Auteur: Corine Nuijsink

Organisatie: Isala ziekenhuis te Zwolle

Afdeling: Radiologie research

Begeleiding commissie: Dr. X.G.L.V. Pouwels (Universiteit Twente *Health Technology & Services Research (HTSR)*)

Dr. Ir. H. Koffijberg (Universiteit Twente; *Technology & Services Research (HTSR)*)

Dr. I.M. Nijholt (*Isala Zwolle; Senior wetenschapper & Epidemioloog, afdeling radiologie*)

Dr. M.F. Boomsma (*Isala Zwolle; radioloog*)

C. Giretti (Insightec Tirat Carmel, Israel; *Reimbursement Director*)

P. Medina (Insightec Tirat Carmel, Israel; *Director*)

Voorwoord

Voor u ligt de scriptie 'Budget impact analyse van de Neuro-HIFU behandeling van essentiële tremor'. Het onderzoek van deze scriptie is uitgevoerd bij het Isala ziekenhuis te Zwolle. In de scriptie staat beschreven wat het verwachte verschil in uitgaven is voor Isala, indien zij de Neuro-HIFU in hun ziekenhuis te introduceren. Deze bachelor scriptie is geschreven in het kader van de afronding van mijn studie Gezondheidswetenschappen aan de Universiteit Twente en in opdracht van stagebedrijf Isala te Zwolle. Van februari 2021 tot juli 2021 ben ik bezig geweest met de uitvoering van dit onderzoek en het schrijven van deze scriptie.

Deze budget impact analyse heb ik uitgevoerd in opdracht van Isala, afdeling research radiologie. Ik ben tot nieuwe inzichten gekomen en heb mijn werk met plezier uitgevoerd. Ik hoop dat Isala mijn berekende budget impact van harte in ontvangst zal nemen en dat deze voor de nabije toekomst ondersteuning zal bieden in het financiële overzicht van Isala.

Graag wil ik mijn begeleiders Xavier Pouwels en Erik Koffijberg van de Universiteit Twente hartelijk bedanken. Zij hebben mij goed ondersteund en mij van nuttige feedback voorzien tijdens het uitvoeren van dit onderzoek. Ook ben ik erg dankbaar voor de begeleiding van Ingrid Nijholt en Martijn Boomsma vanuit Isala. Zij hebben mij veel inzichten gegeven in de praktijk van de research radiologie en mij goed ondersteund bij het schrijven van mijn scriptie. Ik heb van hen veel geleerd over de implementatie van een nieuwe behandelmethode in een ziekenhuis. Met vragen kon ik altijd bij hen terecht. Tot slot wil ik Christina Giretti en Peter Medina van de firma Insightec bedanken voor hun geleverde input tijdens dit onderzoek. Zonder hun geleverde input had ik dit onderzoek niet kunnen uitvoeren.

Ik wens u veel leesplezier!

Corine Nuijsink

Zwolle, juli 2021

Samenvatting

Introductie: Essentiële tremor (ET) is de meest voorkomende bewegingsstoornis, waarbij patiënten last hebben van onvrijwillige, ritmische en sinusoidale afwisselende bewegingen. ET treedt, voornamelijk op bij personen ouder dan 60 jaar. Een patiënt met tremor symptomen meldt zich normaliter als eerste bij de huisarts. Deze kan Propranolol voorschrijven om de symptomen te verminderen. Wanneer dit onvoldoende effect oplevert, wordt de patiënt doorverwezen naar de neuroloog. Deze kan naast Propranolol ook Primidon, topiramaat, alprazolam of gabapentine voorschrijven. Echter reageert ongeveer 50% van de patiënten niet op deze medicamenten, zij worden medicatie refractair genoemd. Binnen Isala is er geen chirurgische ingreep mogelijk voor deze patiënten, wel kan een medicatie refractaire ET-patiënt doorverwezen worden, naar een Deep Brain Stimulation (DBS) of Gamma Knife (GK) centrum. Gezien de invasiviteit van deze behandelingen zijn er jaarlijks weinig patiënten die één van deze behandelingen ondergaat. Neuro-HIFU daarentegen, is een relatief nieuwe, innovatieve incisie loze techniek. Het niet invasieve karakter van de behandeling zorgt ervoor dat de meeste patiënten, direct na de ingreep een vermindering van symptomen en een verbetering van kwaliteit van leven ervaren.

Methode: In deze budget impact analyse (BIA) is de verwachte verandering in uitgaven bij de implementatie van de Neuro-HIFU behandeling ten opzichte van de huidige uitgaven aan de referentiebehandeling, op ziekenhuisniveau in kaart gebracht. De referentiebehandeling, is 'geen actieve behandeling'. Dit is (momenteel) de enige behandeling die in Isala aan medicatie refractaire ET-patiënten geboden wordt. In het interventie scenario wordt 'geen actieve behandeling' gedeeltelijk door Neuro-HIFU vervangen. Er is gekozen voor een tijdshorizon van vijf jaar. In de scenario analyse is ervoor gekozen om een range te nemen, waarin gewerkt is met een minimaal en maximaal te verwachte vervanging van 'geen actieve behandeling' door Neuro-HIFU. Een maximale vervanging door Neuro-HIFU leidt tot een optimistisch scenario, waarin in het eerste jaar van de tijdshorizon 75% van de patiënten zullen kiezen voor Neuro-HIFU. In een pessimistisch scenario is er sprake van een minimale vervanging van 'geen actieve behandeling' door Neuro-HIFU, waarin in het eerste jaar van de tijdshorizon 25% van de patiënten voor een Neuro-HIFU behandeling zal kiezen. Naar verwachting neemt het aantal Neuro-HIFU behandelingen gedurende de tijdshorizon toe, vanwege de toename in populariteit. Ook zijn vanaf het tweede jaar van de tijdshorizon, heroperaties nodig. In het vijfde jaar van de tijdshorizon, kiest in een optimistisch scenario 83% en in een pessimistisch scenario 33% voor Neuro-HIFU. De overige patiënten, uit beide scenario's, continueren met 'geen actieve behandeling', of kiezen voor DBS of GK. In 2019 was de incidentie van ET in Isala 117 patiënten. De verwachting is dat 2019 een representatief jaar is voor de reguliere zorgsituatie in Isala.

Resultaten: Ieder jaar komen 50 patiënten binnen Isala in aanmerking voor een chirurgische ingreep. Echter kiest maar een klein gedeelte voor één van deze behandelmogelijkheden. Omdat Neuro-HIFU niet invasief is, is de verwachting dat relatief meer patiënten voor deze behandeling zullen kiezen. In het eerste jaar van de tijdshorizon zullen tussen de 13 en 38 Neuro-HIFU behandelingen volgen. Dit aantal is in het vijfde jaar van de tijdshorizon gestegen tussen de 18 en 42 patiënten. De interventiekosten liggen in het eerste jaar van de tijdshorizon tussen de € 599.914,- en de € 758.227,- en stijgt in het vijfde jaar van de tijdshorizon, naar een bedrag tussen de € 625.327,- en de € 783.557,-. De jaarlijkse kosten van de referentiebehandeling bedragen €40.165,-.

Conclusie: Door de introductie van de Neuro-HIFU behandeling voor medicatie refractaire ET-patiënten in Isala, zullen de uitgaven de komende jaren stijgen. De gemiddelde budget impact over een tijdshorizon van 5 jaar, ligt tussen de € 572.447,- en de € 730.727,-.

Summary

Introduction: Essential tremor (ET) is the most common movement disorder, in which patients experience involuntary, rhythmic and sinusoidal alternating movements. ET occurs mainly in people over 60 years of age. A patient with tremor symptoms is usually the first to report to the general practitioner. They may prescribe Propranolol to reduce the symptoms. If this does not provide enough effect, the patient is referred to a neurologist. In addition to propranolol, he may also prescribe Primidone, topiramate, alprazolam or gabapentin. However, about 50% of patients do not respond to these drugs, they are called medication refractory. Within Isala, no surgical intervention is possible for these patients, but a medication refractory ET patient can be referred to a Deep Brain Stimulation- (DBS) or Gamma Knife (GK) center. Given the invasiveness of these treatments, few patients undergo one of these treatments each year. Neuro-HIFU, on the other hand, is a relatively new, innovative incisionless technique. The non-invasive nature of the treatment ensures that most patients experience a reduction in symptoms and an improvement in quality of life immediately after the procedure.

Method: In this budget impact analysis (BIA) the expected change in expenditure in the implementation of the Neuro-HIFU treatment compared to the current expenditure on the reference treatment is calculated at hospital level. The reference treatment is 'no active treatment'. This is (currently) the only treatment offered in Isala to medication refractory ET patients. In the intervention scenario, 'no active treatment' is partially replaced by Neuro-HIFU. A time horizon of five years has been chosen. In the scenario analysis, it was decided to use a range in which a minimum and maximum expected replacement of 'no active treatment' by Neuro-HIFU was used. Maximum replacement with Neuro-HIFU leads to an optimistic scenario, in which 75% of patients will opt for Neuro-HIFU in the first year of the time horizon. In a pessimistic scenario, there is a minimal replacement of 'no active treatment' with Neuro-HIFU, in which 25% of patients will opt for Neuro-HIFU treatment in the first year of the time horizon. The number of Neuro-HIFU treatments is expected to increase over the time horizon, due to the increase in popularity. Also, from the second year of the time horizon, reoperations are necessary. In the fifth year of the time horizon, 83% opt for Neuro-HIFU in an optimistic scenario and 33% in a pessimistic scenario. The remaining patients, from both scenarios, continue with 'no active treatment', or opt for DBS or GK. In 2019, the incidence of ET in Isala was 117 patients. The year 2019 is expected to be a representative year for the regular care situation in Isala.

Results: Every year 50 patients within Isala are eligible for a surgical procedure. However, only a small proportion opt for one of these treatment options. Because Neuro-HIFU is not invasive, it is expected that relatively more patients will opt for this treatment. In the first year of the time horizon, between 13 and 38 Neuro-HIFU treatments will follow. This number has increased between 18 and 42 patients in the fifth year of the time horizon. The intervention costs in the first year of the time horizon lie between € 599,914.- and € 758,227.- and increase in the fifth year of the time horizon, to an amount between € 625,327.11 and € 783,557.-. The annual costs of the reference treatment are €40,165.-.

Conclusion: Due to the introduction of the Neuro-HIFU treatment for medication refractory ET patients in Isala, expenditure will increase in the coming years. The average budget impact over a time horizon of 5 years is between € 572,447.- and € 730,727.-.

Inhoudsopgave

Voorwoord	3
Samenvatting	4
Summary	5
Figuren lijst	8
Tabellen lijst	8
Ten geleide	10
1 Introductie	11
2 Technologie	12
2.1 Werkingsmechanisme	12
2.2 Technische specificaties	12
2.3 Opstelling	13
2.4 Effectiviteit Neuro-HIFU	14
3 Theoretisch kader	16
3.1 Epidemiologie	16
3.2 Pathofysiologie	17
3.3 Progressie	18
3.4 Patiënt perspectief	18
3.5 Maatschappelijk perspectief	18
3.6 Diagnostiek	19
3.7 Huidige behandeling	20
3.7.1 Expectatief beleid	20
3.7.2 Farmacotherapeutische behandeling	20
3.7.3 Chirurgische ingreep	21
3.7.4 Flowchart huidige behandeling	23
3.7.5 Flowchart Neuro-HIFU	24
4. Studie design en methode	25
4.1 Budget Impact Analyse	25
4.2 Patiëntenpopulatie	25
4.3 Referentie- en interventiebehandeling	26
4.4 Tijdshorizon	26
4.5 Perspectief	26
4.6 Analytisch raamwerk	26
4.7 Databronnen	26
4.8 Data verzameling	27
4.9 Analyse	27
4.10 Sensitiviteit analyse	29

5.1	Huidige behandeling mix.....	30
5.2	Aantal DBC-tremor in periode 2016-2019	30
5.3	Doelpopulatie voor Neuro-HIFU behandeling in Isala	30
5.3.1.	Aantal Neuro-HIFU behandelingen per jaar.....	31
5.4	Kostprijsberekening Neuro-HIFU	32
5.4.1	Complicaties na Neuro-HIFU -behandeling.....	33
5.5	Kostprijsberekening 'geen actieve behandeling'.....	35
5.6	Kostprijsberekening interventiescenario	36
5.8	Capaciteit	39
6	Discussie	40
7	Conclusie	42
8	Bibliografie	43
	Appendix	47
	A Patiënten kenmerken.....	47
	B Grafische weergave kostprijsberekening	48
	C Grafische weergave scenario analyse	49
	D Kosten gemaakt op maatschappelijk niveau	51

Figuren lijst

Figuur 1 Doelregio	12
Figuur 2 Niet-invasieve opstelling van HIFU-transducer	13
Figuur 3 Schematische weergave van Neuro-HIFU	13
Figuur 4 De verandering in tremorscore na behandeling met Neuro-HIFU	15
Figuur 5 Isala prevalentie patiënten gestratificeerd naar leeftijd	16
Figuur 6 Anatomische structuren die verband houden met essentiële tremor	17
Figuur 7 Flowchart huidige behandeling van ET in Isala	23
Figuur 8 Flowchart behandeltraject	24
Figuur 9 Analytisch raamwerk	26
Figuur 10 Jaarlijkse behandelpopulatie	31
Figuur 11 Exponentiele afname van de procedure	48
Figuur 12 Jaarlijkse kosten van Neuro-HIFU	48
Figuur 13 Budget impact in een optimistisch scenario	49
Figuur 14 Budget impact in een pessimistisch scenario	50

Tabellen lijst

Tabel 1 Clinical rate for scaling tremor	14
Tabel 2 Verdeling van proefpersonen posturale tremor	14
Tabel 3 Verdeling van proefpersonen actie tremor	14
Tabel 4 Prevalentie en incidentie	16
Tabel 5 Indeling van tremor	17
Tabel 6 Vergrijzing	18
Tabel 7 Richtlijnen voor het stellen van een diagnose van essentiële tremor	19
Tabel 8 Doseerschema eerste en tweede keus medicatie	21
Tabel 9 Voor- en nadelen van Deep Brain Stimulation, Gamma Knife en Conventionele thalamotomie	22
Tabel 12 Selectiecriteria voor Neuro-HIFU behandeling	25
Tabel 13 Berekening aantal jaarlijkse Neuro-HIFU behandelingen	27
Tabel 14 Behandeling mix	30
Tabel 15 Aantal patiënten dat per jaar een DBC tremor heeft gekregen	30
Tabel 16 Aantal jaarlijkse Neuro-HIFU behandelingen in een optimistisch scenario	31
Tabel 17 Aantal jaarlijkse Neuro-HIFU behandelingen in een pessimistisch scenario	31
Tabel 18 Kostprijsberekening Neuro-HIFU	32
Tabel 19 Complicaties en bijwerkingen na Neuro-HIFU behandeling	33
Tabel 20 Jaarlijkse complicatie kosten optimistisch scenario	34
Tabel 21 Jaarlijkse complicatie kosten pessimistisch scenario	34
Tabel 22 Kostprijsberekening 'geen actieve behandeling'	35
Tabel 23 Kosten 'geen actieve behandeling' bepaald optimistisch scenario	35
Tabel 24 Kosten 'geen actieve behandeling' bepaald pessimistisch scenario	35
Tabel 25 Kosten van optimistisch, interventiescenario in een tijdshorizon van 5 jaar	36
Tabel 26 Kosten van een pessimistisch, interventie scenario in een tijdshorizon van 5 jaar	36
Tabel 27 Extra kosten heroperaties in het optimistisch scenario	37
Tabel 28 Extra kosten heroperaties in het pessimistisch scenario	37
Tabel 29 Budget impact in een optimistisch scenario	38
Tabel 30 Budget impact in een pessimistisch scenario	38
Tabel 31 Capaciteit Optimistisch scenario	39
Tabel 32 Capaciteit Pessimistisch scenario	39
Tabel 33 Patiënten kenmerken ET-patiënten in Isala	47
Tabel 34 Kosten ter behandeling van depressie en angststoornis	51

Afkortingen

BIA= Budget Impact Analyse

CBS= Centraal bureau voor statistiek

CRST= Clinical rate for scaling tremor

CT= computertomografie

DBC= Diagnose Behandel Combinatie

DBS= Deep Brain Stimulation

ET= Essentiële tremor

ETZ= Elizabeth twee steden ziekenhuis

FUS= Focussed ultrasound

GK= Gamma Knife

MR-HIFU= Magnetic Resonance High Intensity Focused Ultrasound

MRI= magnetic resonance imaging

n= populatie grootte

NZA= Nederlandse Zorg Autoriteit

RCT= Randomized controlled trial

VIM= Ventralis Intermediate Nucleus (van de thalamus)

Ten geleide

Isala is geïnteresseerd in de klinische implementatie van de Magnetic Resonance image-guided High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) behandeling bij patiënten met een essentiële tremor (ET). ET is een progressief neurologische aandoening waarbij mensen onvrijwillige, ritmische en sinusoïdale afwisselende bewegingen vertonen (1).

MR-HIFU is een veelbelovende, niet-invasieve behandeling voor de patiënt vanwege incisie loze chirurgie. MR-HIFU wordt momenteel toegepast bij baarmoederfibromen, prostaatcarcinoom, pijnlijke botmetastasen, mammacarcinoom en vele andere aandoeningen (3). In Isala worden al patiënten met baarmoederfibromen en pijnlijke botmetastasen met MR-HIFU behandeld. Dit gebeurt in een onderzoeksetting, omdat de behandeling nog geen onderdeel van het verzekerde zorg pakket vormt, waardoor Isala zelf deze behandelingen moet bekostigen, of afhankelijk is van externe subsidies. Indien MR-HIFU bij neurologische aandoeningen wordt toegepast, spreken we ook wel van Neuro-HIFU. Daarnaast draagt de implementatie van Neuro-HIFU bij aan de ambitie van het opzetten van een MR-HIFU centrum en opent het de weg naar de toepassing van Neuro-HIFU bij andere neurologische aandoeningen.

Neuro-HIFU wordt nog nergens in Nederland toegepast, wel in Australië, Canada, Israël, het Verenigd koninkrijk, Japan, Korea, Rusland, Taiwan en in de Verenigde Staten en binnen Europa in Italië, Duitsland en Zwitserland voor het behandelen van ET (2).

