




# *HANDLEIDING VOOR DE PATIËNT **voor depressie***

**Mei 2019**

Deze handleiding voor de patiënt vormt een aanvulling op de handleidingen voor de arts. De handleiding is niet bedoeld om het advies van uw arts te vervangen. Voor een complete beschrijving van de gebruiksindicaties, contra-indicaties, voorzorgsmaatregelen, waarschuwingen en potentiële bijwerkingen wordt u verzocht u uw arts te raadplegen.

 Uw arts is de eerste bron van informatie en bij vragen over uw gezondheid. LivaNova kan geen medisch advies of medische bijstand verlenen.

Telefoonnummer van uw arts: \_\_\_\_\_

© Copyright 2005-2019 LivaNova USA, Inc., Houston, Texas  
Alle rechten voorbehouden.

LivaNova, NCP, Demipulse, Demipulse Duo, Perennia, VNS Therapy, AspireHC, PerenniaFLEX, PerenniaDURA AspireSR en SenTiva zijn in de VS gedeponeerde handelsmerken van LivaNova USA, Inc. Pulse en Pulse Duo zijn handelsmerken van LivaNova USA, Inc. Overeenkomstige buitenlandse handelsmerken zijn wellicht ook gedeponeerd of aangevraagd.

Jaar waarin aanbrengen van de CE-markering is goedgekeurd: 2002

# Inhoud

<b>1</b>	<b>INLEIDING TOT VNS THERAPY®</b> .....	<b>5</b>
1.1	Implanteerbare onderdelen van het VNS-therapiesysteem .....	5
1.2	Niet-implanteerbare onderdelen van het VNS-therapiesysteem .....	6
<b>2</b>	<b>WIE GEBRUIKT VNS-THERAPIE?</b> .....	<b>7</b>
2.1	Indicaties voor gebruik .....	7
2.2	Contra-indicaties .....	7
<b>3</b>	<b>VOORDELEN VAN VNS-THERAPIE</b> .....	<b>8</b>
3.1	Resultaten m.b.t. doeltreffendheid uit het D-02 klinisch onderzoek ....	8
3.1.1.	<i>Resultaten na drie maanden</i> .....	8
3.1.2.	<i>Resultaten na één jaar</i> .....	8
3.1.3.	<i>Resultaten na twee jaar</i> .....	8
3.1.4.	<i>Aanvullende onderverdeling van klinische voordelen</i> .....	9
3.1.5.	<i>Behoud van voordelen na verloop van tijd</i> .....	10
3.2	Metingen m.b.t. levenskwaliteit uit het D-02 klinisch onderzoek .....	10
3.3	Verwachte mate van respons op VNS-therapie .....	10
3.4	Aantallen voortzetting behandeling .....	10
3.5	Beperkingen van VNS-therapie .....	10
<b>4</b>	<b>WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMaatregelen</b> .....	<b>11</b>
4.1	Waarschuwingen .....	11
4.1.1.	<i>Algemene waarschuwingen</i> .....	11
4.1.2.	<i>MRI-waarschuwingen</i> .....	12
4.2	Voorzorgsmaatregelen .....	13
4.2.1.	<i>Alle generatormodellen</i> .....	13
4.2.2.	<i>Alleen model 1000</i> .....	13
<b>5</b>	<b>GEVAREN</b> .....	<b>14</b>
5.1	Omgevingsrisico's .....	14
5.2	Medisch gevaar .....	14
5.3	Storing van andere apparaten .....	15
<b>6</b>	<b>OPERATIE IMPLANTAAT</b> .....	<b>16</b>
6.1	Plaatsing van de generator en de geleider .....	16
6.2	Operatie .....	16
<b>7</b>	<b>FOLLOW-UP NA DE OPERATIE</b> .....	<b>17</b>
7.1	Antidepressiva .....	17
7.2	Nadat de behandeling is gestart .....	17
7.2.1.	<i>Algemene bijwerkingen</i> .....	17
7.2.2.	<i>Medische onderzoeken en andere apparatuur</i> .....	18
<b>8</b>	<b>VNS-THERAPIEMAGNETEN</b> .....	<b>19</b>
8.1	Waarschuwingen magneet .....	19
8.2	Voorzorgsmaatregelen magneet .....	19
8.3	Hanteren van de VNS-therapiemagneten .....	19
8.4	Accessoires magneet .....	19
8.5	Werking van de magneet .....	20

8.6	Gebruik van de magneet .....	20
8.7	Vervangen van de magneten .....	21
<b>9</b>	<b>COMPLICATIES IN VERBAND MET HET APPARAAT .....</b>	<b>22</b>
9.1	Operatie .....	22
9.2	Defect van de generator (apparaat werkt niet goed) .....	22
9.3	Lege batterij .....	22
9.4	Manipulatie van de generator en de geleider .....	23
<b>10</b>	<b>PATIËNTREGISTRATIE EN VEILIGHEIDSMATREGELEN .....</b>	<b>24</b>
<b>11</b>	<b>VEELGESTELDE VRAGEN .....</b>	<b>25</b>
<b>12</b>	<b>VERKLARENDE WOORDENLIJST .....</b>	<b>28</b>
<b>13</b>	<b>CONTACTGEGEVENS .....</b>	<b>31</b>
<b>14</b>	<b>PROFIEL VAN BIJWERKINGEN EN VEILIGHEID VAN VNS-THERAPIE ZOALS WAARGENOMEN TIJDENS KLINISCH ONDERZOEK BIJ PATIËNTEN DIE LEDEN AAN DEPRESSIE .....</b>	<b>32</b>
14.1	Overzicht van klinische onderzoeken .....	32
14.2	Chirurgische implantatieprocedure .....	32
14.2.1.	<i>Bijwerkingen die kunnen optreden als gevolg van implantatie van het VNS-therapiesysteem .....</i>	<i>32</i>
14.2.2.	<i>Zeldzame chirurgische bijwerkingen .....</i>	<i>33</i>
14.2.3.	<i>Chirurgische littekens .....</i>	<i>34</i>
14.3	Stimulatie van de nervus vagus .....	34
14.4	Bijwerkingen die kunnen optreden als gevolg van stimulatie van de nervus vagus .....	34
14.4.1.	<i>Andere bijwerkingen die werden waargenomen tijdens VNS-therapie .....</i>	<i>35</i>
14.5	Aanvullende veiligheidsoverwegingen .....	35
14.5.1.	<i>Verergerde depressie .....</i>	<i>35</i>
14.5.2.	<i>Manie .....</i>	<i>35</i>
14.5.3.	<i>Zelfdoding .....</i>	<i>36</i>
14.5.4.	<i>Sterfgevallen die plaatsvonden tijdens de depressieonderzoeken .....</i>	<i>36</i>

## Lijst met tabellen

TABEL 1	PERCENTAGE RESPONDENTEN EN REMITTENTEN NA VNS-THERAPIE .....	9
TABEL 2	BIJWERKINGEN IN VERBAND MET STIMULATIE ZOALS WAARGENOMEN BIJ 3% OF MEER VAN DE PATIËNTEN – ONDERZOEK D-02 .....	34

## Lijst met afbeeldingen

AFBEELDING 1	IMPLANTEERBARE ONDERDELEN .....	5
AFBEELDING 2	NIET-IMPLANTEERBARE ONDERDELEN .....	6
AFBEELDING 3	CATEGORIEËN KLINISCHE VOORDELEN NA 12 MAANDEN VNS-THERAPIE (HRSD24) .....	9
AFBEELDING 4	LOCATIE IMPLANTAAT .....	16
AFBEELDING 5	ACCESSOIRES VAN DE MAGNEET .....	20
AFBEELDING 6	STIMULATIE STOPZETTEN .....	20

# 1 Inleiding tot VNS Therapy®

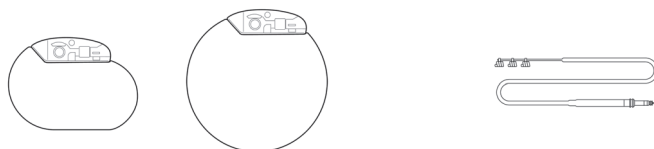
Veel mensen lijden aan depressie. Door de jaren heen hebben artsen en wetenschappers veel over depressie geleerd. Ze hebben medicijnen en andere behandelingen ontwikkeld. Ondanks deze inspanningen hebben sommige mensen nog steeds last van depressie. Uw arts heeft gebruik van het VNS-therapiesysteem voorgesteld om de symptomen van uw depressie te verminderen omdat andere behandelingen hier niet in slagen.

Het VNS-therapiesysteem stuurt een zwakke elektrische puls naar een zenuw die naar de hersenen loopt. Deze zenuw wordt de nervus vagus genoemd. De behandeling bestaat uit stimulatie van de nervus vagus door middel van VNS Therapy® (Vagus Nervus Stimulation).

**i** **Opmerking:** bekijk de “Verklarende woordenlijst” op pagina 28 voor termen en definities die in deze handleiding worden gebruikt.

## 1.1 Implanteerbare onderdelen van het VNS-therapiesysteem

### Afbeelding 1. Implanteerbare onderdelen



**Generatoren**

**Geleider**

#### Generator

Het belangrijkste implanteerbare onderdeel is de generator, die soms ook stimulator wordt genoemd. De generator wordt aangestuurd door een computer en werkt op een batterij. De generator stuurt door middel van elektroden in de geleider signalen naar de hersenen via de linker nervus vagus in de hals.

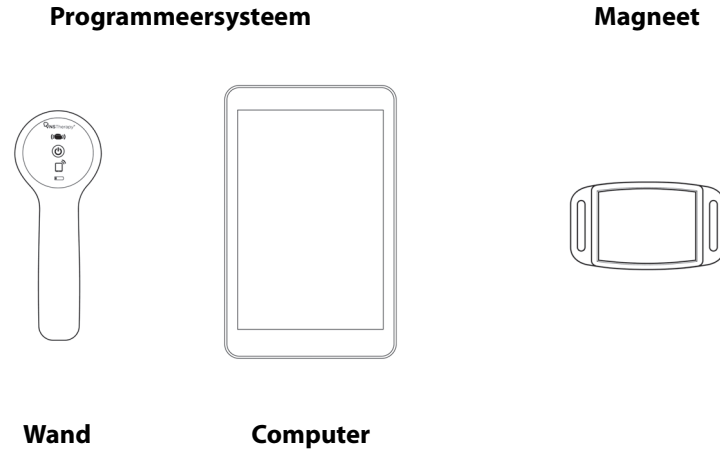
De generatoren hebben veel instellingen. Uw arts kiest de instellingen voor uw generator. Hij of zij kan op elk gewenst moment de periodieke stimulatie wijzigen met het programmeersysteem. Meestal is het wijzigen van de instellingen van het VNS-therapiesysteem pijnloos. Het neemt slechts een paar minuten in beslag en kan in de praktijk van uw arts worden uitgevoerd.

#### Geleider

De geleider verbindt de generator met de nervus vagus.

## 1.2 Niet-implanteerbare onderdelen van het VNS-therapiesysteem

### Afbeelding 2. Niet-implanteerbare onderdelen



#### Programmeersysteem

Het Programmeersysteem omvat de programmeer-Wand en programmeercomputer met vooraf geïnstalleerde software.

#### Magneet

Uw arts levert een magneet waarmee u de stimulatie indien gewenst kunt stopzetten.



**Opmerking:** zie "Hanteren van de VNS-therapiemagneten" op pagina 19.

## 2 Wie gebruikt VNS-therapie?

VNS-therapie is goedgekeurd voor gebruik bij personen met chronische of herhaaldelijk optredende behandelingsresistente depressie. Het is *niet* geschikt voor iedereen die aan depressie lijdt. U beslist samen met uw arts of u een geschikte kandidaat bent voor VNS-therapie. Uw arts kijkt tevens of er andere medische omstandigheden zijn die door VNS-therapie zouden kunnen worden beïnvloed.


### 2.1 Indicaties voor gebruik

Het VNS-therapiesysteem is geïndiceerd voor behandeling van chronische of herhaaldelijk optredende depressie bij patiënten die een ernstige behandelingsresistente of behandelingsintolerante depressieve episode ondervinden.

### 2.2 Contra-indicaties

VNS-therapie moet bij de volgende situaties of behandelingen niet worden gebruikt (is gecontra-indiceerd):

- **Linker vagotomie:** het VNS-therapiesysteem mag niet worden gebruikt bij personen bij wie de linker nervus vagus is doorgesneden om een andere stoornis te behandelen (een linker vagotomie).
- **Diathermie:** informeer iedereen die u behandelt, dat u **NERGENS** op uw lichaam mag worden behandeld met kortegolfdiathermie, microgolfdiathermie of therapeutische ultrasoondiathermie, omdat er bij u een VNS-therapiesysteem is geïmplanteerd. Tijdens diathermie kan letsel of schade optreden, ongeacht of het VNS-therapiesysteem is in- of uitgeschakeld.

 **Opmerking:** diagnostische echografie is in deze contra-indicatie niet inbegrepen.

Diathermie is een behandeling om genezing te bevorderen of pijn te verminderen. Voor diathermie wordt speciale medische apparatuur gebruikt bij de arts, de tandarts of andere zorgverlenende instellingen.

De energie van diathermietherapie kan oververhitting van het VNS-therapiesysteem veroorzaken. De verhitting van het VNS-therapiesysteem als gevolg van diathermie kan tijdelijke of permanente schade aan zenuwen, weefsel of bloedvaten veroorzaken. Deze schade kan mogelijk leiden tot pijn of ongemak, functieverlies van de stembanden of overlijden als er bloedvaten zijn beschadigd.

Diathermie kan ook onderdelen van uw VNS-therapiesysteem beschadigen. Deze schade kan leiden tot therapieverlies van uw VNS-therapiesysteem. Er is dan wellicht een operatie nodig om onderdelen van uw implantaat te verwijderen of te vervangen.



## 3 Voordelen van VNS-therapie

De doeltreffendheid van VNS-therapie voor vermindering van depressiesymptomen werd hoofdzakelijk aangetoond door verbeterde resultaten in standaardtests die werden uitgevoerd na 12 en 24 maanden behandeling met VNS-therapie tijdens het D-02-onderzoek.

**i** **Opmerking:** zie “Overzicht van klinische onderzoeken” op pagina 32 voor een beschrijving van het D-02-onderzoek.

### 3.1 Resultaten m.b.t. doeltreffendheid uit het D-02 klinisch onderzoek

#### 3.1.1 Resultaten na drie maanden

Na de eerste 3 maanden bedroeg het percentage patiënten dat een afname van depressiesymptomen vertoonde van ten minste 50% in de groep die met actieve stimulatie behandeld werden 15%. Dit was iets meer dan in de groep die niet met actieve stimulatie behandeld werd (10% van deze patiënten vertoonde een afname van ten minste 50% van de depressiesymptomen). Deze bevinding suggereert dat de volledige effecten van VNS-therapie wellicht pas duidelijk worden na een behandeling van langer dan 3 maanden.

**i** **Opmerking:** zie Tabel 1.

#### 3.1.2 Resultaten na één jaar

Na één jaar VNS-therapie lieten de resultaten zien dat 30% van de patiënten in het onderzoek respondenten waren (een afname van de symptomen van depressie van ten minste 50%) en 17% remittenten (minimale tot geen symptomen van depressie). Uit de resultaten van een tweede beoordelingschaal voor symptomen van depressie bleek dat 22% van de groep bestond uit respondenten en 15% uit remittenten; de resultaten van een derde beoordelingschaal lieten zien dat 32% bestond uit respondenten en 23% uit remittenten. Er dient rekening mee te worden gehouden dat ongeveer 1 op de 4 of 5 personen waarbij tijdens het onderzoek het apparaat was geïmplant niet zijn opgenomen in deze resultaatberekeningen na 12 maanden. Het is daarom mogelijk dat het percentage patiënten met geslaagde resultaten lager kan uitvallen dan wat de hiervoor beschreven resultaten aangeven.

**i** **Opmerking:** zie Tabel 1.

#### 3.1.3 Resultaten na twee jaar

Na twee jaar VNS-therapie lieten de resultaten zien dat 32% van de patiënten uit respondenten bestond en 17% uit remittenten. De resultaten van een tweede beoordelingschaal voor symptomen van depressie gaven aan dat 27% uit respondenten bestond en 13% uit remittenten. Er dient rekening mee te worden gehouden dat ongeveer 1 op de 3 personen waarbij tijdens het onderzoek het apparaat was geïmplant niet zijn opgenomen in deze resultaatberekeningen na 24 maanden. Het is daarom mogelijk dat het percentage patiënten met geslaagde resultaten lager kan uitvallen dan wat de hiervoor beschreven resultaten aangeven.

**i** **Opmerking:** zie Tabel 1.

**Tabel 1. Percentage respondenten en remittenten na VNS-therapie**

Gestandaardiseerde test	HRSD <sub>24</sub>		IDS-SR <sub>30</sub>		MADRS	
	Respondenten	Remittenten	Respondenten	Remittenten	Respondenten	Remittenten
3 mnd	15%	7%	14%	6%	17%	10%
12 mnd	30%	17%	22%	15%	32%	23%
24 mnd	32%	17%	27%	13%	N.v.t.	N.v.t.

Respondenten: ≥ 50% afname van symptomen van depressie

Remittenten: minimale tot geen symptomen van depressie.