Het uitgangspunt van de Neuro-HIFU is om medicatie refractaire ET-patiënten een geschikte behandeling te bieden. Medicatie refractaire patiënten hebben geen baat bij medicatie of ervaren contra-indicaties. Over het algemeen scoren deze patiënten op psychosociaal domein erg laag. Patiënten kunnen schaamte ervaren voor hun tremor en worden belemmerd in hun dagelijkse bezigheden (2). Uit onderzoek van Trimbos is gebleken dat 66% van de personen hiervoor psychotherapeutische hulp zoekt (46). Uit onderzoek, waarin de score op psychosociaal domein voor en na Neuro-HIFU behandeling is gemeten, bleek dat na de behandeling de score op psychosociaal domein met 70% is toegenomen (3).

Deze Budget Impact Analyse (BIA) zal bij moeten gaan dragen aan informatie die nodig is om uiteindelijk een aanvraag in te kunnen dienen bij het Zorginstituut om Neuro-HIFU voor ET onderdeel te laten uitmaken van het verzekerde zorgpakket. Om in aanmerking te komen voor opname in het verzekerde zorgpakket zal aangetoond moeten worden dat de Neuro-HIFU behandeling voor ET voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Wanneer er nog onvoldoende bewijs is voor de (kosten) effectiviteit van deze behandeling, zal dit met onderzoek waarin de Neuro-HIFU wordt vergeleken met de referentiebehandeling, aangetoond moeten worden. Dit onderzoek zou bij voorkeur een randomized controlled trial (RCT) moeten zijn waarin de patiënten op basis van toeval aan de interventie of standaardbehandeling worden toegewezen. Om deze studie te kunnen opzetten is eerst meer informatie nodig over wat de standaardbehandeling momenteel is, wat de kosten van de interventie- en de bestaande behandelingen zijn en hoe de introductie van de Neuro-HIFU het ziekenhuisbudget zou gaan veranderen. Daarnaast is het voor het Zorginstituut interessant dat er op maatschappelijk niveau veel kosten worden gemaakt, echter vallen deze kosten niet onder de rekening van het ziekenhuisbudget, en worden hierom niet in deze BIA meegenomen.

1 Introductie

Essentiële tremor (ET) is een progressief neurologische aandoening (1,4). Patiënten melden zich normaliter als eerste bij de huisarts (eerste lijn) met hun tremorklachten. Als de huisarts niet voldoende kan betekenen voor de patiënten, wordt de patiënt doorverwezen naar de neuroloog (tweede lijn). Wanneer een patiënt minimaal matige trillingen heeft, wordt in 99% van de gevallen gestart met een medicamenteuze behandeling(4). Echter reageert 50% van de patiënten niet op de medicatie (5). Als een patiënt op minstens 2 medicamenten niet reageert, een contra-indicatie heeft of vervelende bijwerkingen ervaart, wordt diegene medicatie refractoir genoemd. Deze patiënten kunnen onder bepaalde omstandigheden nog in aanmerking komen voor een chirurgische ingreep, genaamd Deep Brain Stimulation (DBS) of gamma knife (GK) echter weigeren veel patiënten deze vanwege de complexe, invasieve procedure. In Nederland worden jaarlijks ongeveer 30 ET-patiënten behandeld met DBS(6), terwijl de jaarlijkse incidentie in Nederland 12.000 patiënten zijn die onderbehandeld zijn (7). Momenteel is er dus sprake van een onderbehandeling bij medicatie refractoire ET-patiënten. Neuro-HIFU is een niet-invasieve techniek, waar met een gefocuste ultrasone straal een laesie kan worden veroorzaakt, waardoor de tremor geëlimineerd wordt. Neuro-HIFU zou een geschikte behandelmethode kunnen zijn voor het grote aantal onderbehandeld ET-patiënten. Een systematische review, waarin DBS en Neuro-HIFU in 45 artikelen zijn vergeleken, heeft aangetoond dat na behandeling met Neuro-HIFU, de tremorsymptomen met 55,6% verminderd zijn en bij DBS is dit 60,1%(8). De kwaliteit van leven na Neuro-HIFU behandeling is gemiddeld met 61,9% toegenomen, bij DBS is dit 52,5%(8). Een ander voordeel van Neuro-HIFU ten opzichte van DBS, is dat het niet invasief is en daardoor leidt tot een sneller herstel na de procedure. Isala is geïnteresseerd in de introductie van de Neuro-HIFU. Om zicht te krijgen op de financiële consequenties van deze introductie, is deze budget impact analyse (BIA) geschreven.

In deze BIA zal het verschil in kosten tussen het interventie- en het referentiescenario voor Isala berekend worden. Hiermee zal berekend worden wat de budget impact bedraagt tussen het interventiescenario waarin Neuro-HIFU, 'geen actieve behandeling' gedeeltelijk vervangt en het referentiescenario, namelijk 'geen actieve behandeling'. Het referentiescenario is momenteel standaardzorg in Isala.

Het doel van deze BIA is, om bewijs te leveren om de Neuro-HIFU op te laten nemen in het pakket 'verzekerde zorg' van het Zorginstituut. Hiervoor moet het voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk.

De onderzoeksvraag van deze BIA luidt als volgt: Wat is de impact op het ziekenhuisbudget wanneer de standaardbehandeling voor ET 'geen actieve behandeling' (referentiescenario) deels wordt vervangen door de interventie Neuro-HIFU (interventiescenario)?

2 Technologie

2.1 Werkingsmechanisme

Neuro-HIFU (9) is een niet-invasieve techniek die gebruik maakt van thermische ablatie om ET te behandelen. Deze techniek maakt geen gebruik van ioniserende straling en er hoeft geen hardware geïmplant te worden in de hersenen. Dit resulteert in een techniek met een gunstig veiligheidsprofiel en korte hersteltijd voor de patiënt. De behandeling kan in een enkele sessie uitgevoerd worden met alleen verdoving tegen de stralingshitte, waardoor de opname duur wordt geminimaliseerd. Omdat Neuro-HIFU in een poliklinische setting uitgevoerd kan worden en specifiek intramuraal zorg niet nodig is, is de verwachting dat relatief meer patiënten in deze behandeling geïnteresseerd zullen zijn dan in DBS of GK. ET is bijna altijd bilateraal, momenteel kan ET met Neuro-HIFU alleen unilateraal behandeld worden. De tremor vermindering is dan ook eenzijdig, contralateraal aan de kant van de laesie. Momenteel worden onderzoeken gedaan naar bilaterale behandeling met Neuro-HIFU (10).

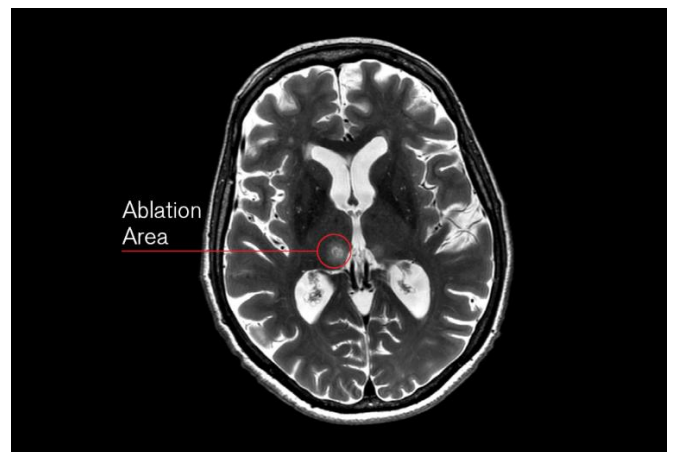
2.2 Technische specificaties

In de technologie van Neuro-HIFU zijn twee technieken gecombineerd, namelijk magnetic resonance imaging (MRI) en focused ultrasound (FUS) (11). Neuro-HIFU maakt gebruik van een niet invasieve, thermische ablatieprocedure, waarbij thermische energiebronnen coagulatieve necrose optreedt in het weefsel, door eiwitten te laten denatureren en cellen en vezels te vernietigen. De doelregio is het achterste gedeelte van de ventralis intermediate nucleus van de thalamus (VIM) (12) (figuur 1,6). Voor weefsel vernietiging moet een temperatuurdrempel overschreden worden, gerelateerd aan tijd. Coagulatieve necrose wordt bereikt bij $> 50^{\circ}\text{C} / 10\text{ s}$ of bij $56^{\circ}\text{C} / 1\text{ s}$. In de praktijk blijkt dat volledige weefselnecrose bereikt wordt door enkele seconden temperaturen tussen de $65\text{--}85^{\circ}\text{C}$ te hanteren (11).

MRI

De MRI wordt ingezet als geleidingssysteem met een live thermische kaarttechnologie, waarmee de VIM kern bij de patiënt bepaald wordt (figuur 1)(11). Tijdens de behandeling wordt continu op de doelregio gefocust en er wordt continue thermische feedback met terugkoppeling gegeven, over vermindering van tremor en bijwerkingen aan de behandelend arts. Zo kan de arts indien nodig de locatie- en temperatuur van de sonicaties aanpassen (4).

Zodra de focus op de VIM is gevestigd, wordt de energie geleidelijk verhoogd om een temperatuurstijging te verkrijgen die voldoende is voor thermische ablatie van het weefsel.



Figuur 1 Doelregio is de VIM regio in de thalamus hier wordt het weefsel geablateerd

Transducer

De thermische energie wordt op de doelregio gefocust met behulp van een extracorporale transducer. Hiermee wordt voorkomen dat de omliggende weefsels beschadigd raken (4). De elementen van een geavanceerde transducer (figuur 2) zorgen voor een goede controle van het akoestische veld, waardoor gefocust kan worden op verschillende locaties en om het volume van het brandpunt per sonicatie te vergroten(11).

FUS

Focused ultrasound (FUS) is een gerichte echografie methode met hoge intensiteit, die aangeboden wordt in sonicaties(4). Sonicaties zijn stapsgewijze verhogingen in energie die naar het doelwit verzonden worden. Als de bundel het brandpunt (figuur 1,2) heeft bereikt, wordt het beoogde hersenweefsel geableerd (11) (13).

Akoestische energie

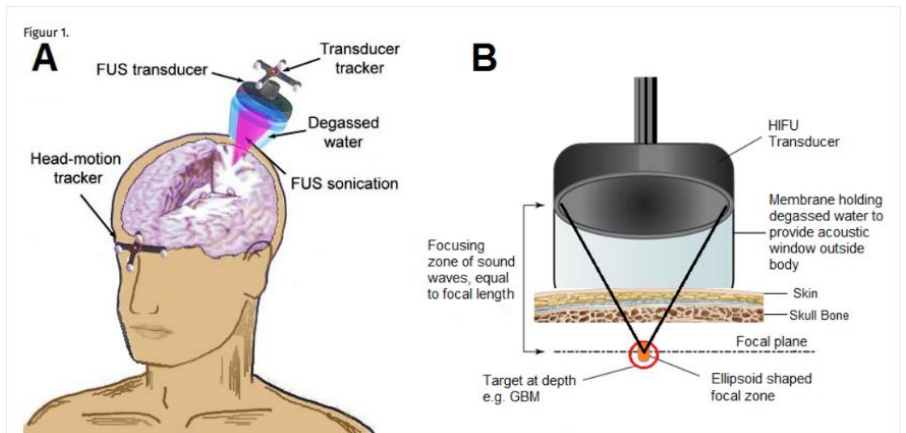
De piëzo-elektrische transducers zijn werkzaam bij frequentiewaarden tussen de 200 kHz en 4 MHz. De intensiteit in het brandpunt is $100\text{-}10.000\text{ W/cm}^2$. De piekcompressiedrukken hebben een bereik van 20 MPa tot 70 MPa (11).

2.3 Opstelling

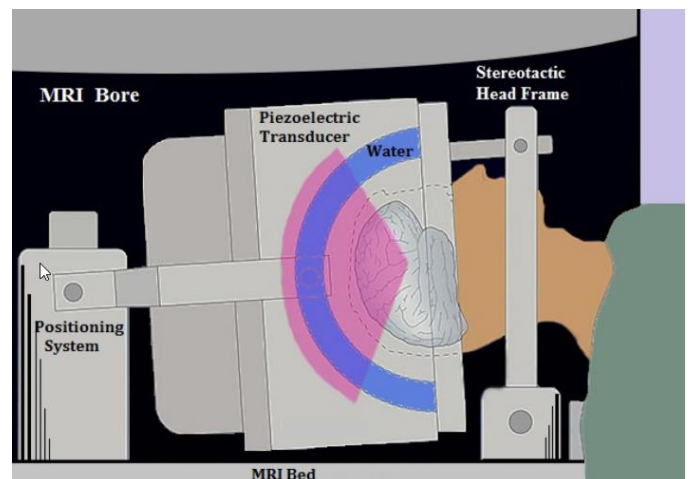
De Neuro-HIFU behandeling wordt uitgevoerd met het Exablate platform van de firma Insightec. Het Exablate® Model 4000 Type 1.0-systeem (Exablate® Neuro) omvat een hemisferische, 650 kHz, 1024-elementen phased-array-transducer (apparatuur om het water te koelen en te ontgassen, dat wordt gebruikt als interface tussen de transducer en het hoofd van de patiënt) (14).

De 3 hoofdelementen zijn: (figuur 3)

1. Patiënten tafel met de FUS-transducer met positioneringssysteem
2. Console of werkstation waarmee de gebruiker het systeem kan bedienen via de klinische toepassing software
3. Ondersteunende apparatuur; front-end kast (om FUS-transducer aan te sturen), apparatuur kast (computer en data-acquisitie-elektronica), watersysteem kast



Figuur 2 A: Niet-invasieve opstelling van HIFU-transducer met transducer-tracker, head motion-tracker en water ontgasser. B: HIFU-transducer convergeert niet-invasieve transcraniële ultrasone energie in de ellipsoïde focale zone om weefsellaesies op diepte te produceren(47)



Figuur 3 Schematische weergave van Neuro-HIFU (14)

2.4 Effectiviteit Neuro-HIFU

Een Neuro-HIFU behandeling geeft een tremorvermindering van 55,6% en een toename van kwaliteit van leven van 61,9% (8). Ook is een prospectieve studie onder 76 participanten gedaan naar de duurzaamheid van de Neuro-HIFU behandeling. Hierin is de effectiviteit van Neuro-HIFU, bij een follow-up van twee jaar, aangetoond. Er is gebleken dat de tremorvermindering stabiel blijft in een periode van twee jaar (15).

In de literatuur wordt gebruik gemaakt van de 'Clinical rate for Scaling Tremor (CRST)' om de ernst van een tremor te classificeren (15). De tremor score komt tot stand, door middel van een klinische beoordeling van de neuroloog, het meten van de trilling amplitude en bepalen of de trilling periodiek of continue is (tabel 1).

Tabel 1 Clinical rate for scaling tremor (16)

Gradering	Klinische beoordeling	Trilling amplitude	Periodiek of continue
0	Geen tremor		
1	Licht	Niet waarneembaar	Periodiek
2	Matig	<2 cm	Periodiek
3	Gemiddeld	2-4 cm	Continue
4	Ernstig	>4 cm	Continue

Uit de prospectieve studie is gebleken dat er een transitie zichtbaar is van 'CRST-klasse 3 en 4' naar 'CRST-klasse 0 en 1' (15). Er is zowel een transitie zichtbaar bij patiënten met een posturale tremor (tabel 2) als bij patiënten met een actie tremor (tabel 3). Echter zijn niet-respondenten in de studie uitgesloten, dit geeft mogelijk een vertekening en overschatting van het voordeel bij de patiënten die de follow-up wel hebben afgerond (15).

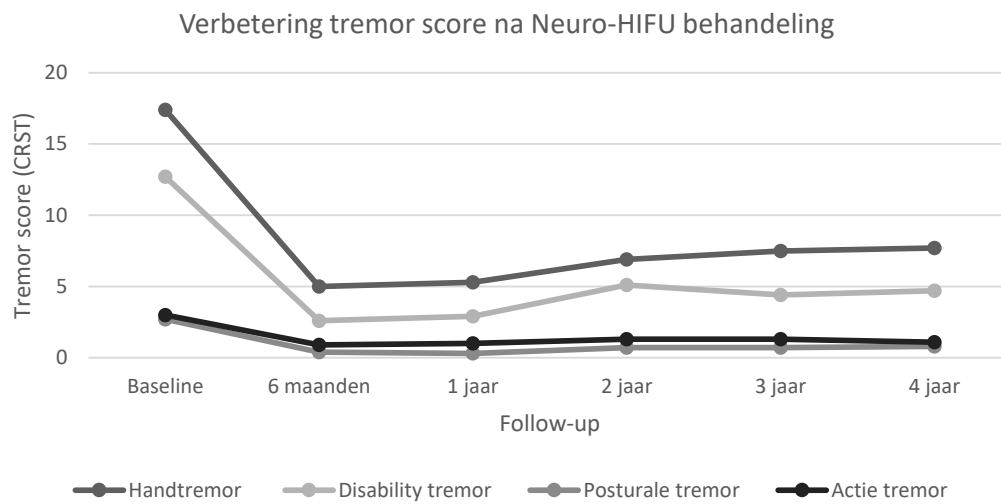
Tabel 2 Verdeling van proefpersonen na behandeling met Neuro-HIFU voor een posturale tremor, ingedeeld in CRST klassen gedurende een follow-up van 24 maanden (15)

Posturale tremor	CRST-klasse 0	CRST-klasse 1	CRST-klasse 2	CRST-klasse 3	CRST-klasse 4
Baseline (n=76)	0	7	17	24	28
6 maanden (n=75)	35	25	10	4	1
12 maanden (n=70)	33	21	12	2	2
24 maanden (n=67)	38	25	9	2	3

Tabel 3 Verdeling van proefpersonen na behandeling met Neuro-HIFU voor een actie tremor, ingedeeld in CRST klassen gedurende een follow-up van 24 maanden (15)

Actie tremor	CRST-klasse 0	CRST-klasse 1	CRST-klasse 2	CRST-klasse 3	CRST-klasse 4
Baseline (n=76)	0	2	19	40	15
6 maanden (n=75)	16	34	18	7	0
12 maanden (n=70)	10	32	19	9	0
24 maanden (n=67)	20	30	18	9	0

In een ander, longitudinaal onderzoek, zijn twaalf proefpersonen met ernstige ET gedurende een follow-up van 4 jaar gevolgd (17). In deze studie zijn vier type tremors te onderscheiden, namelijk hand-, handicap-, posturale- en een actie tremor. Per type tremor is de gemiddelde tremor score van de groep weergegeven. Elke tremorscore wordt na behandeling met Neuro-HIFU aanzienlijk verlaagd, echter neemt bij iedere type tremor de score, tussen 6 maanden en 4 jaar follow-up, enigszins toe (figuur 4). Gezien het relatief lage aantal proefpersonen, in deze vierjarige follow-up studie, is het niet betrouwbaar hier conclusies aan te verbinden, wel geeft het een indicatie over de lange termijneffecten.