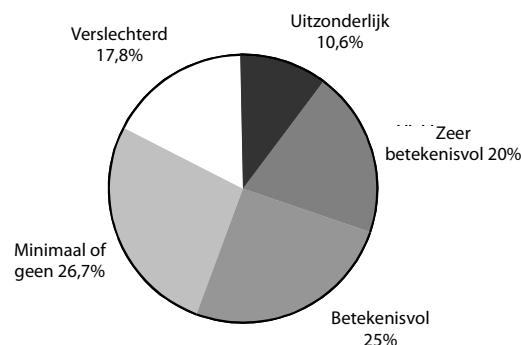
### 3.1.4 Aanvullende onderverdeling van klinische voordelen

Na 12 maanden VNS-therapie werd bij de patiënten de mate van verbetering van de depressiesymptomen in verschillende categorieën vastgesteld. De mate van verbetering werd als volgt onderverdeeld:

- **Verergerd:** depressiesymptomen erger dan voor aanvang van de VNS-therapie
- **Minimale tot geen wijziging:** een verbetering van 0% tot 24% van de depressiesymptomen
- **Betekenisvol klinisch voordeel:** een verbetering van 25% tot 49% van de depressiesymptomen
- **Zeer betekenisvol klinisch voordeel:** een verbetering van 50% tot 74% van de depressiesymptomen
- **Uitzonderlijk klinisch voordeel:** een verbetering van meer dan 75% van de depressiesymptomen

Afbeelding 3 toont het percentage patiënten in de verschillende categorieën na 12 maanden VNS-therapie. Er dient rekening mee te worden gehouden dat ongeveer 1 op de 4 personen waarbij tijdens het onderzoek het apparaat was geïmplantéerd niet werd opgenomen in deze resultaatberekeningen na 12 maanden. Het is daarom mogelijk dat het percentage patiënten met geslaagde resultaten lager kan uitvallen dan wat de hiervoor beschreven resultaten aangeven.

**Afbeelding 3. Categorieën klinische voordelen na 12 maanden VNS-therapie (HRSD<sub>24</sub>)**



**i Opmerking:** 56% van de patiënten heeft minimaal een betekenisvol klinisch voordeel ondervonden na 12 maanden aanvullende VNS-therapie.

### 3.1.5 Behoud van voordelen na verloop van tijd

Hoewel minder dan een op de drie of een op de vier patiënten (afhankelijk van de gebruikte beoordelingsschaal) leek te reageren op de VNS-therapie, bleven de meeste van die patiënten – maar niet alle – na verloop van tijd respondenten. Bijvoorbeeld: van de 30 patiënten die volgens de HRSD<sub>24</sub> schaal respondenten waren na de eerste 3 maanden VNS-therapie, bleef 60% hiervan respondent na 1 jaar VNS-therapie en bleef 70% respondent na 2 jaar VNS-therapie. Tussen de 54 patiënten die respondent waren na 12 maanden VNS-therapie bleef 69% na 2 jaar VNS-therapie respondent.

## 3.2 Metingen m.b.t. levenskwaliteit uit het D-02 klinisch onderzoek

Naast de verbeteringen in verband met de symptomen van depressie werden er ook verbeteringen in de kwaliteit van leven geconstateerd bij de patiënten die 1 jaar behandeld werden met VNS-therapie tijdens het D-02-onderzoek.

## 3.3 Verwachte mate van respons op VNS-therapie

Bij patiënten voor wie VNS-therapie werkzaam blijkt, zijn de voordelen niet altijd meteen zichtbaar. De onderzoeken na 12 weken lieten namelijk geen significant verschil zien tussen patiënten die VNS-therapie ondergingen en patiënten die geen VNS-therapie ondergingen. De depressiesymptomen kunnen langzaam verbeteren gedurende het eerste jaar van de behandeling.

## 3.4 Aantallen voortzetting behandeling

VNS-therapie wordt niet bij alle patiënten voortgezet. Tijdens het D-02-onderzoek werd 92% van de patiënten tot 12 maanden behandeld en 82% tot 24 maanden.

## 3.5 Beperkingen van VNS-therapie

Het is niet aangetoond dat VNS-therapie iemand kan genezen van depressie. Het werkt niet voor iedereen. Voor de meeste patiënten waarbij de therapie aanslaat, geldt dat de afname van de depressiesymptomen langzaam is. Bij sommige patiënten doen er zich bij VNS-therapie geen wijzigingen voor in de symptomen en bij andere patiënten kunnen de symptomen zelfs verslechteren na VNS-therapie. Artsen kunnen op dit moment nog niet voorspellen welke patiënten op VNS-therapie zullen reageren.



**Opmerking:** zie “Verwachte mate van respons op VNS-therapie” op pagina 10.

## 4 Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Net als andere soorten behandeling van depressie gaat VNS-therapie gepaard met enige risico's. Bespreek de volgende waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen, bijwerkingen en gevaren met uw arts. Vraag naar eventuele risico's die niet in deze handleiding zijn besproken maar waarvan u wel op de hoogte dient te zijn.


### 4.1 Waarschuwingen

#### 4.1.1 Algemene waarschuwingen

- **Gebruik:** dit apparaat is een permanent implantaat. Het mag uitsluitend worden gebruikt bij patiënten met ernstige depressiviteit die niet reageren op de gebruikelijke psychiatrische behandeling. Het mag uitsluitend worden voorgeschreven en bewaakt door artsen met een specifieke opleiding en expertise in de behandeling van behandelingsresistente depressie en het gebruik van dit apparaat. Het apparaat mag alleen worden geïmplantéerd door artsen die zijn opgeleid in operaties aan de carotisschede en die een specifieke opleiding hebben gevolgd in de implantatie van dit apparaat.
- **Verergerde depressie/neiging tot zelfdoding:** u dient zorgvuldig te worden geobserveerd op klinische verergering en suïcidale gedachten of gedrag (neiging tot zelfdoding), in het bijzonder na veranderingen in de medicatie(dosis) of stimulatieparameters van de VNS-therapie.
- **Ongeoorloofd gebruik:** de veiligheid en doeltreffendheid van het VNS-therapiesysteem zijn niet vastgesteld voor gebruik dat buiten de goedgekeurde gebruiksindicaties valt. De veiligheid en doeltreffendheid van VNS-therapie *zijn niet vastgesteld* voor personen met de volgende aandoeningen:
  - ◆ acute suïcidale gedachten/acuut suïcidaal gedrag
  - ◆ andere gelijktijdige vormen van hersenstimulatie
  - ◆ andere progressieve neurologische ziekten behalve epilepsie of depressie
  - ◆ geschiedenis van dysautonomie
  - ◆ geschiedenis van flauwvallen (vasovagale syncope)
  - ◆ geschiedenis van longaandoeningen of -stoornissen, waaronder kortademigheid en astma
  - ◆ geschiedenis van ulcus (gastrisch, duodenaal of anders)
  - ◆ onregelmatige hartslag (cardiale aritmie) of andere hartafwijkingen
  - ◆ reeds aanwezige heesheid
  - ◆ slechts één nervus vagus
  - ◆ voorgeschiedenis van bipolaire aandoening met elkaar snel opvolgende stemmingswisselingen (rapid cycling)
  - ◆ voorgeschiedenis van eerdere therapeutische hersenchirurgie of hersenletsel
  - ◆ voorgeschiedenis van schizofrenie, schizo-affectieve stoornis of waanstoornissen

- **Moeilijkheden met slikken:** moeilijkheden met slikken kunnen zich voordoen bij actieve stimulatie; verergering van moeilijkheden bij het slikken kan aspiratie veroorzaken. Het gebruik van de magneet om de stimulatie tijdelijk te stoppen tijdens het eten kan het probleem met de ademhaling tijdelijk verminderen.
- **Kortademigheid:** kortademigheid kan zich voordoen bij actieve VNS-therapie, in het bijzonder wanneer u lijdt aan een chronische obstructieve longziekte of astma.
- **Obstructieve slaapapneu:** het gebruik van het VNS-therapieapparaat kan (reeds aanwezige) obstructieve slaapapneu veroorzaken/verergeren (bij slaapapneu stopt de patiënt in zijn/haar slaap steeds voor korte tijd met ademen). Bezoek uw arts als u tekenen of symptomen vertoont van obstructieve slaapapneu of als uw obstructieve slaapapneu erger wordt.
- **Apparatuurstoring:** apparatuurstoring kan pijnlijke stimulatie of een stimulatie met gelijkstroom veroorzaken. In beide gevallen kan de zenuw worden beschadigd en kunnen daarmee verband houdende problemen optreden.
- **Apparaat verwijderen:** voor het verwijderen van het VNS-therapiesysteem is een aanvullende chirurgische ingreep noodzakelijk. Bij het verwijderen van het apparaat kan de arts een gedeelte van de geleider in het lichaam laten zitten. Dit kan bepaalde risico's met zich meebrengen. Zie "Medisch gevaar" op pagina 14.
- **Manipulatie van het apparaat:** manipuleer de generator en de geleider niet door de huid. Dit kan schade veroorzaken of de geleider loskoppelen van de generator en/of mogelijk schade veroorzaken aan de nervus vagus.
- **Apparaattrauma** — Een stomend trauma aan de nek en / of een deel van het lichaam waaronder de lead is geïmplant, kan mogelijk leiden tot schade aan de lead.