Figuur 4 De verandering in tremorscore na behandeling met Neuro-HIFU per tremortype, van baseline tot een follow-up van 4 jaar (17) bij verschillende tremortypes. Het aantal patiënten met een handtremor is 95%, ook heeft 34-53% van de patiënten een tremor aan het hoofd, stem of benen (17)

3 Theoretisch kader

3.1 Epidemiologie

Prevalentie en incidentie

ET is de meest voorkomende bewegingsstoornis (18–20). De prevalentie van ET is 20 keer hoger dan bij de ziekte van Parkinson. De exacte prevalentie van ET is lastig vast te stellen, uit onderzoek blijkt namelijk dat slechts 23% van de ET-patiënten zich meldt bij een medisch hulpverlener(7). De prevalentiepercentages (tabel 4) zijn afkomstig uit onderzoek van Louis et al (19) en van Sur H et al (21). De incidentiepercentages (tabel 4) zijn gebaseerd op de Rochester study US (22) en de Nedices study Spain(7). De prevalentie van ET is afhankelijk van leeftijd, etniciteit en geslacht.

Tabel 4 Prevalentie en incidentie van ET gestratificeerd naar leeftijd categorie (7)(19)(18-22)

Leeftijd categorie	Prevalentie percentage	Incidentie percentage
0-19	0,0%	0,00%
20-39	0,8%	0,01%
40-49	1,6%	0,01%
50-59	2,9%	0,03%
≥60	4,8%	0,62%
Gemiddeld	2,0%	0,1%

Leeftijd

De prevalentie en incidentie van ET nemen exponentieel toe naarmate de leeftijd vordert (tabel 4) (18). Uit onderzoek blijkt dat bij patiënten die op hogere leeftijd (>60 jaar) ET ontwikkelen, dit vaak gerelateerd kan zijn aan andere neurologische aandoeningen, zoals ziekte van Parkinson, dementie en/of milde cognitieve stoornissen. Ook is er een grote kans op een snelle ziekteprogressie. Wanneer ET op jongere leeftijd is ontstaan, mediaan 40 jaar (19), is dit waarschijnlijk een gevolg van een familiäre vorm, die minder progressief is (18).

Van de totale ET-patiëntengroep binnen Isala is de gemiddelde leeftijd 59 jaar, de minimumleeftijd is 14 jaar en de maximumleeftijd is 89 jaar (figuur 5).

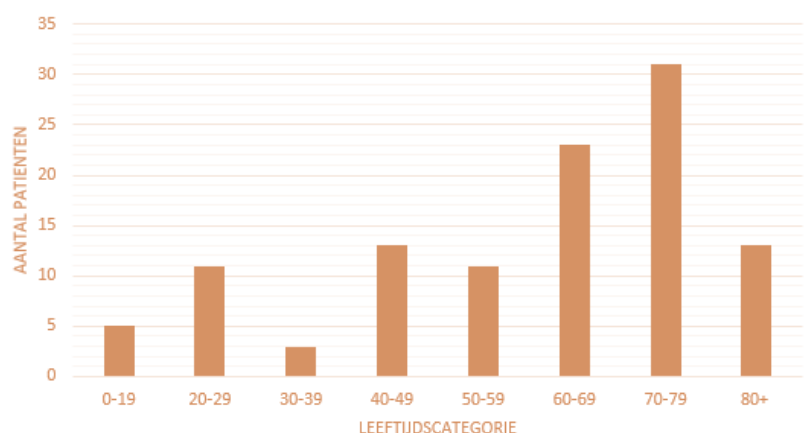
Geslacht

ET komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. De verhouding tussen mannen en vrouwen is 1,08:1(19). Een oorzaak voor deze geslachtsvoorkeur is nog niet bepaald (19).

Etniciteit

ET komt minder vaak voor bij blanke mensen, dan bij mensen met een andere etniciteit (20). Dit is te verklaren door gevoeligheidsgenotypen en verschil in blootstelling aan omgevingsfactoren die het risico op ET verhogen(23).

Prevalentie gestratificeerd naar leeftijd



Figuur 5 Isala prevalentie patiënten gestratificeerd naar leeftijd

3.2 Pathofysiologie

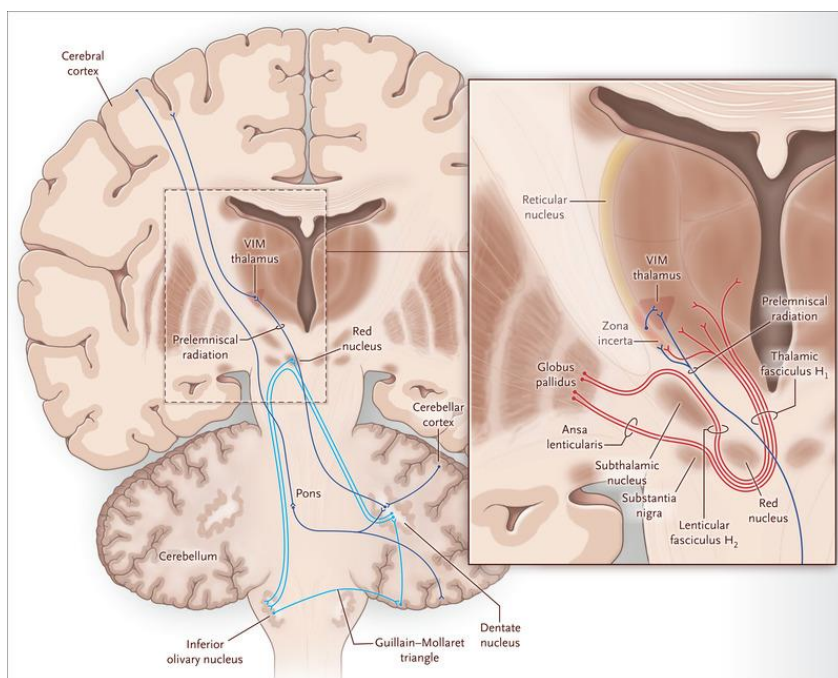
ET is een heterogene aandoening(23). Dankzij de heterogeniteit kan de aandoening zich uiten in een posturele of kinetische tremor en de hevigheid in Hertz varieert tussen de 4 en 12 per patiënt (tabel 5). ET heeft overeenkomsten met andere bewegingsstoornissen (tabel 5).

Bij de meeste ET-patiënten is er sprake van een bilaterale tremor, hoofdzakelijk symmetrisch, wat zich voordoet in de bovenste ledematen (22). Er wordt onderscheid gemaakt tussen een rust- en een actie tremor. Een rusttremor doet zich voor in een lichaamsdeel dat niet vrijwillig wordt geactiveerd en volledig wordt ondersteund tegen de zwaartekracht in. De frequentie van een rusttremor ligt tussen de 4 en 6 Hz. Een actie tremor wordt veroorzaakt door vrijwillige samentrekking van spieren en omvat posturale, isometrische en kinetische tremor(24). ET treedt op wanneer de persoon in actie is.

Tabel 5 Indeling van tremor op basis van moment van optreden en frequentie(25) (<4 Hz= laag; 4-7 Hz= gemiddeld; >7 Hz= hoog).

	Moment van optreden			Frequentie (Hz)			
	Rust	Actie	Combinatie van rust en actie	2-4	4-6	6-7	7-12
		Postureel	Kinetisch	Isometrisch			
Parkinson	x				x	x	
Parkinsonisme					x		
Fysiologisch		x		x			
Versterkt fysiologisch		x			x	x	x
Essentiële tremor		x	x		x	x	x

De pathofysiologie van ET focust zich op de cerebrale mechanismen. Bij ET-patiënten zijn oscillerende activiteiten in het cortico-olivo-cerebello-thalamische circuit waar te nemen (figuur 6)(26). Dit resulteert in onvrijwillige, ritmische en sinusoidale afwisselende bewegingen van één of meerdere lichaamsdelen (23). Bij ET-patiënten zijn afwijkingen gevonden in de hersenstam (24), ook is er bij 25% van de patiënten cel verlies in de locus coeruleus, waarbij gepigmenteerde neuronen verloren zijn gegaan(27). Bij 75% van de patiënten is er sprake van verlies van Purkinje cellen in het cerebellum (23) (24). Daarnaast is er sprake van een axonale zwelling en meer gliose(27).



Figuur 6 Anatomische structuren die verband houden met essentiële tremor. Er zijn twee circuits die betrokken zijn bij het genereren van tremor: de cortico-ponto-cerebello-thalamo-corticale lus (in donkerblauw) en de Guillain-Mollaret-driehoek, getande kern naar inferieure olivariumkern naar kern getand (via de cerebellaire cortex) (in lichtblauw). Sommige getande vezels vormen synapsen in de rode kern en andere gaan eromheen. De twee circuits werken samen in het cerebellum(26).

Genetische mutatie

Familiaire ET wordt veroorzaakt door een autosomaal-dominant overervingspatroon. Indien een ouder een (voor alsnog onbekend)

defect gen heeft, heeft een kind 50% kans heeft om ET te ontwikkelen. Ongeveer 40% van de ET-patiënten heeft een positieve familieanamnese (28).

Omgevingsfactoren

Andere etiologische factoren zijn de blootstelling aan lood of bepaalde alkaloiden (28)(29). In omgevingsonderzoeken is een verband gevonden tussen ET en beta-carboline-alkaloiden (vb. Harmaline) (23). Deze alkaloiden worden aangetroffen in het cerebellum.

3.3 Progressie

ET is een progressieve, niet-reversibele aandoening. Naarmate de ziekte vordert wordt de patiënt steeds verder beperkt, vanwege de verhoogde trilling amplitude (30). Ongeveer 25% van de ET-patiënten die onder medische zorg staan, veranderen van baan of gaan met vervroegd pensioen, vanwege de handicap als gevolg van de tremor (31).

3.4 Patiënt perspectief

ET is niet levensduur verkortend en geeft geen oorzaak voor andere neurologische aandoeningen. Wel ervaren patiënten naast de symptomen gerelateerd aan ET veel beperkingen in hun dagelijkse bezigheden. Op fysiek domein kan de patiënt in het geval van een ernstige tremor afhankelijk worden van een mantelzorger met eten, drinken, aankleden enzovoort. Ook kunnen ET-patiënten schaamte ervaren over hun tremor. Door deze fysieke beperking wordt ook het mentale domein van een ET-patiënt aangetast (32).

Sommige patiënten geven aan de tremorklachten met alcohol onder controle te houden. Dit vergroot het risico op alcoholverslaving, -misbruik en de daarmee samenhangende gezondheidsproblemen (32).

3.5 Maatschappelijk perspectief

Medicatie die aan ET-patiënten wordt voorgeschreven is symptoom verminderend, maar werkt niet genezend (33). Dit zorgt voor een levenslange behandeling, met oplopende kosten van medicatie en tijd bij de neuroloog/ huisarts.

Volgens het CBS (34) zal het aantal 65-plussers in 2040 het hoogst zijn, als gevolg van vergrijzing (tabel 6). In 2040 is 26% van de bevolking 65-plus en 11% 80-plus. De verwachting is dat de Nederlandse populatie in 2060 uit 18,5 miljoen inwoners bestaat. Hiervan zijn er 4,8 miljoen 65-plus, dit zijn er 1,5 miljoen meer dan in 2019. Ook zijn er 2 miljoen 80-plussers, dit zijn er 1,2 miljoen meer dan in 2019. Omdat ET een ouderdomsaandoening is, is de verwachting dat de incidentie en prevalentie van ET in de komende decennia zal toenemen.

Tabel 6 Vergrijzing, de toename van de 65-plussers in 2040 t.o.v. 2019 (34)

Leeftijdscategorie	2019	2040
Aantal 65-79 jarigen	3,3 miljoen	4,8 miljoen
Aantal 80+ers	0,8 miljoen	2 miljoen

3.6 Diagnostiek

De diagnose ET wordt gesteld aan de hand van een anamnese en een lichamelijk onderzoek, wanneer dit niet voldoende duidelijkheid geeft kan er aanvullend onderzoek worden gedaan (tabel 7) (1).

Een computertomografie (CT) scan wordt voornamelijk uitgevoerd om de diagnose van Parkinson te ondersteunen en een onterechte diagnose ET te voorkomen. Magnetic resonance imaging (MRI) wordt uitgevoerd als de tremor een acuut begin of stapsgewijze progressie heeft. Ook is een MRI in staat om structurele en inflammatoire laesies (bv. Multiple sclerose en ziekte van Wilson) uit te sluiten (35).

Tabel 7 Richtlijnen voor het stellen van een diagnose van essentiële tremor, a.d.h.v. anamnese, lichamelijk onderzoek, aanvullend onderzoek en evaluatie en differentiaaldiagnose(1)

Anamnese	Lichamelijk onderzoek	Aanvullend onderzoek	Evaluatie en differentiaaldiagnose
Duur en beloop klachten + Leeftijd waarop klachten begonnen	Tremor observeren in - Rust - Bewegen - Uitvoeren handelingen Opsporen van rust-, houdings- of kinetische tremor	Bij vermoeden op schildklierfunctiestoornis wordt het TSH (of bij afwijking vrij-T4) in het bloed bepaald	Diagnose stellen indien deze overeenkomen met criteria* en er geen aanwijzingen zijn voor andere oorzaken * Bij 95 % van de gevallen symmetrische onwillekeurige, ritmische bewegingen in handen/ onderarmen Bij 34-53% van de gevallen symmetrische onwillekeurige, ritmische bewegingen in het hoofd, de stem of de benen Bij 40% van de gevallen is er een positieve familieanamnese Klachten verergeren bij angst, stress, overmatig cafeïne gebruik, ouder worden Matig alcohol gebruik kan de klachten verminderen
Ernst klachten	Bij aanwijzing van Parkinson indicatie of andere neurologische aandoeningen wordt het neurologisch onderzoek uitgebreid	Tremorregistratie; het classificeren van het tremor type, waarbij de frequentie en amplitude worden bepaald	ET is bijna altijd bilateraal, mocht de tremor unilateraal zijn betwijfeld dit de diagnose ET en moet er mogelijk een andere diagnose gesteld worden.
Gevolgen voor dagelijks leven		Beeldvorming: MRI-hersenen / FP-CIT SPECT scan	Bij een fysiologische tremor verergeren onttrekkingsverschijnselen door alcohol of benzodiazepine gebruik, hyperthyreoïdie, hypoglycemie of door roken en overmatig gebruik van cafeïne
Uitlokkende factoren (Staan, zitten, lopen, emotionele spanningen, angst, vermoeidheid)			Geneesmiddel, zoals sympathicomimetica, xanthinederivaten en SSRI's kunnen een fysiologische tremor als bijwerking geven
Gebruik; medicijnen, alcohol, koffie, roken en de invloed op ET			Geneesmiddelen, als Haloperidol en metoclopramide kunnen een rusttremor als bijwerking geven
Bijkomende klachten (Stress, angst, hyperthyroïdie)			Ziektes die naast tremors voorkomen zijn Parkinson, cerebellaire aandoeningen en andere zeldzame ziektes als idiopathische dystonie
Voorkomen in familie			

3.7 Huidige behandeling

Volgens de huidige richtlijnen voor de behandeling van ET, volgt een patiënt expectatief beleid bij een tremor classificering lager dan twee. Bij een tremor classificering gelijk aan of hoger dan twee wordt een farmacotherapeutische behandeling gestart (figuur 7).

3.7.1 Expectatief beleid

Het expectatieve beleid bestaat uit een niet-medicamenteuze behandeling(1). De patiënt krijgt het advies om consumptie van cafeïne en alcohol te vermijden, indien dit een tremor uitlokt. Ook wordt de patiënt geadviseerd om situatie met spanningen te vermijden. De patiënt wordt gemonitord door de huisarts of neuroloog, maar krijgt geen medicatie voorgeschreven.

3.7.2 Farmacotherapeutische behandeling

ET-patiënten starten hun behandeling met eerste keus medicatie. Ook wordt geadviseerd om de dosering van medicatie die ET verergert, zoals bronchusverwijders of antidepressiva (SSRI's) te verlagen of te stoppen (1).

Eerste keus medicatie

De eerste keus medicatie bestaat uit Propranolol of Primidon (mysoline) (27). Propranolol wordt als eerste voorgeschreven, wanneer een patiënt contra-indicaties of ernstige bijwerkingen ervaart kan over gegaan worden op Primidon monotherapie. Propranolol geeft een tremor vermindering van 50% in de ledematen en in het hoofd. Propranolol kan als intermitterende of als continu behandeling worden gebruikt. De intermitterende behandeling van ET bestaat uit een dosering tussen de 10 en 40 mg, wat 30 tot 60 minuten voor een evenement wordt ingenomen. Van de patiënten die Propranolol gebruiken, ervaart 10% bijwerkingen, zoals vermoeidheid, bradycardie. Bij 5% van de patiënten worden bijwerkingen als, depressie, diarree, kortademigheid, sedatie, wazig zien of seksuele problemen gesignaleerd (24). De bijwerking duizeligheid wordt bij 12-66% van de patiënten vastgesteld (26). Bewijs toont aan dat Primidon de tremorsymptomen in de ledematen met 50% vermindert(27). Primidon is een veroorzaker van veel bijwerkingen, zoals sedatie, slaperigheid, vermoeidheid, misselijk, braken, ataxie, malaise, duizeligheid, verwardheid, acute toxische reactie(30). Wanneer monotherapie aan Propranolol of Primidon niet voldoende effect oplevert, kan gestart worden met combinatietherapie (30). Echter is er beperkt bewijs beschikbaar dat combinatietherapie effectiever is dan monotherapie (27).

Tweede keus medicatie

Tweede keus medicatie is topiramaat, gabapentine of alprazolam (27).Topiramaat heeft een effectiviteit tussen de 22-37% bij matig tot ernstige ET. Het geeft een verhoogde kans op gewichtsverlies, depressie en suïcidaliteit (27). Gabapentine geeft 77% verbetering van accelerometrie en 33% verbetering op klinische schalen (27). Alprazolam heeft een effectiviteit van 25-35% (27).

Van de ET-patiënten stopt ongeveer 50% met de medicatie vanwege de ineffectiviteit of ernstige bijwerkingen (5)(27).

Tabel 8 Doseerschema eerste en tweede keus medicatie als medicament voor ET. Retard: vertraagd vrijgegeven in het lichaam; dd= per dag.

Dosering	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Maximale dosering
Propranolol	1 dd 40 mg			1dd 80 mg retard		1 dd 320 mg retard
Primidon	1 dd 10 mg	2 dd 10 mg	3 dd 10 mg		1 dd 62,5	3 dd 250 mg
Topiramaat	1 dd 25 mg	2 dd 25 mg		p/ week ophogen met 25 mg		1 dd 400 mg
Gabapentine	Dag 1: 1dd 100 mg Dag 3: 2dd 100 mg Dag 5: 2dd 100 mg			p/ week ophogen met 300 mg		3 dd 1200 mg
Alprazolam	1 dd 0,125 mg					1 dd 3mg

Overige farmacotherapeutische middelen

Wanneer een patiënt medicatie refractoir is voor middelen tegen ET kan de patiënt in sommige gevallen ook antipsychotica of antidepressiva krijgen (20). Dit wordt voorgeschreven door de behandelend huisarts of -psychiater.

3.7.3 Chirurgische ingreep

Bij medicatie refractoire patiënten met een invaliderende tremor kan een chirurgische ingreep overwogen worden. In Nederland zijn twee chirurgische ingrepen voor ET mogelijk, namelijk DBS of GK, in het verleden is ook een patiënt uit Isala behandeld met conventionele thalamotomie.

Deep brain stimulation

Deep brain stimulation (DBS) is een invasieve behandeling waarbij elektroden in de VIM-thalamus geïmplanteerd(36). De elektroden zorgen voor elektrische impulsen die hersengebieden kunnen reguleren. De stimulatie wordt gereguleerd door een pulsgenerator, die zich bij de borstholte bevindt. Tremorcontrole kan worden gecontroleerd door spanning, puls frequentie en pulsbreedte te optimaliseren. DBS is bewezen effectief, maar ook invasief voor de patiënt met kans op bijwerkingen (tabel 9). DBS kan uni- of bilateraal worden toegepast. Er zijn tot op heden nog geen dubbelblind gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trials beschikbaar, waarin DBS met een SHAM-procedure vergeleken wordt (27).

DBS-behandeling wordt uitgevoerd in de zeven DBS centra in Nederland, dit zijn Amsterdam UMC, Medisch Spectrum Twente, UMC Groningen, Haga Ziekenhuis, Elizabeth Tweesteden Ziekenhuis, Maastricht UMC+ en het Radboud UMC (6).

Gamma knife

Gamma knife(GK) zorgt ervoor dat ioniserende straling door een intacte schedel gericht wordt op het intracraniaal doelwit. Het doelwit wordt bepaald door anatomische beeldvorming technieken als MRI of CT(30). GK heeft een hoge effectiviteit, maar kan ook tot ernstige complicaties leiden (tabel 9). In Nederland wordt GK alleen in het Elizabeth Twee Steden ziekenhuis(ETZ) in Tilburg uitgevoerd.

Conventionele thalamotomie

Conventionele thalamotomie is een methode waarbij er een laesie in de VIM-regio wordt gemaakt (37). Met behulp van stereotactische technieken wordt het gebied gelokaliseerd en met behulp van macro-stimulatie wordt de locatie bevestigd. In de VIM wordt een tijdelijke

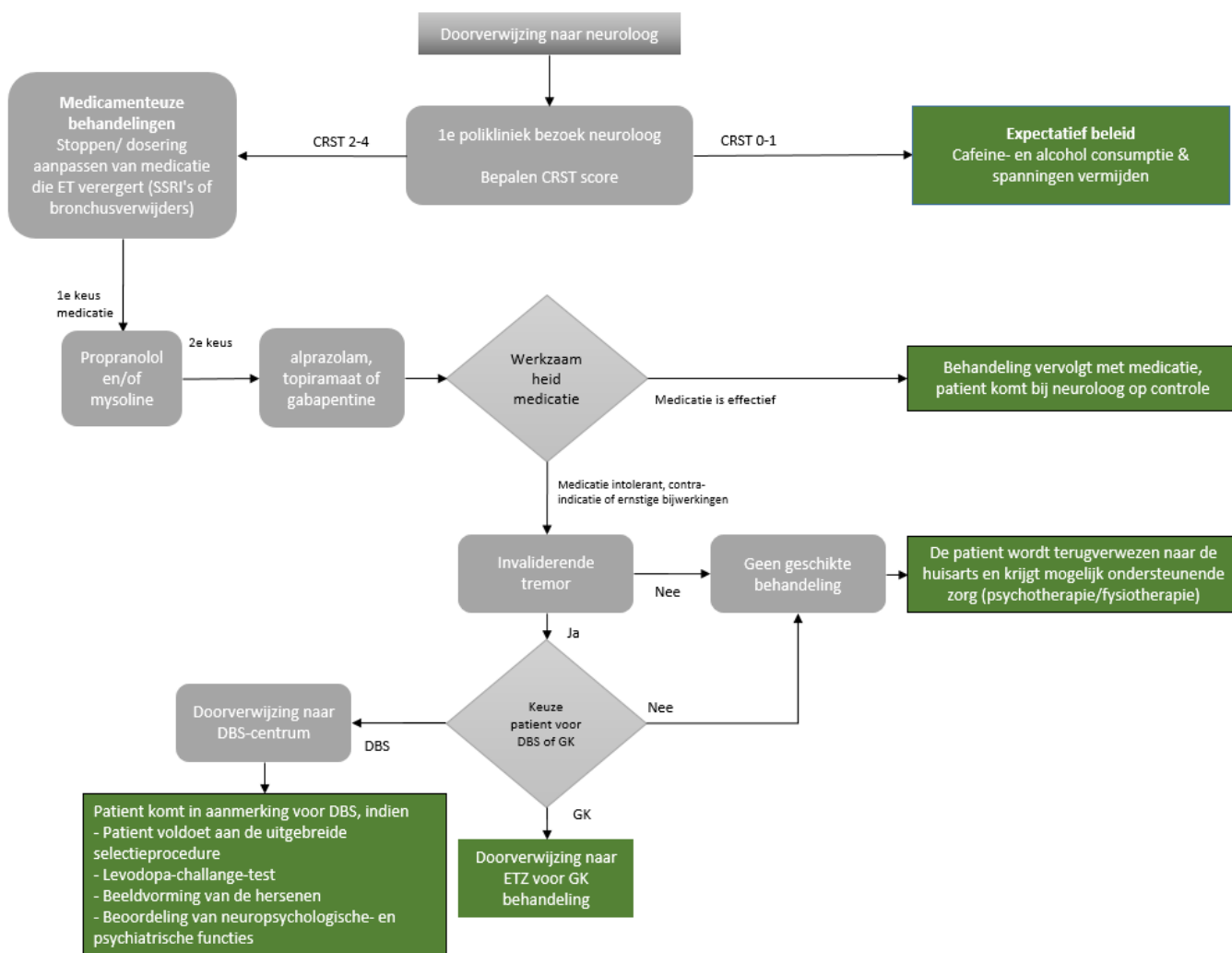
elektrode geplaatst die verhit wordt, waarmee het weefsel afsterft, vervolgens wordt de elektrode weer verwijderd (tabel 9). Sinds de introductie van DBS, wordt conventionele thalamotomie voor de behandeling van ET in Nederland vrijwel niet meer gebruikt (36).

Tabel 9 Voor- en nadelen van huidige chirurgische ingrepen, genaamd Deep Brain Stimulation, Gamma Knife en Conventionele thalamotomie bij de behandeling van ET, vanuit een patiënten, technisch en economisch perspectief.

Voordelen		Nadelen		
DEEP BRAIN STIMULATION				
	• Unilateraal en bilateraal(6). • Unilateraal effectiviteit van 65-90% bij contralaterale tremor • Bilateraal effectiviteit van 67% van posturale- en kinetische tremor • Effectief ook op lange termijn(30) • Flexibel bij plaatsen en aanpassing van frequenties(30)	▪ Heel invasief voor de patiënt (30) ▪ Kans op bijwerkingen is 14-47% (1) (dysartrie, evenwichtsverlies, paresthesieën, zwakte, hoofdpijn, intracranieële bloeding, subdurale bloeding, losraken van de lead, ischemische veranderingen, gegeneraliseerde motorische aanvallen en verminderde spraak) ▪ Elke 3/5 jaar is batterij van stimulator leeg en deze moet middels een operatie vervangen worden(30)		
			▪ Defecte apparatuur en het verplaatsen van een kabel is risicovol(30) ▪ moeite bij onderhouden/ programmeren stimulator(30)	
			▪ Procedure kosten tussen €35.000,- en €60.000,-	
GAMMA KNIFE				
	▪ Niet invasief (incisie loos) ▪ Significante verbeteringen bij tekenen bij follow up van 6 maanden ▪ Na 1 jaar was 92% van de patiënten (bijna) tremor-vrij ▪ Na 4 jaar was 88% van de patiënten (bijna) tremor-vrij	▪ Bij sommige gevallen ernstige complicaties ▪ Risico's van vertraagde progressieve neurologische gebreken ▪ Klinische resultaten treden pas op na 3-12 maanden		
			▪ Afhankelijk van anatomische beeldvorming	
CONVENTIONELE THALAMOTOMIE				
	▪ Geen permanente implantatie van elektroden ▪ Geen frequente poliklinische controle nodig ▪ Vermindering van ledemaat tremor 80-90%(30)	▪ 25% kans op complicaties (verlamming, spraakverlies, ernstige bloedingen) ▪ Alleen unilateraal, bilateraal geeft te veel bijwerkingen(30) ▪ 16% heeft blijvende complicaties (permanente hemiparese en spraakproblemen)		

3.7.4 Flowchart huidige behandeling

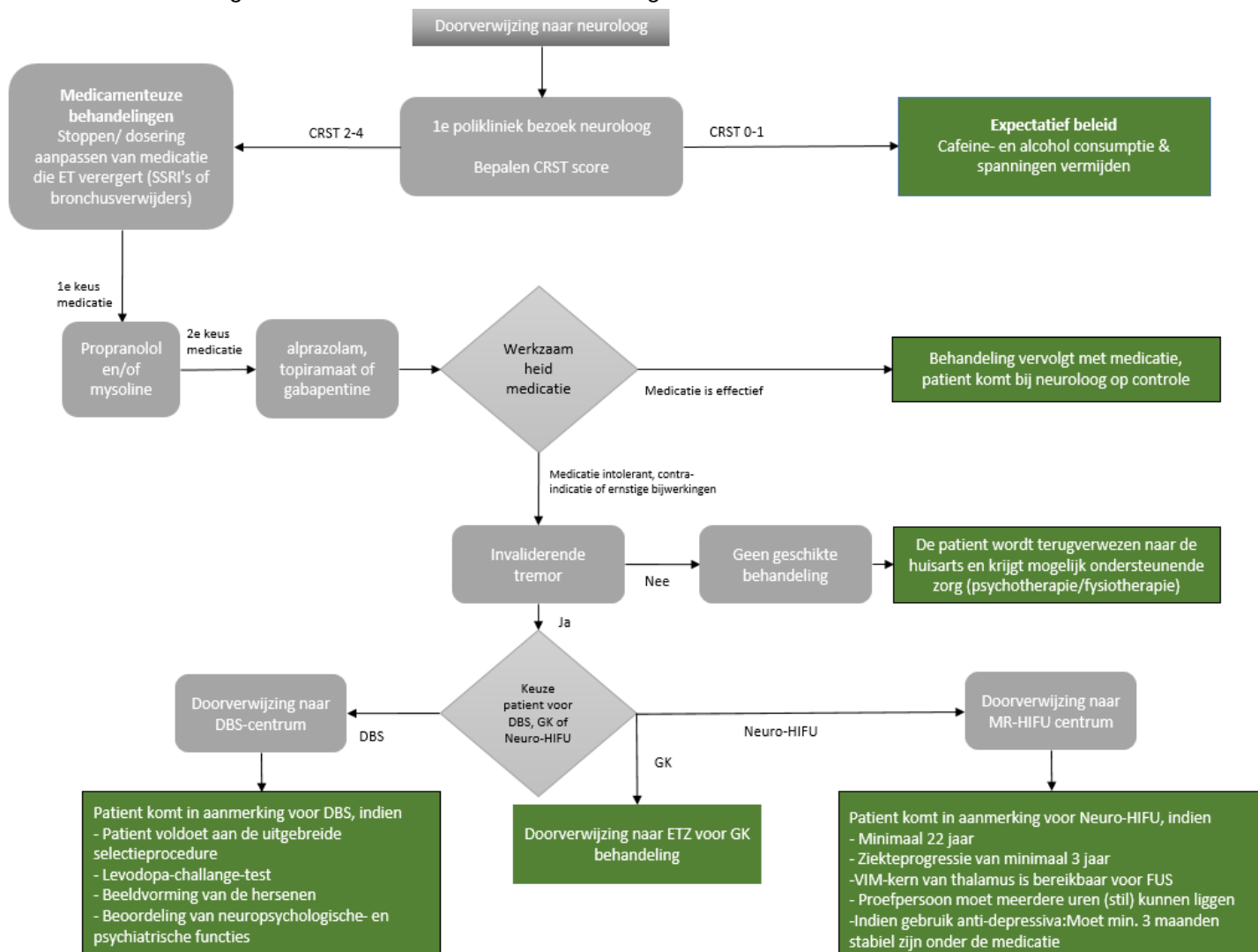
De huidige behandeling van ET (figuur 7) begint met een doorverwijzing naar de neuroloog. Deze bepaald de ernst van de tremor. Indien de tremorscore hoger is dan twee komt de patiënt in aanmerking voor een medicamenteuze behandeling. Wanneer de medicamenteuze behandeling voor de patiënt niet werkzaam is en de tremor invaliderend is kan de patiënt in aanmerking komen voor een DBS of GK-behandeling. Echter worden er in Nederland jaarlijks maar 30 patiënten behandeld met DBS(6) en een onbekend aantal met GK. Het incidentiepercentage is 0,62% voor alle leeftijdsgroepen(38), naar verwachting komt er ieder jaar een cohort van 12.000 nieuwe patiënten in Nederland bij, die geen geschikte behandeling krijgen, we spreken hier van onderbehandeling.



Figuur 7 Flowchart huidige behandeling van ET in Isala. DBS= Deep Brain Stimulation; GK= Gamma Knife

3.7.5 Flowchart Neuro-HIFU

Indien de Neuro-HIFU aan het behandeltraject wordt toegevoegd, geeft dit een uitbreiding van het zorgtraject in Isala (figuur 8). In deze situatie is de verwachting dat de groep onderbehandelde patiënten zal krimpen en meer patiënten een mogelijkheid krijgen geboden voor een geschikte en niet-invasieve behandeling.



Figuur 8 Flowchart behandeltraject indien Neuro-HIFU aan het behandeltraject van essentiële tremor wordt toegevoegd. DBS= Deep brain Stimulation; GK= Gamma Knife; MR-HIFU= Magnetic resonance high focused ultrasound

4. Studie design en methode

4.1 Budget Impact Analyse

Er is gekozen om een kostenvergelijking te maken middels een BIA. Ook wordt hiermee een overzichtelijk beeld gegeven van de verwachte verschuivingen in de materiele en personele middelen. Met een BIA (39) worden de kosten van de Neuro-HIFU behandeling en de referentiebehandeling vergeleken. Alle werkelijke uitgaven voor Isala worden meegenomen in de BIA.

De 'Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg' van het Zorginstituut is gevolgd (39). Deze is gebaseerd op de aanbevelingen van het International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)(40).

4.2 Patiëntenpopulatie

De behandelpopulatie wordt opgesteld aan de hand van selectiecriteria (tabel 10). Volwassenen met medicatie refractaire ET en symptomen die een ernstige handicap veroorzaken, kunnen in aanmerking komen voor een Neuro-HIFU behandeling. Met behulp van CTcue kan getoetst worden welke patiënten aan de selectiecriteria voldoen. De gebruiker kan hiervoor selectiecriteria invoeren (in het geval van deze BIA betreft het de selectiecriteria van de Neuro-HIFU behandeling). CTcue geeft een overzicht van alle patiënten die mogelijk in aanmerking komen. Deze kunnen vervolgens geïdentificeerd worden binnen HIX, de verzameling van alle EPD's in Isala.

Tabel 10 Selectiecriteria voor Neuro-HIFU behandeling, patiënten moeten aan de inclusie criteria voldoen, en worden uitgesloten indien de patiënt aan één of meerdere exclusie criteria voldoet

Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patiënten staan onder behandeling van een neuroloog	Tremor kan niet worden toegeschreven aan andere neurologische aandoeningen, zoals dystonie, ataxie en parkinsonisme <i>Als bij het diagnosticeren van ET andere neurologische symptomen zich voordoen, vb. een milde geheugenstoornis dan wordt dit gerekend tot de categorie ET-plus. Als de arts deze symptomen relateert aan ET of als onbeduidend aanschouwd worden deze patiënten niet uitgesloten van de Neuro-HIFU behandeling.</i>
Patiënt is minimaal 22 jaar	Zwangere vrouwen
Diagnose ET is bevestigd door klinische geschiedenis en door onderzoek van neuroloog/neurochirurg gespecialiseerd in bewegingsstoornissen <i>Ernstscore op CRST minimaal 2</i>	Personen met contra-indicaties voor MRI (geïmplanteerde metalen apparaten), groottebeperkingen of allergisch voor MR-contrastmiddel
Hebben sociale/ functionele handicap als gevolg van ET Ziekteprogressie van minimaal 3 jaar	Personen met gevorderde nierziekte of die dialyse ondergaan Personen met instabiele hartstatus of ernstige hypertensie Misbruik van alcohol of andere middelen
Patiënt geeft onvoldoende respons op minstens 2 medicamenten of heeft contra-indicaties met medicatie of kan medicatie niet verdragen vanwege de bijwerkingen	
De VIM-kern van thalamus moet doelwit kunnen zijn van het Exablate-apparaat, de MRI moet dit gebied duidelijk in kaart kunnen brengen	Personen met een voorgeschiedenis van abnormale bloedingen of coagulopathie
Patiënt moet meerdere uren kunnen liggen	Personen die anticoagulantia of andere geneesmiddelen krijgen die het risico op bloedingen verhogen binnen aan maand na de FUS-procedure
Indien patiënt antidepressiva gebruikt, moet de patiënt minstens drie maanden stabiel zijn onder deze medicatie	Personen met cerebrovasculaire aandoeningen
	Personen met een hersentumor
	Personen die langdurige stationaire positie tijdens de behandeling ($\pm$ 2 uur) niet willen/ kunnen verdragen
	Personen met totale schedeldichtheidsverhouding van 0,45 ($\pm$ 0,05) of minder, berekend op basis van de screening-CT
	Claustrofobie, dat niet verholpen kan worden met kalmerende middelen

4.3 Referentie- en interventiebehandeling

Huidige behandeling mix

Met behulp van CTcue zal gekeken worden hoeveel patiënten in 2019 welke behandeling volgen of hebben ondergaan, om zo een overzicht te krijgen van de huidige behandeling mix. De huidige behandelmogelijkheden bij ET zijn het volgen van een expectatief beleid, farmacotherapeutische behandeling, DBS, GK of geen actieve behandeling. DBS en GK worden niet in Isala aangeboden, en worden hierom ook niet verder meegenomen in het berekenen van de budget impact. Omdat conventionele thalamotomie in Nederland vrijwel niet meer wordt gebruikt (36), wordt deze behandel mogelijkheid ook niet verder in deze BIA meegenomen.