#### 4.1.2 MRI-waarschuwingen

- **Voordat er een MRI wordt uitgevoerd: bel uw arts, zodat uw VNS-therapiesysteem besproken kan worden met het MRI-personeel.** In veel gevallen kan een MRI veilig worden uitgevoerd onder bepaalde omstandigheden. Echter, in een aantal andere gevallen kan het nodig zijn om het VNS-therapiesysteem chirurgisch te verwijderen voordat een MRI wordt uitgevoerd. *Voordat* u een MRI-scan ondergaat, wordt de diagnostische informatie van het VNS-systeem verzameld en de stroom uitgeschakeld. Nadat de scan is voltooid, wordt de stroom weer ingeschakeld. Uw dokter beschikt over uitgebreide MRI-gerelateerde informatie in de artsenhandleiding.
- **MRI-onveilig:**  de VNS-therapiepatiëntmagneet is **MRI-onveilig**. De patiëntmagneet mag *niet* in de ruimte met de MRI-scanner worden meegenomen. De magneet kan in een gevaarlijk vliegend voorwerp veranderen als deze door het sterke magnetische veld van de MRI-scanner wordt aangetrokken.
- **Pijn of ander gevoel tijdens MRI-scan:** indien u tijdens een MRI-scan pijn, ongemak, verhitting of andere ongewone sensaties bemerkt, vertel dit dan aan de MRI-laborant, zodat de MRI-procedure indien nodig kan worden beëindigd.
- **Vragen? — Bel uw arts** als u vragen hebt over het ondergaan van een MRI-scan.

## 4.2 Voorzorgsmaatregelen

### 4.2.1 Alle generatormodellen

- **Gebruik tijdens zwangerschap:** de veiligheid en doeltreffendheid van het VNS-therapiesysteem zijn niet vastgesteld voor gebruik tijdens zwangerschap.
- **De stimulatie kan mogelijk irritatie van de larynx veroorzaken:** patiënten die roken hebben een verhoogd risico op irritatie van de larynx.

### 4.2.2 Alleen model 1000

- **Dag-/nachtprogramma:** de optionele functie voor een dag-/nachtprogramma past zich niet automatisch aan de zomertijd of tijdzones aan. Als u deze functie gebruikt, dient u uw arts te bezoeken om de generator te herprogrammeren voor veranderingen in de tijdsinstellingen.

## 5 Gevaren

### 5.1 Omgevingsrisico's

Bepaalde apparaten kunnen van invloed zijn op de generator als u er te dicht bij in de buurt komt. Blijf erbij uit de buurt en vermijd apparatuur met zendantennes.

- **Waarschuwborden voor pacemakers:** praat met uw arts voordat u naar plaatsen gaat met waarschuwborden voor pacemakers.
- **Kleine huishoudelijke apparaten:** het op normale wijze bedienen van magnetrons en andere kleine elektrische apparaten, zoals broodroosters, haardrogers en elektrische scheerapparaten, *zou geen invloed moeten hebben* op de generator.
- **Mobiele telefoons:** mobiele telefoons kunnen van invloed zijn op bepaalde geïmplanteerde hartdefibrillators of pacemakers, maar de meest recente tests tonen aan dat zij *geen effect* hebben op de generator.
- **Zendapparaten:** het op de juiste wijze bedienen van elektrische ontstekingsystemen en voedingsgeleiders *zou geen invloed moeten hebben* op de generator. Bronnen met een hoog energieniveau, zoals zendantennes, *kunnen storing in het apparaat veroorzaken*. Blijf op ten minste 1,8 meter afstand van apparatuur die storing in uw apparaat veroorzaakt.
- **Diefstalbeveiliging, beveiligingssystemen op vliegvelden en andere metaaldetectors:** diefstalbeveiliging en metaaldetectors *zouden geen invloed moeten hebben* op en niet beïnvloed kunnen worden door de generator. Als voorzorgsmaatregel moet u echter met een constante snelheid door deze apparaten lopen. Blijf niet in de buurt van de apparaten staan en houd ten minste 40 centimeter (16 inch) afstand.
- **Electronic article surveillance (elektronische diefstalpreventieapparatuur) Deactivators van systeemplakjes:** de deactivators van systeemplakjes die in veel winkels worden gebruikt, kunnen interferentie met VNS-therapie veroorzaken wanneer ze in de buurt van de generator worden gebruikt. Dit kan resulteren in onbedoelde activiteiten of pulseringen stopzetten. Blijf ten minste 60 centimeter uit de buurt van deactivators van plakjes om mogelijke interferentie te voorkomen.
- **Apparaten met een sterk elektromagnetisch veld:** elektrische of elektromagnetische apparaten met een sterk statisch of pulserend magnetisch veld kunnen de generator plotseling starten. Dergelijke apparaten kunnen sterke magneten, tabletcomputers en hun hoezen, tondeuses, vibrators, antidiefstal-ontkoppelingssystemen en luidsprekers zijn. Houd dit soort apparaten op ten minste 20 centimeter (8 inch) afstand van uw borst. Als uw generator stopt wanneer u zich in een sterk elektromagnetisch veld bevindt, beweegt u van de storingsbron vandaan zodat het apparaat weer normaal gaat werken.

### 5.2 Medisch gevaar

Medische apparatuur, procedures en chirurgie met bepaalde elektrische instrumenten kunnen de werking van het VNS-therapie-systeem beïnvloeden en soms de generator of de geleider beschadigen.



Zorg dat het medisch personeel weet dat een apparaat in uw borst is geïmplanteerd.



Bel uw altijd arts voordat u medische onderzoeken ondergaat die van invloed kunnen zijn op of kunnen worden beïnvloed door het VNS-therapiesysteem. Mogelijk dienen er voorzorgsmaatregelen te worden getroffen.

- **Routinematige diagnostische procedures:** de meeste routinematige diagnostische procedures, zoals diagnostische echografie en radiografie (röntgenstraling), *zouden geen invloed moeten hebben* op het VNS-therapiesysteem.
- **Mammografie:** aangezien de generator zich in uw borst bevindt, dient u voor een mammogram mogelijk een speciale houding aan te nemen. Anders wordt het apparaat als een schaduw op het mammogram waargenomen. Een laesie of knobbel in dat gebied kan dan mogelijk bijna niet of niet worden waargenomen. Zorg dat uw arts en de röntgenonderzoeker op de hoogte zijn van uw implantaat.
- **Behandeling met straling:** behandeling met straling, kobaltnachines en lineaire versnellers *kunnen* de generator beschadigen. Tot op heden zijn er nog geen tests uitgevoerd. De invloed van straling op het apparaat is onbekend. Praat met uw arts als u van plan bent om u te laten bestralen.
- **Overige procedures:** externe cardiale defibrillatie en andere procedures voor hartproblemen alsmede extracorporale schokgolf-lithotripsie (niersteenvergruizing), diathermie en elektrocauterisatie *kunnen mogelijk schade aan de generator veroorzaken*. Als u een van deze procedures hebt ondergaan en uw arts daarvan niet op de hoogte is, laat u de generator controleren. Hoewel *diagnostische* echoscopie *geen invloed hoort te hebben* op het VNS-therapiesysteem, kan *therapeutische* echoscopie *wel schade veroorzaken* aan de generator of onbedoeld letsel bij u veroorzaken.

### 5.3 Storing van andere apparaten

Wanneer de generator stimuleert, wordt ingesteld of wordt getest, kunnen apparaten in de buurt mogelijk kortstondig worden gestoord. Indien dit gebeurt, gaat u op ten minste 1,8 meter (6 voet) afstand van dergelijke apparaten staan.