Interventie behandeling

In de interventiebehandeling, wordt 'geen actieve behandeling' deels vervangen door behandeling met Neuro-HIFU, voor medicatie refractaire ET-patiënten.

Referentiebehandeling

In de referentiebehandeling volgt 100% van de medicatie refractaire ET-patiënten 'geen actieve behandeling'.

4.4 Tijdshorizon

Bij een BIA is het van belang om de kosten in kaart te brengen die het ziekenhuis de komende jaren gaat maken, zodat invoering van de Neuro-HIFU ingecalculeerd kan worden. Er zal gekozen worden voor een tijdshorizon van vijf jaar.

4.5 Perspectief

Deze BIA is uit het perspectief(39) van het ziekenhuis uitgevoerd, de uitgangspositie is Isala. De relevante kosten die gepaard gaan met het interventie- en referentie scenario, die in Isala aangeboden (zullen) worden, worden met elkaar vergeleken.

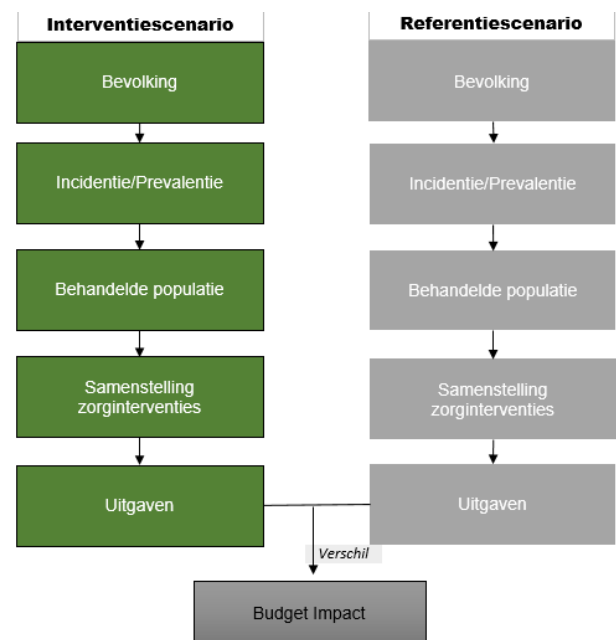
4.6 Analytisch raamwerk

Een BIA laat het verschil zien in de verwachte uitgaven tussen het referentie- en interventiescenario, per jaar van de tijdshorizon.

De NZa (39) heeft een analytisch raamwerk gepubliceerd (figuur 9), waarin verschillende componenten zijn opgenomen die meegewogen moeten worden in de schatting van de zorgkosten.

4.7 Databronnen

Data omtrent specifieke patiëntengegevens en aantallen komen uit HIX (EPD), met behulp van retrospectief dossieronderzoek. Hiervoor is gebruik gemaakt van het softwareprogramma



Figuur 9 Analytisch raamwerk waarin het referentiescenario wordt uitgezet tegen het interventiescenario (40)

CTcue. Deze relevant voor het schatten van de grootte van de (jaarlijkse) doelpopulatie voor Neuro-HIFU.

4.8 Data verzameling

Prijzen interventie behandeling

De kosten van het Exablate Neuro apparaat en bijbehorende technische specificaties zijn aangeleverd door de firma Insightec. Pre-, postoperatieve, personeelskosten en de aanschaf van een MRI-scan zijn bepaald door een financial controller van Isala. De kosten om de bijwerkingen en complicaties te verhelpen zijn bepaald aan de hand van passantentarieven van Isala 2021. De kosten van medicatie zijn afkomstig van het farmacotherapeutisch kompas.

Prijzen Referentie behandeling

De kosten van de huidige zorgconsumptie, door medicatie refractaire ET-patiënten, zijn gebaseerd op de expert opinion neuroloog dr. J. Trip. Hij heeft een inschatting gemaakt van de tijd aan monitoring door een neuroloog bij medicatie refractaire ET-patiënten.

4.9 Analyse

Berekenen aantal jaarlijkse behandelingen na recidief en heroperatie

Het berekenen van de jaarlijkse doelpopulatie is gebaseerd op het aantal incidentie patiënten, prevalentie patiënten worden hier buiten beschouwing gelaten. Uit een kosten-utiliteitsanalyse is gebleken dat patiënten in hun eerste jaar na de Neuro-HIFU behandeling 8,9% kans hebben op het ontwikkelen van recidief (41). In de vier daaropvolgende jaren is deze kans ieder jaar 4,7%(41). Van de patiënten die recidief hebben ontwikkeld, ondergaat 40% een heroperatie. Vanaf het tweede jaar van de tijdshorizon vermeerderd het aantal Neuro-HIFU behandelingen, door heroperaties uit voorgaande cohorten (tabel 11).

Tabel 11 Berekening aantal jaarlijkse Neuro-HIFU behandeling, na aanleiding van ontwikkeling recidief en het ondergaan van een heroperatie

Jaar	N Neuro-HIFU behandelingen per jaar (na recidief en heroperatie)
1	Cohort jaar 1
2	Cohort jaar 2 + (cohort jaar 1*8,9%*40%)
3	Cohort jaar 3 + (cohort jaar 2 *8,9%*40%) + (cohort jaar 1*4,7%*40%)
4	Cohort jaar 4 + (cohort jaar 3 *8,9%*40%) + (cohort jaar 2 *4,7%*40%) + (cohort jaar 1*4,7%*40%)
5	Cohort jaar 5 + (cohort jaar 4 *8,9%*40%) + (cohort jaar 3*4,7%*40%) + (cohort jaar 2*4,7%*40%) + (cohort jaar 1*4,7%*40%)

Kosten berekening Neuro-HIFU

De personeelskosten zijn afhankelijk van het specialisme, de kosten per uur van een laborant zijn €38,32; radioloog €140,00; neuroloog en neurochirurg € 170,00. De kosten van de MRI-OK huur bedragen € 596,29 per uur.

De kosten van de Exablate Neuro en de Saturation Monitor zijn afkomstig van de firma Insightec. In de berekening is rekening gehouden met een jaarlijkse afschrijving van 7%, gedurende een periode van zeven jaar. Na zeven jaar is de Exablate Neuro nog € 983.522,86 waard. Ook moet er een jaarlijkse vergoeding aan de leverancier van het HiFU pakket worden betaald. Firma Insightec heeft aangegeven dat gebruikelijke bedragen voor MR-HIFU liggen

tussen €40.000 en €60.000 euro. In de kostprijsberekening is hiervan het gemiddelde, namelijk €50.000 meegenomen.

In de kostprijsberekening is gerekend met de aanschafprijs van de 1,5T Philips Ingenia MRI (€ 1.130.000). De jaarlijkse afschrijving is 7% over een periode van zeven jaar. Service kosten bedragen, gedurende 6 jaar, 8% van de aankoopprijs minus één keer de jaarlijkse afschrijving. Na zeven jaar is de MRI nog € 576.300,- waard.

Kosten berekening procedurekosten Neuro-HIFU

De totale kosten van een Neuro-HIFU behandeling zijn berekend door de totale kosten per eenheid te delen door het aantal jaarlijkse procedures en op te tellen bij de procedure kosten.

Kosten berekening complicaties

De schatting van het aantal complicaties dat verwacht kan worden na de Neuro-HIFU behandeling is gemaakt op basis van de resultaten van eerdere studies in de literatuur. In de literatuur is onderscheid gemaakt in de duur en de intensiteit van de complicaties. Er is gebleken dat bij de ontwikkeling van een sensorische stoornis, milde klachten gemiddeld drie maanden aanhouden (± 90 dagen), en matige klachten gemiddeld zes maanden (± 180 dagen) (17). Medicatie gebruik bij milde klachten duurt 90 dagen en bij matige klachten 180 dagen. Een herhaalbezoek bij de neuroloog wordt voor iedereen met een sensorische stoornis ingecalculeerd. Bij de ontwikkeling van een evenwicht & loopstoornis of zwakte & verminderde coördinatie van de ledematen is fysiotherapie nodig. Aangenomen is dat, voor iedereen met milde klachten, alleen een eenmalig onderzoek nodig heeft. Bij patiënten met matige klachten worden vier behandelingen inclusief een eenmalig onderzoek gerekend. Bij ernstige klachten zes behandelingen inclusief een eenmalig onderzoek. Ook wordt voor eenieder van deze patiënten een herhaalbezoek bij de neuroloog berekend.

Bij de ontwikkeling van een spraak- en slikstoornis is logopedie behandeling nodig. Aangenomen is dat voor iedereen met deze complicatie eenmalig onderzoek door een logopedist nodig is. Bij milde klachten worden twee behandelingen gerekend en bij matige klachten vier behandelingen.

De complicatiekosten zijn in deze BIA meegenomen in het budget voor het ziekenhuis. Hierin is aangenomen dat fysiotherapie en logopedie door een behandelaar in het ziekenhuis wordt uitgevoerd.

Kosten berekening referentiebehandeling

De huidige kosten die door medicatie refractaire ET-patiënten op ziekenhuis niveau gemaakt worden, beperken zich tot monitoring door de neuroloog. Deze incidentie patiënten maken alleen in het eerste jaar van hun medicamenteuze behandeling kosten in het ziekenhuis. Voor iedere patiënt wordt een eerste polibezoek neurologie berekend van € 231,00. Bij 15% van de patiënten wordt een tremorregistratie uitgevoerd, dit kost € 222,05. Een incidentie patiënt, komt in het eerste jaar na de diagnose ET, gemiddeld zes keer op consult bij de neuroloog, een prijs per consult is € 90,00. Gemiddeld blijkt na een jaar medicatie geprobeerd te hebben, of een patiënt medicatie refractair is of niet. Prevalente medicatie refractaire ET-patiënten maken alleen in het eerste jaar na de diagnose ET kosten op ziekenhuisniveau. Na dit jaar komt een patiënt niet meer op consult bij de neuroloog. In enkele gevallen kan een patiënt

worden doorverwezen naar een DBS-/ GK-centrum. In de meeste gevallen worden medicatie refractaire patiënten terugverwezen naar de huisarts, de huisarts zal mogelijk ondersteunende zorg, zoals psychotherapie regelen (appendix, bijlage D, tabel 32).

Ieder jaar is er een nieuw cohort van 50 incidente patiënten in de tijdshorizon die medicatie refractair blijken te zijn binnen Isala.

Berekening capaciteit

Een Neuro-HIFU behandeling eist acht uur aan laborant tijd en vier uur tijd aan een radioloog, een neuroloog en een neurochirurg. Voor een Neuro-HIFU behandeling is vier uur aan MRI-OK ruimte nodig.

4.10 Sensitiviteit analyse

Er is geen exacte schatting te maken van het aantal patiënten dat jaarlijks een Neuro-HIFU behandeling zal kunnen of willen ondergaan. Voor de meest nauwkeurige inschatting zal per patiënt gekeken moeten worden of deze voldoet aan de selectiecriteria, zoals beschreven staat in de paragraaf 'Patiëntenpopulatie'. Om deze schatting wordt een onzekerheidsmarge aangehouden met een boven (optimistisch scenario) en ondergrens (pessimistisch scenario). Naar verwachting zal de Neuro-HIFU gedurende de tijdshorizon meer populariteit krijgen, hierdoor stijgt het aantal jaarlijkse Neuro-HIFU behandelingen.

5. Resultaten

In dit hoofdstuk worden de resultaten van de huidige behandeling mix, de berekening van de doelpopulatie, de kost prijsberekeningen en de scenario analyses weergegeven.

5.1 Huidige behandeling mix

In het jaar 2019 zijn er 288 patiënten met een Diagnose Behandel Combinatie (DBC)-tremor op consult geweest bij de neuroloog in Isala, dit zijn zowel prevalentie als incidentie patiënten. Uit CTcue is gebleken hoeveel patiënten welke behandeling nu volgen of hebben ondergaan (tabel 12).

Tabel 12 Behandeling mix van ET-patiëntenpopulatie in Isala gemeten in april 2021

Huidige situatie in Isala					
Behandeling	Expectatief beleid	Geen actieve behandeling	Farmacotherapeutisch behandeling	DBS	Conventionele thalamotomie
Percentage	33%	50%	15%	1,4%	0,34%
Aantal	96	143	44	4	1
Totaal 288 patiënten met DBC tremor in 2019					

5.2 Aantal DBC-tremor in periode 2016-2019

In het jaar 2019 zijn er 288 patiënten met een DBC-tremor in Isala. Naar verwachting is het jaar 2019, representatief voor een reguliere zorgsituatie. Van de 288 patiënten, waren 117 incidentie patiënten, die voor het eerst een DBC-tremor hebben gekregen. Een DBC-tremor, houdt in de diagnose ET of tremor niet gespecificeerd'. De patiënten met een diagnose 'tremor niet gespecificeerd' kunnen mogelijk ook in aanmerking komen voor Neuro-HIFU en zijn daarom wel geïnccludeerd in de berekening van de doelpopulatie. Het aantal patiënten dat per jaar een DBC-tremor krijgt is redelijk constant in de periode 2016-2019 (tabel 13). Voor de kostprijsberekening wordt de data uit 2019 meegenomen.

Tabel 13 Aantal patiënten dat per jaar een DBC tremor heeft gekregen, zowel nieuwe patiënten als patiënten die ter controle bij de neurologie komen voor hun tremor

Jaartal	n met DBC tremor
2016	264
2017	253
2018	258
2019	288

5.3 Doelpopulatie voor Neuro-HIFU behandeling in Isala

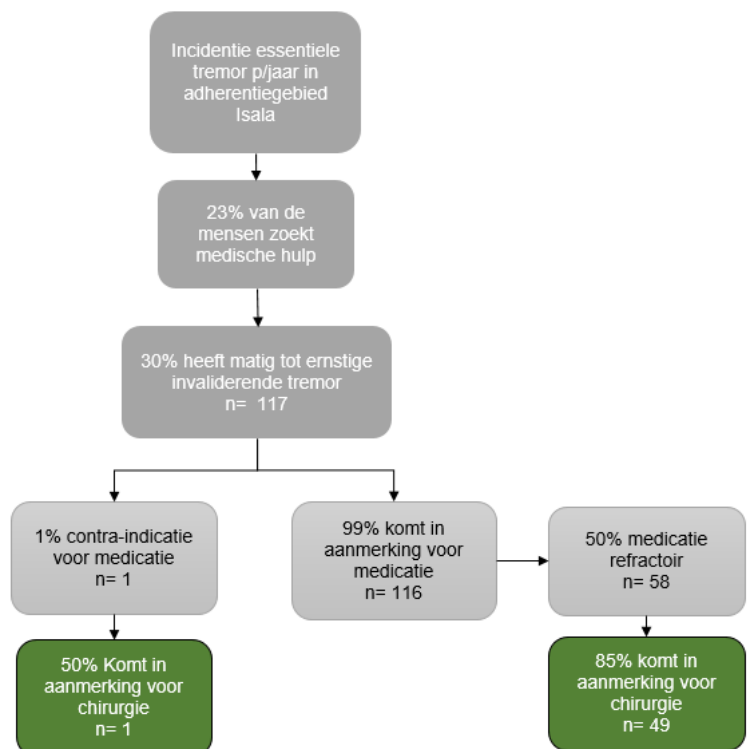
In 2019 was de incidentie ET op de afdeling neurologie in Isala 117 patiënten. Deze patiënten zijn doorverwezen vanuit hun huisarts, omdat hun tremor minimaal matig invaliderend is en eerstelijns medicatie niet effectief is. De incidentie is weergegeven in het blokje 'heeft matig tot ernstige invaliderende tremor' (figuur 10). De neuroloog schrijft bij 99% van de ET-patiënten medicatie voor (38), echter is 50% medicatie refractair (4). Van de medicatie refractaire patiënten, komt 85 % in aanmerking voor chirurgie (4). Anderzijds heeft 1% van de patiënten contra-indicatie voor de medicatie. Hiervan komt 50% in aanmerking voor een

chirurgische ingreep (5). Van de patiënten met contra-indicatie binnen de Isala populatie komt er jaarlijks 1 patiënt in aanmerking voor chirurgie. Van de medicatie refractaire patiënten komen er jaarlijks 49 in aanmerking voor chirurgie. In totaal is de jaarlijkse behandelpopulatie 50 patiënten (figuur 10).

5.3.1. Aantal Neuro-HIFU behandelingen per jaar

De jaarlijkse behandelpopulatie van ET-patiënten binnen Isala bestaat uit 50 patiënten. In een tijdshorizon van 5 jaar, zal er ieder jaar een nieuw cohort met 50 patiënten instromen. Om een inschatting te maken van het aantal patiënten dat uit de behandelpopulatie daadwerkelijk voor Neuro-HIFU zal kiezen, is een optimistisch en pessimistisch scenario opgesteld. Naar verwachting zal in jaar 1 van de tijdshorizon in een optimistisch scenario 75% (n=38) van de patiënten kiezen voor een Neuro-HIFU behandeling en in een pessimistisch scenario 25% (n=13). Eveneens is de verwachting dat, gedurende de tijdshorizon, de Neuro-HIFU behandeling meer populariteit zal krijgen, wat resulteert in 2% jaarlijkse toename van het aantal Neuro-HIFU behandelingen (tabel 14 en 15, kolom B).