- **Radio's en gehoorapparaten:** de generator kan apparaten storen die met een frequentie van 30 kHz tot 100 kHz werken. Gehoorapparaten en transistorradios werken binnen dit bereik. In theorie zou de generator invloed op deze apparaten kunnen hebben maar er zijn tot op heden geen effecten gemeld. Er zijn geen uitgebreide tests uitgevoerd, dus zijn de effecten onbekend.
- **Geïmplanteerde apparaten:** de generator kan mogelijk de werking storen van andere geïmplanteerde medische apparaten, zoals pacemakers en implanteerbare defibrillators. Het gaat hierbij om waarnemingsproblemen. Deze zouden kunnen leiden tot een verkeerde respons van de generator.
- **Creditcards en computerschijven:** de magneten van VNS-therapie zijn zeer sterk. Ze *kunnen* televisies, computerschijven, creditcards en andere voorwerpen *beschadigen* die door sterke magnetische velden worden beïnvloed. Houd de magneet op ten minste 25 centimeter (10 inch) afstand van deze voorwerpen. **Bewaar de magneten niet in de buurt.**



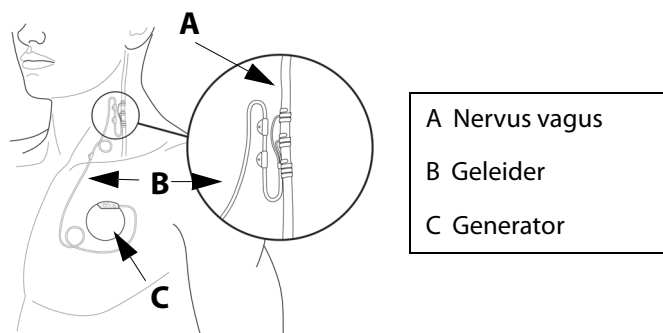
## 6 Operatie implantaat

Voor VNS-therapie dienen de generator en de geleider met een chirurgische ingreep door een chirurg te worden ingebracht. Wanneer u uw arts bezoekt voor vervolfgafspraken, controleert hij of zij de instellingen en wijzigt hij/zij deze indien nodig.

### 6.1 Plaatsing van de generator en de geleider

De generator wordt onder de huid van het bovenste deel van de borstkas geplaatst. De geleider wordt aangesloten op de nervus vagus aan de linkerkzijde van de nek, loopt onder de huid door en wordt aangesloten op de generator. Zie Afbeelding 4.

**Afbeelding 4. Locatie implantaat**



### 6.2 Operatie

De operatie voor plaatsing van het implantaat duurt 1 à 2 uur en u wordt geheel verdoofd hoewel soms lokale anesthesie wordt toegediend. U dient waarschijnlijk een nacht in het ziekenhuis door te brengen.

De chirurg maakt een kleine incisie aan de linkerkant van uw nek en een tweede incisie onder het sleutelbeen in de borst of in de oksel. De geleider wordt onder de huid van de ene incisie naar de andere incisie gevoerd. De chirurg verbindt de geleider aan de linker nervus vagus in de nek en koppelt daarna het andere uiteinde van de geleider in de generator. De generator wordt in het 'zakje' geplaatst dat op de locatie van de incisie is gecreëerd onder het sleutelbeen. Tot slot sluit de chirurg de incisies. Zie Afbeelding 4. De operatie kan ongedaan worden gemaakt als u en uw arts ooit mochten besluiten om het VNS-therapiesysteem te laten verwijderen. Het verwijderen van de generator en/of geleider vereist opnieuw een chirurgische ingreep.



Het kan gebeuren dat de arts er bij het verwijderen van het VNS-therapiesysteem toe besluit een gedeelte van de geleider te laten zitten om het risico van beschadiging van de nervus vagus te beperken. Dit kan bepaalde risico's met zich meebrengen (**zie** "Medisch gevaar" op pagina 14).

## 7 Follow-up na de operatie

De generator wordt normaal gesproken twee weken na implantatie ingeschakeld. Uw arts programmeert de juiste instellingen voor u in de generator. Tijdens dat bezoek en alle latere bezoeken zal uw arts het VNS-therapiesysteem controleren. Uw arts zal controleren of het systeem goed werkt en of de behandeling niet onaangenaam voor u is. Informeer uw arts bij uw volgende bezoek als u de routinematige stimulatie niet meer voelt. Uw arts kan besluiten om de instellingen te wijzigen.



LivaNova raadt u aan om **ten minste elke 6 maanden** uw arts te bezoeken. **Uw arts controleert of het VNS-therapiesysteem veilig is en efficiënt werkt.**

U krijgt een implantatie- en garantieregistratiekaart waarop informatie staat over uw generator en geleider.



Draag de patiëntimplantaatkaart altijd bij u.

U krijgt ook een patiëntimplantaatkaart waarop informatie staat over uw generator en geleider, de naam en het nummer van uw arts, en andere informatie die nodig is indien er zich een noodgeval met het apparaat voordoet.

Overweeg registratie bij een service zoals de MedicAlert<sup>®</sup> Foundation ([www.medicalert.org](http://www.medicalert.org)) zodat informatie over het VNS-therapiesysteem wanneer nodig beschikbaar is voor ziekenhuis- en ambulancepersoneel. Raadpleeg uw arts als u vragen over de MedicAlert Foundation hebt.

### 7.1 Antidepressiva

De meeste patiënten die VNS-therapie ondergingen tijdens de klinische onderzoeken bleven ook antidepressiva gebruiken. Een aanzienlijk aantal patiënten kreeg tijdens de onderzoeken nieuwe medicijnen voorgeschreven of de dosis van hun oude medicijnen werd verhoogd.

Uw arts kan u aanraden uw antidepressiva te blijven innemen nadat u met de VNS-therapie bent begonnen. Hij/zij kan ook beslissen nieuwe medicijnen toe te voegen voor uw behandeling. Volg altijd de aanwijzingen van uw arts over medicijngebruik.

### 7.2 Nadat de behandeling is gestart

#### 7.2.1 Algemene bijwerkingen

**Bel onmiddellijk uw arts** als het volgende gebeurt:

- u bent constant hees;
- de stimulatie wordt pijnlijk of onregelmatig;
- de stimulatie veroorzaakt verstikking, problemen met ademen, problemen met slikken of een verandering in de hartslag;
- uzelf of iemand anders merkt veranderingen op in uw niveau van bewustzijn (u bent bijvoorbeeld voortdurend slaperig);
- u denkt dat de generator mogelijk niet goed stimuleert of dat de batterij van het VNS-therapiesysteem leeg is (stopt met stimuleren);

- u merkt iets nieuws of ongebruikelijks op en denkt dat dit verband houdt met de stimulatie.
  - ⓘ **Opmerking:** zie “Complicaties in verband met het apparaat” op pagina 22.
- Het gevoel dat u gewoonlijk heeft tijdens stimulatie wordt sterker of zwakker.
- uw depressiesymptomen of neiging tot zelfdoding (suïcidale gedachten of gedrag) worden sterker.
  - ⓘ **Opmerking:** zie “Aanvullende veiligheidsoverwegingen” op pagina 35.

## 7.2.2 Medische onderzoeken en andere apparatuur

**Bel uw arts voordat u:**

- **medische onderzoeken** ondergaat die van invloed kunnen zijn op of kunnen worden beïnvloed door het VNS-therapiesysteem, zoals een MRI-scan (kernspinresonantietomografie).
- **een MRI-scan ondergaat.** Aangezien u een VNS-therapiesysteem hebt, kunt u bepaalde MRI-scans wel ondergaan, maar andere niet. Als u een MRI-scan ondergaat, moet dit onder bepaalde voorwaarden worden uitgevoerd. **Bel altijd uw arts voordat u een MRI-scan ondergaat.**
  - ⓘ **Opmerking:** zie “MRI-waarschuwingen” op pagina 12.
- **andere medische apparaten laat implanteren.**
  - ⓘ **Opmerking:** zie “Medisch gevaar” op pagina 14.

## 8 VNS-therapiemagneten

Na de operatie krijgt u van uw arts twee magneten en accessoires. Beide soorten magneten bevatten een sterke magneet in een plastic behuizing in de vorm van een horloge. Bij normaal gebruik blijven ze ongeveer 3 jaar op volle sterkte.

### 8.1 Waarschuwingen magneet

- **Als de stimulatie pijnlijk is**, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Draag de magneet altijd bij u**. Laat aan uw familie of zorgverleners zien hoe ze de magneet dienen te gebruiken.
- **Plaats de magneet niet boven een pacemaker** omdat dit de werking van de pacemaker kan beïnvloeden en de pacingfrequentie kan wijzigen.
- **Plaats de magneet niet boven een defibrillator** (ook ICD genoemd) omdat hierdoor het apparaat kan worden uitgeschakeld.

### 8.2 Voorzorgsmaatregelen magneet

- **Leg of bewaar de magneten nooit naast** pasjes of kaarten met een magneetstrip, televisies, computers, computerschijven, magnetrons, horloges of andere magneten. Houd ze op ten minste 25 centimeter (10 inch) afstand.
- **Laat de magneten niet vallen**. Ze kunnen breken als ze op een hard oppervlak vallen.
- **Om scheuren in en beschadiging van het kunststof etui te voorkomen**, dient de magneet te worden bewaard bij temperaturen tussen  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $-4\text{ }^{\circ}\text{F}$ ) en  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $131\text{ }^{\circ}\text{F}$ ).
- **Als u een van uw magneten verliest en een vervanging nodig hebt**, neem dan contact op met uw arts.
- **Als u niet zeker weet hoe u de magneet moet gebruiken of als u vragen hebt**, vraag dan uw arts om meer informatie.

### 8.3 Hanteren van de VNS-therapiemagneten

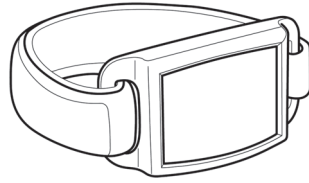
U ontvangt uw patiëntmagneet na de ingreep. U dient deze altijd bij u te dragen. U kunt de polsband van het horlogetype of de riemclip gebruiken, of de magneet in een broekzak, jaszak of portemonnee stoppen. Zie "Accessoires magneet" op pagina 19 voor meer informatie. Houd u aan alle bovenstaande aandachtspunten. De magneet kan worden gereinigd met een zachte doek of spons en een niet-schurend reinigingsmiddel.

### 8.4 Accessoires magneet

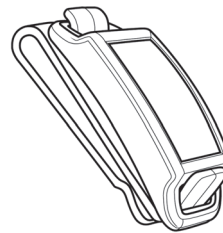
Het accessoire in de vorm van een horloge kunt u met de polsband aan uw pols bevestigen. De magneet moet zich aan de onderzijde van uw pols bevinden zodat u de magneet boven de generator kunt plaatsen om de stimulatie te stoppen.

Het accessoire in de vorm van een bieper kunt u als een bieper aan uw riem bevestigen. De magneet en clip kunnen verwijderd worden zonder deze uit elkaar te halen en kunnen tegen de generator gehouden worden om stimulatie stop te zetten.

## Afbeelding 5. Accessoires van de magneet



Horlogetype (armband)



Biepertype (clip aan riem)

### 8.5 Werking van de magneet

VNS-therapiegeneratoren bevatten een component die een magneetschakelaar wordt genoemd en de aanwezigheid van een magnetisch veld kan waarnemen. Wanneer u een magneet boven de generator houdt, sluit **de magneetschakelaar** die zich in de generator bevindt als een poort. Wanneer de magneet de schakelaar sluit, kan het signaal 'normaal' (stimulatie) niet passeren. Wanneer de magneet de schakelaar sluit, wordt de generator tijdelijk uitgeschakeld. Wanneer de magneet wordt verwijderd, wordt de generator weer ingeschakeld en kan deze weer stimuleren.

### 8.6 Gebruik van de magneet

Draag altijd een magneet bij u voor het geval dat u de generator UIT moet zetten.

De magneet kan worden gebruikt om de stimulatie tijdelijk stop te zetten of om de generator UIT te schakelen:

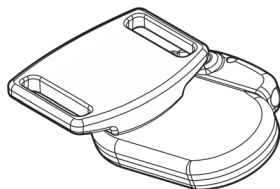
- Wanneer u van plan bent te zingen of een toespraak wilt houden (als u stimulatie hierbij onprettig vindt).
- Wanneer u eet (indien u problemen hebt met slikken).
- Wanneer de stimulatie onaangenaam of pijnlijk wordt.

#### De stimulatie onderbreken:

1. Plaats de magneet boven de generator (zie Afbeelding 6). Als de stimulatie niet ophoudt, beweegt u de magneet heen en weer totdat de stimulatie stopt.

**i** **Opmerking:** om de juiste stand van de magneet met de generator weer te geven, is de magneet getekend zonder riemklem of polsband. De riemklem en polsband gebruiken dezelfde magneet.

## Afbeelding 6. Stimulatie stopzetten



De correcte stand van de magneet kan van patiënt tot patiënt variëren. De stand is afhankelijk van de manier waarop de generator is geïmplant. Zoek naar de stand die voor u het beste werkt.

2. Blijf de magneet boven de generator houden. Maak indien nodig de magneet aan uw borst vast met een elastiekband.
3. Bel onmiddellijk uw arts als u de stimulatie hebt gestopt omdat deze pijnlijk was of ongebruikelijk aanvoelde.

**Met toestemming van uw arts kunt u de magneet tijdelijk kort bevestigen**, om bijvoorbeeld een liedje te zingen. De generator stimuleert niet wanneer u de magneet hebt bevestigd. De stimulatiecyclus begint weer wanneer u de magneet verwijdert.

## 8.7 Vervangen van de magneten

Neem voor het bestellen van een nieuwe magneet contact op met uw arts.



Alle magneten kunnen na verloop van tijd **hun kracht verliezen**. Bel uw arts als u vermoedt dat een van de magneten niet werkt.

## 9 Complicaties in verband met het apparaat

Complicaties die in verband zijn gebracht met het VNS-therapiesysteem kunnen veroorzaakt worden door:

- Operatie
- Defect van de generator (werkt niet)
- Lege batterij
- Het aanraken of bewegen van het apparaat door de huid heen

### 9.1 Operatie

Alle vormen van chirurgie brengen risico's met zich mee. Naast de risico's die worden beschreven in "Profiel van bijwerkingen en veiligheid van VNS-therapie zoals waargenomen tijdens klinisch onderzoek bij patiënten die leden aan depressie" op pagina 32, zijn er ook potentiële mechanische complicaties met betrekking tot de chirurgische implantatie van het apparaat. De generator en/of de geleider kunnen bewegen of door de huid naar buiten komen (dit gebeurt slechts zeer zelden). De geleider kan ook breken of van de generator loskomen.

### 9.2 Defect van de generator (apparaat werkt niet goed)

De generator kan defect raken, hoewel dit zeldzaam is. Stimulatie door een generator die niet goed werkt, kan intense nekpijn, heesheid, verstikking of problemen met ademen veroorzaken.



**Stimulatie door een generator die niet goed werkt, kan de nervus vagus beschadigen** en leiden tot permanente heesheid of andere complicaties. Door een defect van de generator kan de batterij sneller leegraken dan verwacht. **Als u last heeft van deze symptomen** of als de stimulatie pijnlijk, onregelmatig of aanhoudend wordt, plaatst u de magneet boven de generator en houdt u hem daar vast om de stimulatie te stoppen (zie "Gebruik van de magneet" op pagina 20) en belt u onmiddellijk uw arts.

### 9.3 Lege batterij

De batterij van de generator gaat 1 tot 16 jaar mee. De levensduur hangt af van:

- Het model generator
- De door uw arts gekozen stimulatie-instellingen
- De interactie van de geleider en de nervus vagus op lange termijn

De generatorbatterij verliest langzaam zijn vermogen. Wanneer hij leeg begint te raken, verandert de stimulatie. U ervaart deze wijziging mogelijk als een onregelmatige stimulatie. Wanneer de batterij helemaal leeg is, stopt de stimulatie volledig.

De dosisinstellingen bepalen hoelang de batterij in de generator meegaat. De batterij gaat bij een hogere instelling bijvoorbeeld 3 jaar mee, vergeleken met 8 jaar bij een lagere instelling. Vraag uw arts naar de volledige reeks instellingen en hun invloed op de levensduur van de batterij.

Wanneer de batterij in uw generator leeg begint te raken, dient de generator te worden vervangen om de VNS-therapie te kunnen voortzetten. Hiervoor is opnieuw een operatie vereist. Tijdens de operatie wordt u verdoofd; hij duurt gewoonlijk minder dan een uur.

De vervanging of verwijdering van de geleider is een andere procedure. Deze is niet vereist voor het routinematig vervangen van de generator.



**Als de stimulatie volledig is gestopt** (als de generatorbatterij leeg is) kan het gebeuren dat u een verandering waarneemt in de symptomen van uw depressie. Bel uw arts als u denkt dat de generator niet goed werkt.

## 9.4 Manipulatie van de generator en de geleider

De generator wordt tijdens de operatie vastgezet, maar kan enigszins bewegen. U kunt na de operatie de geleider mogelijk onder de huid voelen. Dit gevoel is normaal en zou na enkele weken minder moeten opvallen. U mag de geleider nooit manipuleren.



Beweeg of draai de generator nooit en manipuleer de geleider nooit. Dat kan schade aan de geleider of de nervus vagus tot gevolg hebben. Hierdoor dienen wellicht de geleider en de generator te worden vervangen.



## 10 **Patiëntregistratie en veiligheidsmaatregelen**

Overheidsinstellingen eisen van de makers van implanteerbare apparaten dat zij contact opnemen met personen bij noodgevallen met het apparaat. LivaNova houdt een register bij van personen bij wie de generator en de geleider zijn geïmplanteerd. Deze informatie wordt in vertrouwelijke dossiers bewaard. Het is een permanent opgeslagen onderdeel van de implantatieprocedure. LivaNova geeft dossiers alleen vrij als dit wettelijk is vereist.



Stuur LivaNova **een adreswijziging** als u verhuist.