Niet alleen vanwege de verwachte, stijgende populariteit van Neuro-HIFU, maar ook omdat er vanaf het tweede jaar van de tijdshorizon heroperaties zullen volgen uit het cohort van het eerste jaar (tabel 11), zal het aantal behandelingen per jaar toenemen (tabel 14 en 15, kolom D,E).



Figuur 10 Jaarlijkse behandelpopulatie aan incidentie ET-patiënten binnen Isala die in aanmerking komen voor chirurgie (5)

Tabel 14 Aantal jaarlijkse Neuro-HIFU behandelingen in een optimistisch scenario. Tussen de haakjes (Kolom C en E) staan de exacte aantallen weergegeven, daarvoor staan de afgeronde aantallen, hier is ook meegerekend in de verdere BIA.

Jaar	Percentage dat kiest voor Neuro-HIFU	Aantal patiënten dat voor Neuro-HIFU kiest	Aantal heroperaties p/jaar	Totaal aantal Neuro-HIFU behandelingen
1	75%	38 (37,5)	0	38 (37,5)
2	77%	39 (38,5)	1,35	40 (39,85)
3	79%	40 (39,5)	2,10	42 (41,6)
4	81%	41 (40,5)	2,87	43 (43,37)
5	83%	42 (41,5)	3,66	45 (45,16)

Tabel 15 Aantal jaarlijkse Neuro-HIFU behandelingen in een pessimistisch scenario. Tussen de haakjes (Kolom C en E) staan de exacte aantallen weergegeven, daarvoor staan de afgeronde aantallen, hier is ook meegerekend in de verdere BIA.

Jaar	Percentage dat kiest voor Neuro-HIFU	Aantal patiënten dat voor Neuro-HIFU kiest	Aantal heroperaties p/jaar	Totaal aantal Neuro-HIFU behandelingen
1	25%	13 (12,5)	0	13 (12,5)
2	27%	14 (13,5)	0,46	14 (13,96)
3	29%	15 (14,5)	0,74	15 (15,24)
4	31%	16 (15,5)	1,04	17 (16,54)
5	33%	17 (16,5)	1,36	18 (17,86)

5.4 Kostprijsberekening Neuro-HIFU

De kostprijsberekening van de Neuro-HIFU is opgedeeld in vaste en variabele kosten. De vaste kosten bedragen de jaarlijkse kosten aan apparatuur en de jaarlijkse bijdrage aan het HIFU-pakket, jaarlijks bedraagt dit € 477.024,-. De variabele kosten zijn de kosten per procedure, de kosten van een Neuro-HIFU procedure zijn €7.053,- (tabel 16).

Tabel 16 Kostprijsberekening Neuro-HIFU

	Aantal eenheden	Kosten per eenheid	Kosten per procedure
Preoperatief			
▪ Tremor registratie			€ 222,05
▪ MRI-scan + contrast			€ 238,88
▪ CT-scan			€ 133,36
▪ Eerste polibezoek neurologie			€ 231,00
▪ Eerste polibezoek neurochirurgie			€ 261,00
▪ Pre operatief consult anesthesioloog			€ 74,26
Dag opname			
▪ Verpleegdag neurochirurgie (dag)	1	€ 486,00	
Personeel			
▪ Laborant (uren)	8		€ 306,56
▪ Radioloog (uren)	4		€ 560,00
▪ Neuroloog (uren)	4		€ 680,00
▪ Neurochirurg (uren)	4		€ 680,00
Faciliteiten			
▪ MRI-OK-huur per uur incl. 1 anesthesist en 1 anesthesiemedewerker	4		€ 2.385,16
MRI-scan			
▪ 1,5T Philips Ingenia MRI-aankoopprijs		€ 1.130.000,00	
▪ Jaarlijkse afschrijving %	7%		
▪ Jaarlijkse afschrijving €		€ 79.100,00	
▪ Service kosten % p/jaar gedurende 6 jaar	8%		
▪ Jaarlijkse service kosten		€ 84.072,00	
▪ Totaal jaarlijkse kosten		€ 163.172,00	
▪ MRI-load	0,2%		
▪ MRI-kosten per procedure			€ 326,34
Exablate Neuro			
▪ Exablate® Model 4000 aankoopprijs		€ 1.928.476,19	
▪ Jaarlijkse afschrijving %	7%		
▪ Jaarlijkse afschrijving €		€ 134.993,33	
▪ Service kosten % p/jaar gedurende 6 jaar	7%		
▪ Service kosten jaarlijks		€ 125.543,80	
▪ Totaal jaarlijkse kosten		€ 260.537,13	
HiFU pakket software en hardware		€ 50.000,-	
Saturation monitor			
▪ Saturation monitor aankoopprijs		€ 22.958,05	
▪ Jaarlijkse afschrijving %	7%		
▪ Jaarlijkse afschrijving €		€ 1.607,06	
▪ Service kosten % p/jaar gedurende 6 jaar	8%		
▪ Service kosten jaarlijks		€ 1.708,08	
▪ Totaal jaarlijkse kosten		€ 3.315,14	
▪ Monitor Load	0,2%		
▪ Monitor kosten per procedure			€ 6,63
Postoperatief			
▪ MRI-scan			€ 238,88
▪ Herhaalbezoek neuroloog			€ 90,00
▪ Herhaalbezoek neurochirurg			€ 133,00
TOTAAL		€ 477.024,28	€ 7.053,12

5.4.1 Complicaties na Neuro-HIFU -behandeling

Uit onderzoek, waarin het neurologisch bijwerkingenprofiel van 186 proefpersonen is bijgehouden, is gebleken dat van de patiënten die Neuro-HIFU hebben ondergaan 40 % milde, 7% matige en minder dan 1% ernstige complicaties of bijwerkingen ontwikkelden (tabel 17) (42). De gemelde bijwerkingen zijn niet permanent, in het onderzoek waren alle complicaties en bijwerkingen binnen een periode van 17 maanden verdwenen (42).

Tabel 17 Complicaties en bijwerkingen na Neuro-HIFU behandeling uit follow-up onderzoek van 186 proefpersonen/443 voorvallen (42)

Complicaties	Mild (%)	Matig (%)	Ernstig (%)	Vervolgstap	Kosten p/eenheid	Kosten n=38	Kosten n=13
Sensorische stoornissen	84 (19%)	8 (2%)		Medicatie (kosten p/dag)			
				Ibuprofen generiek tablet 200 mg (milde klachten)	€ 0,29	€ 188,44	€ 64,47
				Amitriptyline generiek tablet 10 mg (ernstige klachten)	€ 0,27	€ 36,94	€ 12,64
				Codeïne generiek, drank 1,5 mg/ml (zeer ernstige klachten)	€ 1,39	x	x
				Herhaalbezoek neuroloog	€ 133,00	€ 1.061,34	€ 363,09
Evenwichts- en Loopstoornissen	59 (13%)	14 (3,2%)	3 (0,7%)	Fysiotherapie			
				- Eenmalig onderzoek - Individuele zitting (p/keer)	€ 55,10	€ 353,85	€ 130,70
					€ 30,50	€ 197,03	€ 99,43
				Herhaalbezoek neuroloog	€ 133,00	€ 854,13	€ 292,20
Sprak- en slikstoornissen	15 (3%)	2 (0,4%)		Logopedie			
				- Eenmalig onderzoek - Individuele zitting (p/keer)	€ 92,00	€ 118,86	€ 40,66
					€ 46,00	€ 132,85	€ 97,11
Zwakte of verminderde coördinatie van de ledematen	23 (5%)	4 (1%)		Fysiotherapie			
				- Eenmalig onderzoek - Individuele zitting (p/keer)	€ 55,10	€ 125,63	€ 42,98
					€ 30,50	€ 46,35	€ 15,86
TOTAAL jaarlijkse kosten						€ 3.143,39	€ 1.057,37

De complicatie kosten nemen toe gedurende de tijdshorizon, omdat er jaarlijks meer Neuro-HIFU behandelingen uitgevoerd worden, vanwege toenemende populariteit en heroperaties. In het optimistische scenario bedragen de totaal kosten, over een tijdshorizon van 5 jaar €16.544,- (tabel 18). In het pessimistisch scenario is dit € 6.369,- (tabel 19).

Tabel 18 Jaarlijkse complicatie kosten berekend a.d.h.v. het aantal Neuro-HIFU behandelingen in elk jaar, in een optimistisch scenario, n= aantal Neuro-HIFU behandelingen per jaar.

	n=38	n=39	n=40	n=41	n=42	Totaal kosten
Jaar van tijdshorizon	1	2	3	4	5	
Jaarlijkse kosten	€ 3.143,39	€ 3.226,12	€ 3.308,84	€ 3.391,56	€ 3.474,28	€ 16.544,19

Tabel 19 Jaarlijkse complicatie kosten berekend a.d.h.v. het aantal Neuro-HIFU behandelingen in elk jaar, in een pessimistisch scenario, n= aantal Neuro-HIFU behandelingen per jaar.

	n=13	n=14	n=15	n=16	n=17	Totaal kosten
Jaar van tijdshorizon	1	2	3	4	5	
Jaarlijkse kosten	€ 1.057,37	€ 1.158,09	€ 1.240,81	€ 1.406,26	€ 1.488,98	€ 6.369,51

5.5 Kostprijsberekening 'geen actieve behandeling'

De kostprijsberekening van 'geen actieve behandeling' is bepaald door kosten aan monitoring door een neuroloog (tabel 20). Gemiddeld maakt iedere patiënt in het eerste jaar dat diegene onder behandeling staat bij een neuroloog, € 803,31 aan kosten ter monitoring. In het referentiescenario bedragen de jaarlijkse kosten € 40.165,38 (tabel 20).

Tabel 20 Kostprijsberekening 'geen actieve behandeling', als referentiebehandeling

	Aantal binnen doelpopulatie n=50 (%)	Kosten per procedure	Kosten per jaar	Totaal kosten in tijdshorizon van 5 jaar
Eerste polibezoek neurologie	50 (100%)	€ 231,-	€ 11.500,-	€ 57.700,-
Tremor registratie	7,5 (15%)	€ 222,05	€ 1.665,38	€ 8.326,90
Herhaalbezoek neuroloog	300	€ 90,-	€ 27.000,-	€ 135.000,-
TOTAAL			€ 40.165,38	€ 201.076,90

In een optimistisch interventie scenario dalen de kosten gedurende de tijdshorizon van 'geen actieve behandeling' in jaar 1 € 10.041,35 tot € 6.828,11 in jaar 5 (tabel 21). In een pessimistisch interventiescenario dalen de kosten gedurende de tijdshorizon van de € 30.124,04 in jaar 1 tot € 26.910,80 in jaar 5 (tabel 22).

Tabel 21 Kosten 'geen actieve behandeling' bepaald in het optimistisch scenario als onderdeel van het interventiescenario

Kosten geen actieve behandeling in optimistisch scenario			
Jaar	Aandeel	Aantal patiënten	Kosten
1	25%	13	€ 10.041,35
2	23%	12	€ 9.238,04
3	21%	11	€ 8.434,73
4	19%	10	€ 7.631,42
5	17%	9	€ 6.828,11

Tabel 22 Kosten 'geen actieve behandeling' bepaald in het pessimistisch scenario als onderdeel van het interventiescenario

Kosten geen actieve behandeling in pessimistisch scenario			
Jaar	Aandeel	Aantal patiënten	Kosten
1	75%	38	€ 30.124,04
2	73%	37	€ 29.320,73
3	71%	36	€ 28.517,42
4	69%	35	€ 27.714,11
5	67%	34	€ 26.910,80

5.6 Kostprijsberekening interventiescenario

In het optimistische scenario ondergaan, in jaar 1 van de tijdshorizon, 75% van de patiënten Neuro-HIFU behandeling, de overige 25% kiest voor 'geen actieve behandeling' (tabel 23). Door een toegenomen populariteit van Neuro-HIFU, stijgt het percentage van Neuro-HIFU in jaar 5 naar 83%. Het percentage dat voor 'geen actieve behandeling' kiest daalt tot 17% in jaar 5.

De kosten van het optimistische, interventiescenario zijn in jaar 1 € 758.227,- en stijgen gedurende de tijdshorizon in jaar 5 tot € 783.557,- (tabel 23). De gemiddelde kosten zijn € 770.892,-.

Tabel 23 Kosten van optimistisch, interventiescenario in een tijdshorizon van 5 jaar

Optimistisch interventie scenario									
Neuro-HIFU						Geen actieve behandeling			
Jaar	Aandeel	n procedures	Kosten p/procedure	Kosten complicaties	Kosten per jaar	Aandeel	n procedures	Kosten per jaar	TOTAAL
1	75%	38	€ 19.606,39	€ 3.143,39	€ 748.186,24	25%	13	€ 10.041,35	€ 758.227,58
2	77%	39	€ 19.284,51	€ 3.226,12	€ 755.322,08	23%	12	€ 9.238,04	€ 764.560,12
3	79%	40	€ 18.978,73	€ 3.308,84	€ 762.457,92	21%	11	€ 8.434,73	€ 770.892,65
4	81%	41	€ 18.687,86	€ 3.391,56	€ 769.593,76	19%	10	€ 7.631,42	€ 777.225,19
5	83%	42	€ 18.410,84	€ 3.474,28	€ 776.729,61	17%	9	€ 6.828,11	€ 783.557,72

In het pessimistisch scenario ondergaan in jaar 1 van de tijdshorizon 25% van de patiënten Neuro-HIFU behandeling, de overige 75% kiest voor 'geen actieve behandeling' (tabel 24). Door een toegenomen populariteit van Neuro-HIFU, stijgt dit percentage in jaar 5 naar 33%. Het percentage dat voor 'geen actieve behandeling' kiest daalt tot 67% in jaar 5 van de tijdshorizon.

De kosten van het pessimistisch interventiescenario zijn in jaar 1 € 599.914,- en stijgen gedurende de tijdshorizon in jaar 5 tot € 625.327,- (tabel 24). De gemiddelde kosten zijn € 612.612,40.

Tabel 24 Kosten van een pessimistisch, interventie scenario in een tijdshorizon van 5 jaar

Pessimistisch interventie scenario									
Neuro-HIFU						Geen actieve behandeling			
Jaar	Aandeel	n procedures	Kosten p/procedure	Kosten complicaties	Kosten per jaar	Aandeel	n procedures	Kosten per jaar	TOTAAL
1	25%	13	€ 43.747,30	€ 1.075,37	€ 569.790,21	75%	38	€ 30.124,04	€ 599.914,25
2	27%	14	€ 41.126,28	€ 1.158,09	€ 576.926,01	73%	36	€ 29.320,73	€ 606.246,74
3	29%	15	€ 38.854,74	€ 1.240,81	€ 584.061,91	71%	35	€ 28.517,42	€ 612.579,33
4	31%	16	€ 36.867,14	€ 1.406,26	€ 591.280,46	69%	33	€ 27.714,11	€ 618.994,57
5	33%	17	€ 35.113,37	€ 1.488,98	€ 598.416,30	67%	32	€ 26.910,80	€ 625.327,11

De kosten per procedure nemen af, bij een toename van het aantal Neuro-HIFU procedures (Appendix B, figuur 11). De procedure kosten in een optimistisch scenario (tabel 23) liggen aanzienlijk lager, dan in een pessimistisch scenario (tabel 24). Dit wordt verklaard doordat de vaste kosten over een groter aandeel patiënten gedeeld kan worden, in het optimistische dan in het pessimistische scenario.

Heroperaties

Vanaf het tweede jaar van de tijdshorizon volgen er ook heroperaties (tabel 25 en 26 kolom B). De extra kosten van de heroperatie (tabel 25 en 26 kolom E) zorgen voor een toename van de totale kosten van het interventie scenario. In een optimistisch scenario (tabel 25) worden er vanaf het tweede jaar van de tijdshorizon kosten gemaakt aan heroperaties, in het pessimistische scenario vanaf het vierde jaar van de tijdshorizon (tabel 26).

Tabel 25 Verschil in jaarlijkse kosten dat veroorzaakt wordt door heroperaties uit voorgaande cohorten in het optimistische, interventie scenario

Kosten heroperaties in optimistisch scenario						
Jaar	Aantal heroperaties	Procedures incl. heroperatie	Jaarlijkse kosten met heroperatie	Procedures excl. heroperaties	Jaarlijkse kosten zonder heroperatie	Verschil
1	0 =0	38	€ 745.042,85	38	€ 745.042,85	€ -
2	1,35 =1	40	€ 759.149,09	39	€ 752.095,97	€ 7.053,12
3	2,10 =2	42	€ 773.255,33	40	€ 759.149,09	€ 14.106,24
4	2,87=2	43	€ 780.308,45	41	€ 766.202,21	€ 14.106,24
5	3,66 =3	45	€ 794.414,69	42	€ 773.255,33	€ 21.159,36

Tabel 26 Verschil in jaarlijkse kosten dat veroorzaakt wordt door heroperaties uit voorgaande cohorten in het pessimistische, interventie scenario

Kosten heroperaties in pessimistisch scenario						
Jaar	Aantal heroperaties	Procedures incl. heroperatie	Jaarlijkse kosten met heroperatie	Procedures excl. heroperaties	Jaarlijkse kosten zonder heroperatie	Verschil
1	0 =0	13	€ 568.714,84	13	€ 568.714,84	€ -
2	0,46 =0	14	€ 575.767,96	14	€ 575.767,96	€ -
3	0,74 =0	15	€ 582.821,08	15	€ 582.821,08	€ -
4	1,04 =1	17	€ 596.927,32	16	€ 589.874,20	€ 7.053,12
5	1,36 =1	18	€ 603.980,44	17	€ 596.927,32	€ 7.053,12

5.7 Budget impact

In een optimistisch scenario bedraagt de budget impact in het eerste jaar van de tijdshorizon € 718.062,-. Vanwege de verwachting van de jaarlijkse toename van het aantal Neuro-HIFU behandelingen stijgt dit bedrag in jaar vijf van de tijdshorizon tot € 743.392,- (tabel 27). De gemiddelde budget impact, in het optimistische scenario over een tijdshorizon van vijf jaar is € 730.727,-.