## 11 **Veelgestelde vragen**

### **Hoe reageren de meeste mensen op VNS-therapie?**

Toen het apparaat in klinische trials werd getest, namen de symptomen van depressie bij de meeste patiënten af. Bij sommige patiënten werden geen veranderingen waargenomen in de depressiesymptomen en bij andere patiënten werden de symptomen erger tijdens VNS-therapie. Onder die patiënten waarbij wel een verbetering werd waargenomen tijdens VNS-therapie manifesteerden de verbeteringen zich pas na VNS-therapie gedurende 6 maanden of langer.

### **Hoe weet ik of het zal helpen voordat de generator en de geleider worden geïmplanteed?**

Op dit moment is het niet mogelijk om te voorspellen hoe u zult reageren.

### **Wat zijn de resultaten van de klinische onderzoeken van VNS-therapie?**

In deze handleiding wordt een overzicht gegeven van de belangrijke resultaten m.b.t. de veiligheid en doeltreffendheid die zijn verkregen uit de klinische onderzoeken. Uw arts kan u informatie geven over de klinische trials (onderzoeken).

### **Wat zijn de bijwerkingen van VNS-therapie?**

De meest voorkomende waargenomen bijwerkingen tijdens VNS-therapie zijn stemverandering (vaak omschreven als heesheid), een onaangenaam gevoel in de nek (meestal wat pijn of een tintelend gevoel), hoesten, kortademigheid, moeilijkheden bij het slikken en een dichtgeknepen gevoel in de keel. Deze bijwerkingen doen zich vaak uitsluitend voor wanneer de generator AAN staat. Andere, minder algemene bijwerkingen worden besproken in "Profiel van bijwerkingen en veiligheid van VNS-therapie zoals waargenomen tijdens klinisch onderzoek bij patiënten die leden aan depressie" op pagina 32. Over het algemeen worden de meeste bijwerkingen na verloop van tijd minder merkbaar.

### **Wat moet ik mij voorstellen bij implantatiechirurgie?**

U wordt geheel of plaatselijk verdoofd. De operatie duurt meestal 1 à 2 uur. De operatie wordt poliklinisch uitgevoerd (u gaat dezelfde dag nog naar huis) of u dient een nacht in het ziekenhuis te blijven. De chirurg kan u meer vertellen over het narcosemiddel, de operatie en het verblijf in het ziekenhuis zodat u weet wat u kunt verwachten.

### **Zijn er risico's aan de chirurgie verbonden?**

Aan elke chirurgische ingreep is een bepaald risico verbonden. Het is belangrijk dat u deze vraag met uw chirurg bespreekt.

### **Zijn de littekens zichtbaar?**

Bij iedereen is de genezing en littekenvorming anders. U kunt wat littekenvorming van de chirurgie verwachten. De meeste mensen denken niet dat littekenvorming na chirurgie een groot probleem is. Als het voor u een probleem is, bespreekt u dit met uw chirurg.

### ***Kunnen anderen het geïmplanteerde apparaat door mijn huid zien?***

De lead zit vast aan de nervus vagus en is niet zichtbaar. De generator is schijfvormig en heeft een doorsnede tot ongeveer 5 cm, afhankelijk van het model. Als u een klein gestel hebt of erg mager bent, kan het apparaat onder uw linkersleutelbeen te zien zijn. Neem contact op met uw arts als u zich zorgen maakt.

### ***Wat gebeurt er na de operatie?***

Na de operatie (doorgaans 2 weken later) programmeert de arts de behandelingsinstellingen voor uw apparaat in. Als de stimulatie onaangenaam aanvoelt, kan uw arts de instellingen wijzigen zodat het comfortabeler aanvoelt. De arts gebruikt de programmeer-Wand om de stimulatie-instellingen bij daarop volgende bezoeken te controleren en af te stellen.

### ***Kan ik vaststellen of de stimulatie aan is?***

Veel mensen merken dat hun stem verandert (vaak omschreven als heesheid) of krijgen een onaangenaam gevoel in hun nek (meestal wat pijn of een tintelend gevoel) tijdens stimulatie. Over het algemeen worden de meeste bijwerkingen na verloop van tijd minder merkbaar.

### ***Waar wordt de magneet in het algemeen voor gebruikt?***

U kunt de magneet gebruiken om de stimulatie te stoppen.

### ***Wanneer moet ik de magneet gebruiken?***

Gebruik de magneet om de stimulatie tijdelijk te stoppen of om de generator UIT te schakelen wanneer u van plan bent om in het openbaar te zingen of spreken (indien de stimulatie u hindert wanneer u dit doet), tijdens het eten (wanneer u moeilijkheden ondervindt tijdens het slikken) of als de stimulatie onaangenaam en pijnlijk wordt. Als u vanwege deze of enige andere reden de magneet moet gebruiken, moet u uw arts hiervan op de hoogte brengen.

### ***Is het mogelijk om alle stimulatie met de magneet te stoppen?***

Ja. Houd de magneet boven de generator en houd de magneet vast. Gebruik deze methode als u een ongebruikelijke of pijnlijke stimulatie ervaart. Bel vervolgens onmiddellijk uw arts. De magneet stopt alle stimulatie wanneer u hem op zijn plaats houdt. U moet wellicht de magneet bevestigen door deze met tape boven het geïmplanteerde apparaat vast te plakken.

### ***Wat gebeurt er als de magneet per ongeluk gedurende een langere periode boven de generator wordt gehouden?***

Er vindt geen stimulatie plaats wanneer de magneet boven de generator wordt gehouden. De stimulatie wordt pas hervat nadat de magneet is verwijderd.

### ***Hoe werkt de magneet?***

De generator heeft een sensor (de magneetschakelaar) die de magneet herkent en de stimulatie stopzet.

***Kan ik een willekeurige magneet gebruiken?***

Alleen de VNS-therapiemagneet mag voor uw VNS-therapiesysteem worden gebruikt. Als u de magneet verliest of extra magneten nodig hebt, neemt u contact op met uw arts. In geval van nood kunt u proberen om andere sterke magneten te gebruiken. Het gebruik van andere magneten heeft geen schadelijke gevolgen voor het VNS-therapiesysteem maar het is nooit zeker of een andere magneet dan die van VNS-therapie zal werken.

***Wie moet de magneet bij zich dragen?***

Zorg dat u altijd en overal de magneet bij u hebt. U wilt wellicht uw familieleden of zorgverleners de beschikking geven over een VNS-therapiemagneet.

***Is de magneet milieugevaarlijk?***

De VNS-therapiemagneet kan schade veroorzaken aan computerschijven, creditcards, horloges en andere voorwerpen die door sterke magnetische velden kunnen worden beïnvloed. Houd de magneet op ten minste 25 centimeter (10 inch) afstand van deze voorwerpen. Bewaar de magneten niet in de nabijheid van dergelijke voorwerpen.

***Heeft het gevolgen voor de sterkte van de magneet als ik hem laat vallen?***

Het laten vallen van de magneet heeft geen invloed te hebben op de sterkte van de magneet. Dit is een bekend probleem voor laag-vermogenmagnetten. De VNS-therapiemagneet is een sterke magneet die zijn vermogen niet verliest als hij valt of als de behuizing kapot gaat.

***Hoelang gaat mijn magneet mee (heeft hij een uiterste gebruiksdatum)?***

Bij normaal gebruik gaat de magneet ongeveer 3 jaar mee.

***Vragen?***

Mocht u nog andere vragen over het VNS-therapiesysteem, de onderdelen of VNS-therapie in het algemeen hebben, dan kunt u daarvoor contact opnemen met uw arts.

## 12 Verklarende woordenlijst

### **aanvullende therapie**

Aanvullend, toegevoegd; VNS is aanvullende therapie die wordt toegevoegd aan de behandeling met andere antidepressiva.