Tabel 27 Budget impact in een optimistisch scenario

Optimistisch scenario			
Jaar	Kosten interventiescenario	Kosten referentiescenario	Budget impact
1	€ 758.227,58	€ 40.165,38	€ 718.062,20
2	€ 764.560,12	€ 40.165,38	€ 724.394,74
3	€ 770.892,65	€ 40.165,38	€ 730.727,27
4	€ 777.225,19	€ 40.165,38	€ 737.059,81
5	€ 783.557,72	€ 40.165,38	€ 743.392,34

In een pessimistisch scenario, bedraagt de budget impact in het eerste jaar van de tijdshorizon € 559.748,-. Naar verwachting stijgt het jaarlijks aantal Neuro-HIFU behandelingen, waardoor de budget impact toeneemt tot € 585.161,- in jaar vijf van de tijdshorizon (tabel 28). De gemiddelde budget impact over een tijdshorizon van vijf jaar is € 572.447,-.

Tabel 28 Budget impact in een pessimistisch scenario

Pessimistisch scenario			
Jaar	Kosten interventiescenario	Kosten referentiescenario	Budget impact
1	€ 599.914,25	€ 40.165,38	€ 559.748,87
2	€ 606.246,74	€ 40.165,38	€ 566.081,36
3	€ 612.579,33	€ 40.165,38	€ 572.413,95
4	€ 618.994,57	€ 40.165,38	€ 578.829,19
5	€ 625.327,11	€ 40.165,38	€ 585.161,73

In appendix C is een voorbeeld gegeven van een ingevuld analytisch raamwerk van jaar één van de tijdshorizon in een optimistisch (figuur 13) en een pessimistisch scenario (figuur 14).

5.8 Capaciteit

Personeel capaciteit

Door de introductie van de Neuro-HIFU is extra mankracht nodig. Er is een inschatting gemaakt, op basis van het aantal Neuro-HIFU behandelingen, hoeveel dagen aan laborant, radioloog, neuroloog en neurochirurg, nodig zijn per jaar. Er is per specialisme extra mankracht nodig om aan de capaciteitseisen van Neuro-HIFU te voldoen, in het optimistisch scenario (tabel 29, kolom B,C,D,E) meer dan in het pessimistisch scenario (tabel 30 kolom B,C,D,E).

MRI-OK capaciteit

Ook is er vraag naar MRI-OK capaciteit bij de introductie van de Neuro-HIFU. Per dag kunnen twee Neuro-HIFU behandelingen uitgevoerd worden, in het geval van één MRI-OK huur. De geleverde capaciteit is in het optimistisch scenario (tabel 29, kolom F en G) groter dan in het pessimistische scenario (tabel 30, kolom F en G).

Tabel 29 Optimistisch scenario, aantal dagen dat extra nodig zijn aan laboranten, radiologen, neurologen en neurochirurgen Gebaseerd op het aantal Neuro-HIFU behandelingen inclusief heroperaties.

Jaar	Personeel capaciteit				MRI-OK capaciteit	
	Dagen laborant	Dagen radioloog	Dagen Neuroloog	Dagen Neurochirurg	Uren	Dagen
1	38	19	19	19	152	19
2	40	20	20	20	160	20
3	42	21	21	21	168	21
4	43	21,5	21,5	21,5	172	21,5
5	45	22,5	22,5	22,5	180	22,5

Tabel 30 Pessimistisch scenario, aantal dagen dat extra nodig zijn aan laboranten, radiologen, neurologen en neurochirurgen. Gebaseerd op het aantal Neuro-HIFU behandelingen inclusief heroperaties.

Jaar	Personeel capaciteit				MRI-OK capaciteit	
	Dagen laborant	Dagen radioloog	Dagen Neuroloog	Dagen Neurochirurg	Uren	Dagen
1	13	6,5	6,5	6,5	52	6,5
2	14	7	7	7	56	7
3	15	7,5	7,5	7,5	60	7,5
4	17	8,5	8,5	8,5	68	8,5
5	18	9	9	9	72	9

6 Discussie

Belangrijkste bevindingen

Neuro-HIFU is een geschikte behandelmethode, voor medicatie refractaire ET-patiënten met een invaliderende tremor. Momenteel zijn er veel medicatie refractaire ET-patiënten die geen geschikte behandeling krijgen, waardoor de kwaliteit van leven beperkt is. Een Neuro-HIFU behandeling resulteert in een vermindering van tremor symptomen. Dankzij de niet invasieve techniek, ervaart de patiënt direct na de ingreep een verbetering van de kwaliteit van leven (8).

Een vergelijkende BIA uit Ontario Canada geeft incrementele kosten aan van € 18.737,95 per patiënt, waarbij de Neuro-HIFU procedure € 19.410,08 kost en de kosten ter monitoring door de neuroloog € 672,13,- per jaar bedragen (4). De incrementele kosten van deze BIA resulteren in een bedrag van € 24.590,90 bij jaarlijks 26 procedures en € 18.803,08 bij jaarlijks 38 procedures. De gemiddelde kosten ter monitoring door een neuroloog per patiënt zijn €803,31. De kosten van een Neuro-HIFU-behandeling zijn bij 26 procedures € 25.400,21 en bij 38 procedures € 19.606,39. Omdat de procedure kosten afhankelijk zijn van het jaarlijkse aantal procedures, is het lastig een vergelijking te maken met een BIA uit de literatuur. Desalniettemin geeft dit een redelijke overeenkomst in incrementele kosten.

Sterke punten en limitaties

De kosten van de Neuro-HIFU-behandeling zijn afkomstig van de firma Insightec. Insightec is tevens de leverancier van de Neuro-HIFU-apparatuur. De kosten zullen een nauwkeurige afspiegeling zijn van de realiteit, mocht Isala de Insightec apparatuur willen aanschaffen. Een ander sterk punt aan deze BIA, is het gebruik van een optimistisch en pessimistisch scenario, hierdoor is een brede range weergegeven van de verwachte uitgaven voor het Isala in een tijdshorizon van vijf jaar.

Een limitatie aan dit onderzoek is het vaststellen van de kosten van de referentiebehandeling. Deze kosten zijn tot stand gekomen door de expert opinion van de betrokken neuroloog, waarbij een inschatting is gemaakt van de tijd aan monitoring aan een medicatie refractaire ET-patiënt door de neuroloog. Ten tweede zijn de kosten van de complicaties berekend op basis van een twee jarige follow-up studie, waarin 76 participanten deelnamen. Gezien het lage aantal participanten van deze studie, levert dit mogelijk geen betrouwbare afspiegeling van het aantal complicaties dat na Neuro-HIFU-behandeling zullen volgen in de Isala populatie. Hierdoor kunnen de kosten van de berekende complicaties in deze BIA mogelijk afwijken van de realiteit.

Implementatie restricties en kansen

Er is sinds april 2021 een Gamma Knife geïnstalleerd in het Isala. Een Gamma Knife heeft net zoals de Neuro-HIFU de mogelijkheid om ET te behandelen. Echter wordt de Gamma Knife in Isala, momenteel niet voor ET toegepast en dit is voornamelijk ook niet de intentie. Des al niet te min vormt de Gamma Knife, met zijn behandelmogelijkheden, een mogelijke bedreiging voor de implementatie van de Neuro-HIFU. De huidige capaciteit, wat betreft MRI-OK-ruimte en personeel, kan de capaciteit wat de Neuro-HIFU gaat vergen niet opvangen. Er zal meer MRI-OK ruimte nodig zijn en extra personeel moet ingezet worden. Een andere mogelijke restrictie is, dat er momenteel relatief weinig kosten gemaakt worden aan medicatie refractaire ET-patiënten. Omdat deze patiënten op ziekenhuis niveau, vrijwel geen zorg

consumeren. De verwachting is dat deze toename in kosten, de acceptatie door het Zorginstituut voor opname in het pakket verzekerde zorg bemoeilijkt. Daartegenover is de verwachting dat door introductie van de Neuro-HIFU maatschappelijke kosten bespaard zullen blijven. Effectiviteitsstudies hebben aangetoond dat na een Neuro-HIFU behandeling, tremor symptomen verminderen en de kwaliteit van leven toeneemt(8). Hierdoor wordt verwacht dat patiënten langer actief blijven op de arbeidsmarkt en minder afhankelijk zullen zijn van een mantelzorger of thuiszorg. Uit onderzoek is gebleken dat 25% van de ET-patiënten, veranderen van baan of met vervroegd pensioen gaan, vanwege de handicap die hun tremor veroorzaakt (31). Dit leidt tot grote getalen van arbeidsongeschikte personen en bijbehorend productiviteitsverlies. Ook maken medicatie refractaire ET-patiënten gebruik van ondersteunende zorg, zoals fysiotherapie, psychotherapie, mantelzorg en/ of thuiszorg. Echter is op het moment van het schrijven van deze BIA, geen informatie beschikbaar over kosten op maatschappelijk niveau. Naar verwachting zal een BIA op maatschappelijk niveau er heel anders uitzien, dan op ziekenhuisniveau, omdat het referentiescenario op maatschappelijk niveau relatief meer kosten bedraagt dan op ziekenhuisniveau. Het wordt aanbevolen om een BIA vanuit maatschappelijk perspectief uit te voeren.

Ook worden er door de implementatie kansen geboden, waardoor er meer patiënten behandeld kunnen worden. Dit biedt mogelijkheden voor medicatie refractaire ET-patiënten die al jaren geen geschikte behandeling hebben. Zij staan momenteel onder behandeling van de huisarts, de huisarts kan deze patiënten doorsturen voor een screening, om te bepalen of de patiënt in aanmerking komt voor Neuro-HIFU behandeling. Ook zal de incidentie van ET de komende decennia stijgen, gezien ET een ouderdomsziekte is en vergrijzing hierin een belangrijke rol speelt. Dit vergroot de urgentie van een juiste behandeling van ET-patiënten. Daarnaast is ook het doel van Isala, om Neuro-HIFU op te laten nemen in het pakket 'verzekerde zorg' van het Zorginstituut. Binnen Isala zijn er meerdere projecten gaande over het opnemen van MR-HIFU, namelijk voor de behandeling van myomen en pijnlijke botmetastasen, in het verzekerde zorg pakket. De ervaring leert dat als er eenmaal 1 toepassing toegelaten is bij het Zorginstituut, de overige HIFU behandelingen, voor andere indicaties eenvoudiger volgen.

Deze BIA is gebaseerd op input data uit Isala. Wanneer Neuro-HIFU in Isala succesvol geïntroduceerd wordt, zal dit mogelijk ook in andere ziekenhuizen in Nederland gebeuren. Als de Neuro-HIFU behandeling voor alle medicatie refractaire ET-patiënten in Nederland beschikbaar is, zal het aantal ET patiënten zonder geschikte behandeling dalen en de budget impact behoorlijk toenemen in Nederland.

Vervolgonderzoek

Er zal een patient preference study gedaan moeten worden, waarin de voorkeuren van de patiënten wat betreft behandelmogelijkheden (DBS, Gamma Knife of Neuro-HIFU) in kaart worden gebracht. Dit zal gedaan kunnen worden met een prospectieve cohort studie onder Isala patiënten. Indien de behandelvoorkeuren van patiënten in kaart zijn gebracht, kan een nauwkeurige inschatting gemaakt worden van de jaarlijkse grote van de Neuro-HIFU populatie. Daarnaast is het uitvoeren van een BIA op maatschappelijk niveau noodzakelijk. Om de Neuro-HIFU behandeling op te laten nemen in het verzekerde zorg pakket, zal er een verzoek ingediend moeten worden bij het Zorginstituut. Het Zorginstituut zal deze BIA niet als voldoende beoordelen, omdat er geen maatschappelijke kosten zijn geïncorporeerd.

7 Conclusie

In deze BIA is antwoord gegeven op de vraag 'Wat is de impact op het ziekenhuisbudget wanneer de standaardbehandeling voor ET 'geen actieve behandeling' (referentiescenario) deels wordt vervangen door de interventie Neuro-HIFU (interventiescenario)?' Hiervoor is berekend hoeveel Neuro-HIFU procedures jaarlijks uitgevoerd zullen worden en zijn de kosten van het referentiescenario vergeleken met de kosten van het interventiescenario.

Uit de resultaten is gebleken dat er jaarlijks binnen Isala 50 medicatie refractaire ET-patiënten in aanmerking voor een chirurgische ingreep (DBS, GK of Neuro-HIFU). Naar verwachting zal in jaar 1 van de tijdshorizon, 25 tot 75% van deze patiënten kiezen voor Neuro-HIFU. Eveneens is de verwachting dat door toenemende populariteit van Neuro-HIFU dit percentage, gedurende de tijdshorizon, in het vijfde jaar is gestegen tot 33 tot 83%.

De jaarlijkse kosten van het referentiescenario bedragen € 40.165,-. Deze kosten worden gemaakt door patiënten die momenteel 'geen actieve behandeling' volgen. In het interventiescenario zal een gedeelte van de patiënten die momenteel 'geen actieve behandeling' volgen, gesubstitueerd worden door de Neuro-HIFU behandeling. De kosten van het optimistische interventie scenario bedragen in het eerste jaar van de tijdshorizon € 758.227,- en in jaar vijf € 783.557,-. De kosten van het pessimistische interventiescenario bedragen in het eerste jaar van de tijdshorizon € 599.914,- en in het vijfde jaar € 625.327,-.

De resultaten hebben tot slot uitgewezen dat in jaar één van de tijdshorizon in het optimistische scenario, de budget impact € 718.062,- is en in jaar vijf € 743.392,-. In het pessimistische scenario is de budget impact in het eerste jaar van de tijdshorizon € 559.748,- en in jaar vijf € 585.161,-. De gemiddelde budget impact over een tijdshorizon van vijf jaar, ligt tussen de € 572.447,- en de € 730.727,-.

Concluderend, introductie van de Neuro-HIFU leidt tot een toename in uitgaven van het ziekenhuisbudget van Isala.

8 Bibliografie

1. Draijer LW FH. Essentiële tremor | NHG-Richtlijnen [Internet]. NHG-Behandelrichtlijnen. 2007 [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/essentiele-tremor#volledige-tekst>
2. Roongroj Bhidayasiri; Daniel Tarsy. Movement disorders : a video atlas (e-Boek, 2012) [WorldCat.org] [Internet]. New York: Humana Press; 2012 [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://www.worldcat.org/title/movement-disorders-a-video-atlas/oclc/799876025>
3. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. N Engl J Med [Internet]. 2016 Aug 25 [cited 2021 Jun 2];375(8):730–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1600159>
4. Gezondheidskwaliteit Ontario. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Neurosurgery for Essential Tremor: A Health Technology Assessment . Ont Heal Technol Assess Ser [Internet]. 2018 May 18 [cited 2021 Jun 2];18(4):1–141. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29805721/>
5. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB, et al. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology [Internet]. 2011 Nov 8 [cited 2021 Jun 2];77(19):1752–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22013182/>
6. Expert panel Deep brain stimulation. Behoefteraming Deep Brain Stimulation | Rapport | Rijksoverheid.nl [Internet]. Directoraat Generaal Curatieve Zorg. 2019 [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2019/06/30/behoefteraming-deep-brain-stimulation>
7. Juan Pablo Romero , Julián Benito-León en FB-P. De NEDICES-studie: recente vooruitgang in het begrip van de epidemiologie van essentiële tremor. Tremor And Hyperkines Mov (NY) [Internet]. 2012;2: tre-02-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570054/>
8. Martina Giordano, Caccavella VM, Zaed I, Manzillo LF, Montano N, Olivi A, et al. 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 [Internet]. 2020; Available from: <http://jnnp.bmj.com/>
9. Siedek F, Yeo SY, Heijman E, Grinstein O, Bratke G, Heneweer C, et al. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU): Technical Background and Overview of Current Clinical Applications (Part 1). RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren [Internet]. 2019 Jun 10 [cited 2021 Jun 2];191(06):522–30. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-0817-5645>
10. Alshaikh J, Fishman PS. Revisiting bilateral thalamotomy for tremor [Internet]. Vol. 158, Clinical Neurology and Neurosurgery. Elsevier B.V.; 2017 [cited 2021 Jun 2]. p. 103–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28505539/>
11. Napoli A, Anzidei M, Ciolina F, Marotta E, Cavallo Marincola B, Brachetti G, et al. MR-guided high-intensity focused ultrasound: Current status of an emerging technology. Cardiovasc Intervent Radiol [Internet]. 2013 Oct 9 [cited 2021 Jun 2];36(5):1190–203. Available from: <https://europepmc.org/article/med/23474917>

12. Boutet A, Ranjan M, Zhong J, Germann J, Xu D, Schwartz ML, et al. Focused ultrasound thalamotomy location determines clinical benefits in patients with essential tremor. *Brain* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Jun 4];141(12):3405–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30452554/>
13. Quadri SA, Waqas M, Khan I, Khan MA, Suriya SS, Farooqui M, et al. High-intensity focused ultrasound: Past, present, and future in neurosurgery. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Jun 2];44(2):E16. Available from: <https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2017.11.FOCUS17610>
14. INSIGHTEC. Exablate Neuro innovative neurosurgery platform [Internet]. INSIGHTEC. [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://www.insightec.com/products/exablate-neuro/overview>
15. Chang JW, Park CK, Lipsman N, Schwartz ML, Ghanouni P, Henderson JM, et al. A prospective trial of magnetic resonance–guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up. *Ann Neurol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Jun 2];83(1):107–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.25126>
16. John YK Lee. Fahn-Tolosa-Marin graden van tremor en handschrift pre- en post-GKT in... | Tabel downloaden [Internet]. [cited 2021 Jun 2]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/307538277_Clinical_Rating_Scale_for_Tremor
17. Park YS, Jung NY, Na YC, Chang JW. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Jun 2];34(5):727–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30759322/>
18. Louis ED. The roles of age and aging in essential tremor: An epidemiological perspective. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2021 Jun 2];52(1–2):111–8. Available from: <https://europepmc.org/article/med/30625472>
19. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* [Internet]. 2010 Apr 15 [cited 2021 Jun 2];25(5):534–41. Available from: <http://europepmc.org/article/MED/20175185>
20. Louis ED, Thawani SP, Andrews HF. Prevalence of essential tremor in a multiethnic, community-based study in northern Manhattan, New York, N.Y. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2009 Mar [cited 2021 Jun 2];32(3):208–14. Available from: </pmc/articles/PMC2744469/>
21. Sur H, İlhan S, Erdoğan H, Öztürk E, Taşdemir M, Börü ÜT. Prevalence of essential tremor: A door-to-door survey in Şile, İstanbul, Turkey. *Park Relat Disord* [Internet]. 2009 Feb [cited 2021 Jun 4];15(2):101–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18474448/>
22. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: A 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1984 May [cited 2021 Jun 4];47(5):466–70. Available from: </pmc/articles/PMC1027820/?report=abstract>
23. Hopfner F, Helmich RC. The etiology of essential tremor: Genes versus environment. *Park Relat Disord* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Jun 2];46:S92–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735798/>
24. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor

- and parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2021 Jun 2];13(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23893097/>
25. G.J.D. Hengstman, P.J. Blijham, K.F. de Laat BRB en MJZ. Polymyografie een waardevol hulpmiddel bij de differentiële diagnostiek van tremoren. *Tijdschr voor Neurol en Neurochir* [Internet]. 2006;107(5). Available from: <https://docplayer.nl/31513053-Polymyografie-een-waardevol-hulpmiddel-bij-de-differentiele-diagnostiek-van-tremoren.html>
 26. Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. Solomon CG, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 May 10 [cited 2021 Jun 28];378(19):1802–10. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1707928>
 27. M Schuur / AJW Boon. Richtlijn Tremoren: diagnostiek en behandeling [Internet]. Rotterdam; 2020. Available from: <https://www.erasmusmc.nl/-/media/ErasmusMC/PDF/1-Themaspecifiek/Neurologie-Richtlijnen/Tremoren.pdf>
 28. van der Lip WEJKN. Essentiële tremor | Huisarts & Wetenschap [Internet]. Huisarts en wetenschap. 2005 [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://www.henw.org/artikelen/essentiele-tremor>
 29. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2021 Jun 2];4(2):100–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15664542/>
 30. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB, et al. Practice parameter: Therapies for essential tremor: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology [Internet]. Vol. 64, *Neurology*. Neurology; 2005 [cited 2021 Jun 2]. p. 2008–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15972843/>
 31. Zesiewicz TA, Kuo S-H. Essential tremor. *BMJ Clin Evid* [Internet]. 2015 Dec 15 [cited 2021 Jun 2];2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26678329>
 32. Louis ED, Machado DG. Tremor-related quality of life: A comparison of essential tremor vs. Parkinson's disease patients. *Park Relat Disord* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Jun 2];21(7):729–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25952960/>
 33. Abboud H, Ahmed A, Fernandez HH. Essential tremor: Choosing the right management plan for your patient [Internet]. Vol. 78, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Cleve Clin J Med; 2011 [cited 2021 Jun 2]. p. 821–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22135272/>
 34. CBS. Bevolkingsontwikkeling [Internet]. Statline. 2021 [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://www-cbs-nl.ezproxy2.utwente.nl/nl-nl/visualisaties/dashboard-bevolking/bevolkingsgroei>
 35. Deborah A Burke TAM, Robert A Hauser. Essential Tremor: Practice Essentials, Background, Etiology [Internet]. *Medscape*. 2018 [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1150290-overview#a6>
 36. Amsterdam UMC. DBS bij bewegingsstoornissen [Internet]. Amsterdam UMC . [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://www.amc.nl/web/mijn-afspraak/dbs-bij-bewegingsstoornissen.htm>
 37. Umc A. Mentale gezondheid van jongeren : enkele cijfers en ervaringen.
 38. Romero JP, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. The NEDICES Study: Recent Advances in the Understanding of the Epidemiology of Essential Tremor. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* [Internet]. 2012 Jun 15 [cited 2021 Jun 2];2(0):02. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570054/>

39. Roijen LH, Linden N van der, Bouwmans C, Kanters T, Tan SS. Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg [Internet]. Rotterdam; 2016. Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/publicatie/2016/02/29/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg/Richtlijn+voor+het+uitvoeren+van+economische+evaluaties+in+de+gezondheidszorg+%28verdiepings>
40. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis-Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force Introduction Definition and Intended Use. Elsevier [Internet]. 2014 [cited 2021 Jun 2];17:5–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>
41. Li C, Gajic-Veljanoski O, Schaink AK, Higgins C, Fasano A, Sikich N, et al. Cost-Effectiveness of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for Essential Tremor. *Mov Disord* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Jun 2];34(5):735–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589951/#:~:text=Results%3A%20Compared%20with%20no%20surgery,quality%2Dadjusted%20life%20year%20gained.>
42. Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P, Gwinn R, Lipsman N, Schwartz M, et al. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Jun 2];33(5):843–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/13854046.2017>.
43. Hesdorffer DC. Comorbidity between neurological illness and psychiatric disorders. *CNS Spectr* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Jun 4];21(3):230–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26898322/>
44. Thangavelu K, Talk AC, Clark GI, Dissanayaka NNW. Psychosocial factors and perceived tremor disability in essential tremor [Internet]. Vol. 108, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Jun 4]. p. 246–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682885/>
45. Sengul Y, Sengul HS, Yucekaya SK, Yucel S, Bakim B, Pazarci NK, et al. Cognitive functions, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances: assessment of nonmotor features in young patients with essential tremor. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2015 Sep 24 [cited 2021 Jun 4];115(3):281–7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/25471376>
46. Trimbos.nl | Depressie in Nederland: feiten en cijfers [Internet]. [cited 2021 Jun 4]. Available from: <https://www.trimbos.nl/kennis/cijfers/depressie#sub9168>
47. INSIGHTEC MR-geleide echografie verdient vergoeding in Japan voor Parkinson [Internet]. *Applied Radiology*. [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://www.appliedradiology.com/communities/MR-Community/insightec-mr-guided-ultrasound-earns-reimbursement-in-japan-for-parkinson-s>

Appendix

A Patiënten kenmerken

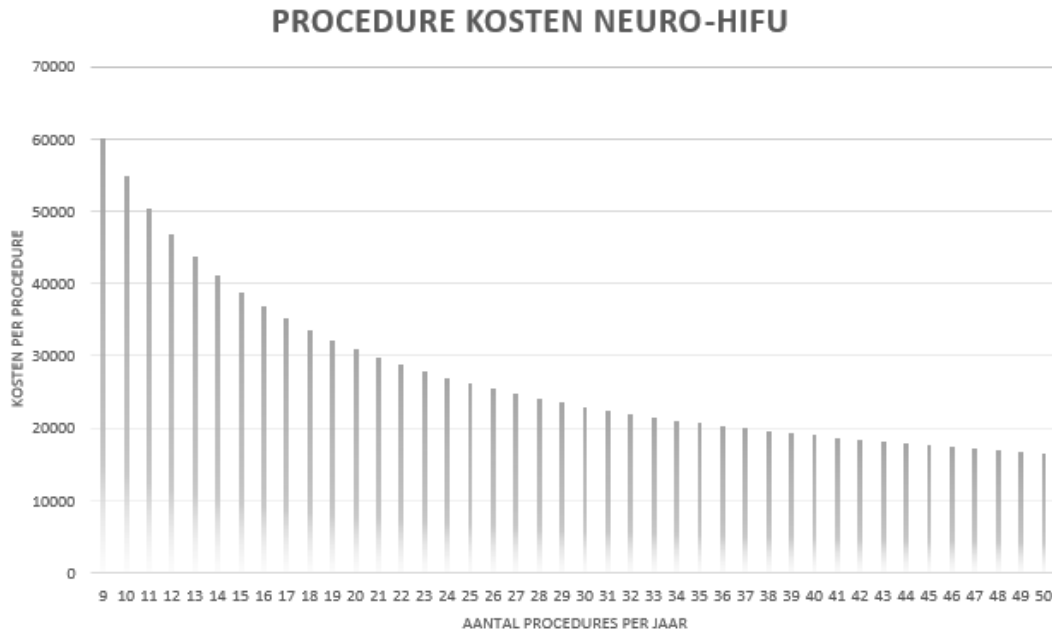
In vervolgonderzoek is het van belang om een beter beeld te krijgen van de kenmerken van de ET-patiënten in Isala (tabel 31). Indien dit bekend is, kan er een preciezere inschatting gemaakt worden van het aantal Neuro-HIFU behandelingen per jaar.

Tabel 31 Patiënten kenmerken ET-patiënten in Isala

	N (%)	Gem (sd)
ET-patiënten in Isala		
Leeftijd		
▪ 0-19		
▪ 20-29		
▪ 30-39		
▪ 40-49		
▪ 50-59		
▪ 60-69		
▪ 70+		
Jaren van ziekte		
▪ Datum symptomen		
▪ Datum diagnose		
▪ Datum start medicatie		
Geslacht		
▪ Man		
▪ Vrouw		
Vorm		
▪ Unilateraal		
▪ Bilateraal		
CRST-score		
▪ Klasse 0		
▪ Klasse 1		
▪ Klasse 2		
▪ Klasse 3		
▪ Klasse 4		
Invaliderende tremor		
▪ Ja		
▪ Nee		
Medicatie		
▪ Intolerant voor minstens 2 medicamenten		
▪ Contra-indicatie		
▪ Ernstige bijwerkingen		
Deep brain stimulation		
▪ Komt in aanmerking voor Deep Brain Stimulation		
▪ Weigert Deep brain stimulation		
Gamma Knife		
▪ Komt in aanmerking voor Gamma knife		
▪ Weigert Gamma Knife		
Depressieve klachten		
▪ Gebruik antidepressiva		
▪ Minstens 3 maanden stabiel onder medicatie		

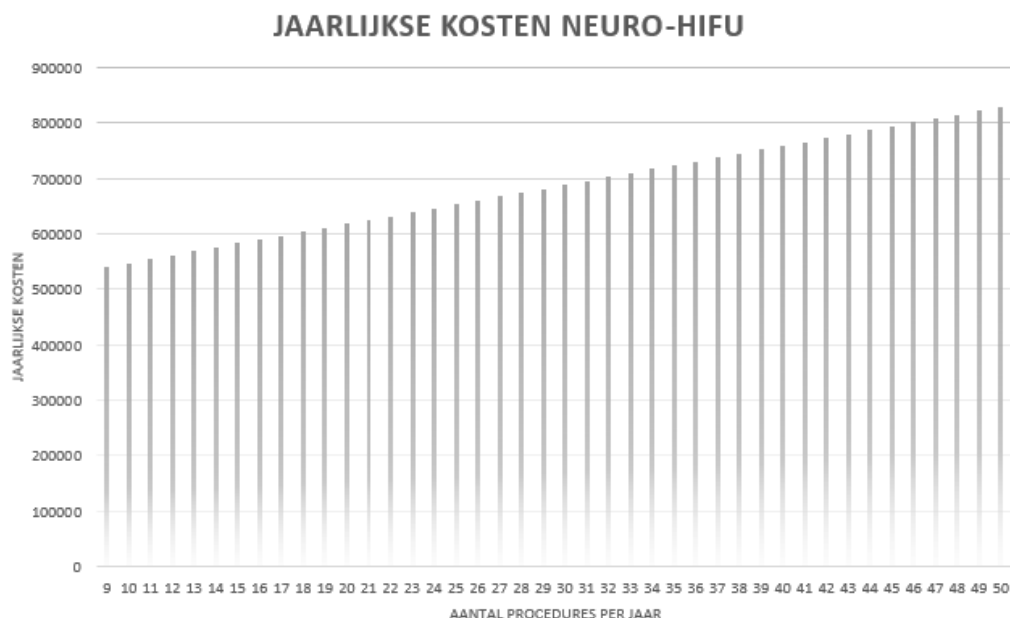
B Grafische weergave kostprijsberekening

De prijs per Neuro-HIFU procedure neemt af als het aantal procedures toenemen (figuur 11). Indien er jaarlijks minimaal 37 procedures worden uitgevoerd, bedragen de procedure kosten minder dan 20.000 euro.



Figuur 11 Exponentiele afname van de procedure kosten bij een toename van het aantal procedures

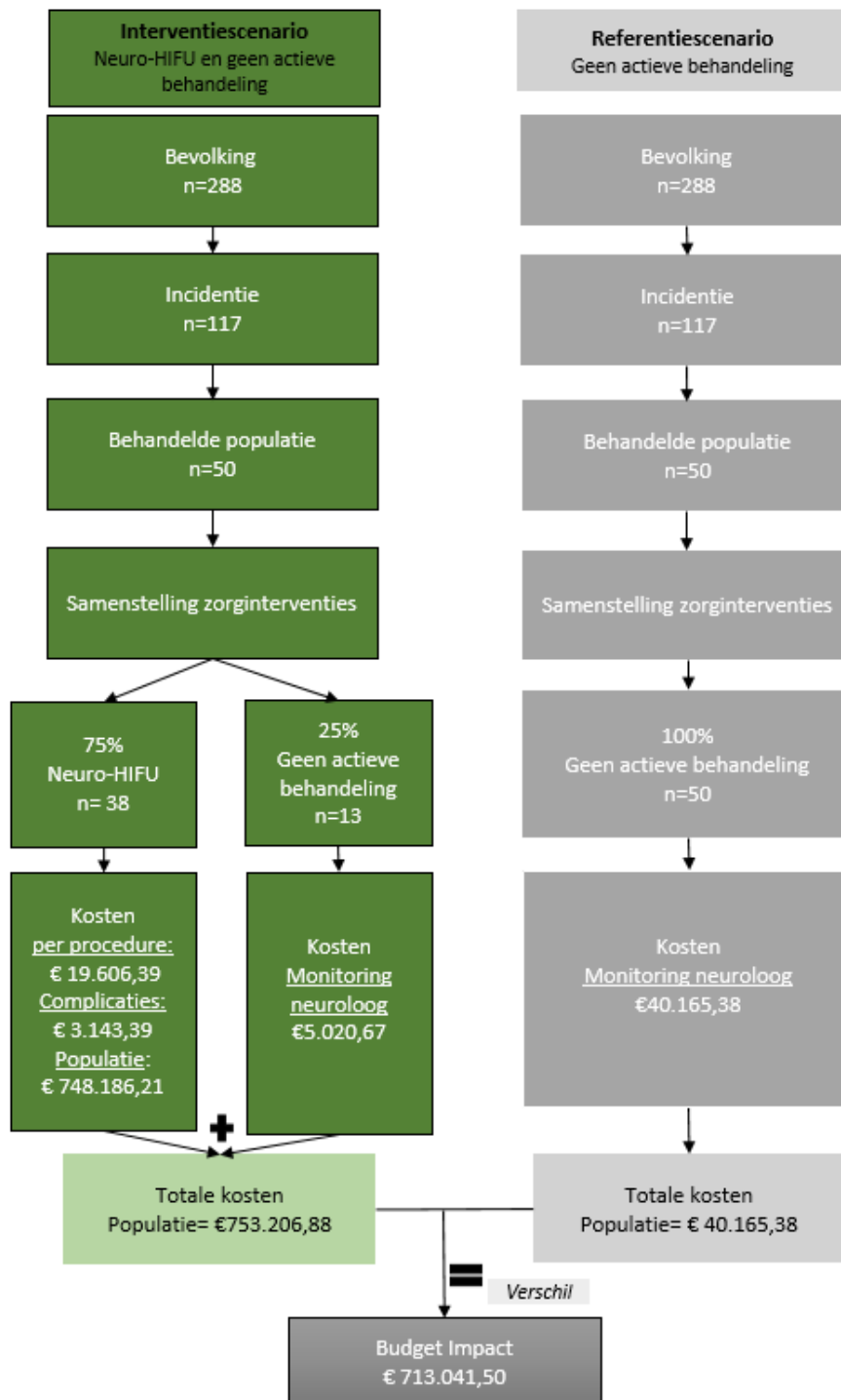
De jaarlijkse kosten van de Neuro-HIFU nemen toe bij een toename van het aantal procedures. Er is een lineaire toename te zien in jaarlijkse kosten (figuur 12).



Figuur 12 Jaarlijkse kosten van Neuro-HIFU, er is een lineaire toename in jaarlijkse kosten bij een toename van het aantal procedures

C Grafische weergave scenario analyse

Een voorbeeld analytisch raamwerk, van een optimistisch scenario, in jaar 1 van de tijdshorizon is onderstaand weergegeven (figuur 13).



Figuur 13 Budget impact in een optimistisch scenario

Een voorbeeld analytisch raamwerk, van een pessimistisch scenario, in jaar 1 van de tijdshorizon is onderstaand weergegeven (figuur 14).



Figuur 14 Budget impact in een pessimistisch scenario

D Kosten gemaakt op maatschappelijk niveau

Naast de kosten op ziekenhuis niveau, zijn er ook kosten die in de eerstelijns geregeld worden. De huisarts verwijst medicatie refractaire ET-patiënten indien nodig, door naar een psychotherapeut. Uit de literatuur is gebleken dat er een relatie is tussen ET en psychiatrische stoornissen (43) (44). Van de ET-patiënten ervaart 19,7% depressie als gevolg van ET, hiervan gebruikt 6,4% antidepressiva (45). ET veroorzaakt in 50% van de gevallen ook een angststoornis (45). Informatie van Trimbos geeft aan dat van de Nederlandse populatie die depressie of angstklachten ervaart, 66% hier medische hulp voor zoekt (46).

Uit de literatuur is gebleken dat gemiddeld depressie en angstklachten 6 maanden aanhouden. De kosten van een behandeling zijn gebaseerd op 4 tot 13 sessies van 1 uur. Bij 6,4% wordt ook antidepressiva voorgeschreven. In de kosten berekening is uitgegaan van een dagelijks gebruik in een periode van 6 maanden (tabel 32).

Uit onderzoek van de universiteit van Virginia is gebleken dat na Neuro-HIFU behandeling de QUEST score op psychosociaal domein, ongeveer 70% is verbeterd (3).

Tabel 32 Kosten ter behandeling van depressie en angststoornis door psychotherapie en het gebruik van antidepressiva onder medicatie refractaire ET patiënten in Isala

	Aantal met psychologische klachten als gevolg van ET	Zoekt Medische hulp	Aantal binnen doelpopulatie n=50 (%)	Kosten per jaar
Depressie a.g.v. ET	19,7%	66%		
- Behandeling depressie 250-800 min. zonder psychotherapie			6 (12,8)	€ 5.982,61
- Gebruik antidepressiva			3 (6,4)	€ 1.625,94
Angststoornis a.g.v. ET	50%	66%		€ 14.982,66
1. Behandeling angstklachten 250-800 min. zonder psychotherapie			16 (33)	
TOTAAL				€ 22.591,21

Kosten van psychotherapie zijn niet voor de rekening van Isala, maar moeten wel meegenomen worden in een analyse op maatschappelijk niveau. Deze kosten worden in deze BIA niet meegerekend, aangezien deze op ziekenhuis niveau wordt uitgevoerd.