### **aspiratie**

Het per ongeluk opzuigen van voedseldeeltjes of vloeistoffen in de longen

### **behandelingsresistente depressie (TRD)**

Depressie die niet werd verholpen met behulp van behandelingen met verschillende antidepressiva

### **diathermie**

Diathermie is een behandeling om genezing te bevorderen of pijn te verminderen

### **dysautonomie**

Een term die wordt gebruikt om verschillende medische aandoeningen te omschrijven die een defect in het autonoom zenuwstelsel veroorzaken, welke de 'automatische' functies van het lichaam controleren waar we niet bewust over nadenken (bijv. hartslagfrequentie, bloeddruk, spijsvertering, verwijding en samentrekken van de pupillen, nierfunctie en temperatuurbeheersing)

### **elektrode**

Onderdeel van de VNS-therapiegeleider dat met de nervus vagus wordt verbonden

### **generator**

VNS-therapieapparaat dat in de borst van de patiënt is geïmplanteerd; bevat de batterij en verzorgt de stimulatie van de nervus vagus via de VNS-therapiegeleider

### **HRSD<sub>24</sub>**

Standaardtest voor artsen om de depressiesymptomen te meten, Hamilton-beoordelingsschaal voor depressie, 24 items

### **IDS-SR<sub>30</sub>**

Standaardtest om de door patiënten gemelde depressiesymptomen te meten – Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report

### **geleider**

VNS-therapiegeleider; kleine draad waarmee de VNS-therapiegenerator wordt aangesloten op de nervus vagus

### **klinisch voordeel**

De categorieën die worden toegewezen om wijzigingen in depressiesymptomen te beschrijven aan de hand van de Hamilton-beoordelingsschaal voor depressie (schaal van 24 items voor mate van depressie, HRSD) na afloop van VNS-therapie

- **Betekenisvol klinisch voordeel:** vermindering van 25% tot 49% van depressiesymptomen
- **Zeer betekenisvol klinische effect:** vermindering van 50% tot 74% van depressiesymptomen
- **Uitzonderlijk klinisch voordeel:** vermindering van meer dan 75% van depressiesymptomen

### **klinische onderzoeken**

Tests voor de doeltreffendheid en veiligheid van de therapie bij mensen

### **LivaNova**

Het bedrijf dat het VNS-therapiesysteem maakt

### **MADRS**

Standaardtest om de door de arts gemelde depressiesymptomen te meten – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, algemeen gebruikt in Europa

### **magneetschakelaar**

Een mechanisme dat werkt als een poort. Als de poort door de magneet wordt gesloten, kan het signaal (stimulatie) niet worden doorgelaten en wordt de generator tijdelijk uitgeschakeld

### **MR**

Magnetische resonantie

### **MRI**

Magnetic resonance imaging

### **MRI-onveilig**

Een artikel dat in alle MRI-omgevingen gevaar oplevert

### **nervus vagus**

Een zenuw die vanuit de hersenen via de nek naar de belangrijkste organen (t.w. hart, longen, maag) in het bovenlichaam loopt.

### **nervusvagusstimulatie (VNS)**

Het elektrische signaal dat van de generator naar de nervus vagus wordt gestuurd

### **onder bepaalde voorwaarden MRI-veilig**

Een onderdeel waarvan is aangetoond dat het geen bekende risico's met zich meebrengt in een bepaalde MRI-omgeving en tijdens bepaald MRI-gebruik

**programmeer-Wand**

VNS-therapie-instrument dat gebruikt wordt om het VNS-therapieapparaat en de instellingen te controleren of te wijzigen

**remittent**

Een deelnemer van het onderzoek die, volgens resultaten van standaardtests, na VNS-therapie geen enkel symptoom van depressie meer vertoonde. Ook wel een volledige respondent genoemd.

**respondent**

Een deelnemer aan het onderzoek wiens symptomen van depressie, volgens de resultaten van standaard tests, na behandeling met VNS-therapie met 50% of meer zijn afgenomen.

**stimulatie**

Het elektrische signaal dat vanuit de generator naar de hersenen wordt gestuurd

**stimuleren**

Elektrisch signaal sturen; met VNS-therapie stuurt de generator een elektrisch signaal door de geleider naar de nervus vagus, die het signaal naar de hersenen doorstuurt

**VNS Therapy®**

Behandeling door middel van stimulatie van de nervus vagus

**VNS-therapiesysteem**

All onderdelen die VNS-therapie leveren: generator, geleider, programmeer-Wand, programmeercomputer, programmeersoftware en magneten

## 13 Contactgegevens



**Fabrikant**

**LivaNova USA, Inc.**  
100 Cyberonics Blvd  
Houston, Texas 77058  
USA

**EC REP**

**Gemachtigd vertegenwoordiger**

**LivaNova Belgium NV**  
Ikaroslaan 83  
B-1930 Zaventem  
BELGIUM

**Internet**

[www.livanova.com](http://www.livanova.com)

Rapporteer alle bijwerkingen gerelateerd aan uw apparaat aan uw arts en aan uw lokale regelgevende instantie:

Australië - <https://www.tga.gov.au/>

Canada - <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>

UK - <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>

EU - [https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/contacts\\_en](https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/contacts_en)



## **14 Profiel van bijwerkingen en veiligheid van VNS-therapie zoals waargenomen tijdens klinisch onderzoek bij patiënten die leden aan depressie**

Dit hoofdstuk beschrijft de bijwerkingen en veiligheidsproblemen die werden geconstateerd in de klinische onderzoeken die ertoe hebben geleid dat VNS-therapie werd goedgekeurd als behandeling voor patiënten met behandelingsresistente depressie. Zowel de bijwerkingen en veiligheidsproblemen die betrekking hebben op de chirurgische implantatieprocedure van het VNS-therapiesysteem als die in verband met de stimulatie van de nervus vagus worden behandeld. Daarnaast behandelt dit hoofdstuk een aantal specifieke veiligheidsoverwegingen voor de behandeling van patiënten die aan depressie lijden.

### **14.1 Overzicht van klinische onderzoeken**

Het onderzoek naar de veiligheid en doeltreffendheid werd uitgevoerd bij in totaal 295 mannen en vrouwen die, naast hun gebruikelijke behandeling met antidepressiva, met VNS-therapie werden behandeld. Zestig van hen namen deel aan een proefonderzoek waarin de depressiesymptomen voor en na VNS-therapie met elkaar werden vergeleken. De gunstige resultaten van dat onderzoek vroegen om een tweede onderzoek. Het tweede onderzoek (ook "D-02" genoemd) bestond uit twee "fasen" en werd uitgevoerd bij personen die leden aan behandelingsresistente depressie. In de eerste fase (van 3 maanden) werd bij de helft van de 235 personen waarbij het apparaat werd geïmplant, het systeem ingeschakeld. Bij de andere helft was dit niet het geval. De patiënten wisten niet of het apparaat wel of niet was ingeschakeld. In de tweede fase van het onderzoek (ook wel de "langetermijnfase van D-02" genoemd), werd het apparaat bij alle patiënten na de eerste 3 maanden ingeschakeld en werden zij ten minste 1 jaar geobserveerd. Voor patiënten in de langetermijnfase van het onderzoek waren dosiswijzigingen van de voorgeschreven medicijnen toegestaan; ze mochten in deze periode eveneens nieuwe medicijnen of elektroconvulsietherapie (ECT) voorgeschreven krijgen. Deze patiënten werden vergeleken met een afzonderlijke groep mensen van 124 personen die leden aan behandelingsresistente depressie en die behandeld werden met antidepressiva, maar waarbij het apparaat niet werd geïmplant.

### **14.2 Chirurgische implantatieprocedure**

#### **14.2.1 Bijwerkingen die kunnen optreden als gevolg van implantatie van het VNS-therapiesysteem**

Hieronder volgt een lijst met de bijwerkingen die het vaakst werden waargenomen in verband met de chirurgische implantatie van het VNS-therapiesysteem tijdens het D-02-onderzoek. De bijwerkingen traden op bij ten minste 3% van de patiënten die deelnamen aan het D-02-onderzoek en de percentages waren als volgt:

- pijn aan de wond (36%)
- stemverandering (33%)
- reactie op de incisielocatie (bijv. roodheid, jeuk, ongemak; 29%)
- pijn in de buurt van de generator of geleiders (23%)
- andere reacties in de buurt van de generator of geleiders (bijv. zwelling, gevoeligheid; 14%)

- faryngitis (keelontsteking; 13%)
- moeilijkheden met slikken (11%)
- gevoelloosheid (11%)
- misselijkheid (9%)
- kortademigheid (9%)
- hoofdpijn (8%)
- nekpijn (7%)
- pijn op andere plaatsen (7%)
- vaker hoesten (6%)
- paresthesie (tintelend gevoel; 6%)
- infectie op de operatieplaats (4%)
- pijn op de borst (3%)
- duizeligheid (3%)
- verhoogde spieraanspanning (3%)
- verlamming van de stembanden (3%)
- huiduitslag (3%)
- onvermogen tot urineren (urineretentie; 3%)

Veel van deze bijwerkingen verdwenen binnen 30 dagen, maar in sommige gevallen hielden de bijwerkingen meer dan 90 dagen aan. Stemverandering was een van de bijwerkingen die het vaakst langer dan 90 dagen aanhield.



De implantatie van de geleider kan mogelijk de zenuw afklemmen. Bel onmiddellijk uw arts als uw stem een paar dagen na de chirurgie nog steeds hees is. (Er kunnen andere verklaringen voor dit symptoom zijn.)



Als uw VNS-generator wordt vervangen door een groter exemplaar, kan het voorkomen dat u aanvankelijk ongemak ondervindt in het te behandelen gebied of dat het ontstoken raakt. Raadpleeg uw arts als u symptomen heeft die u verontrusten of die niet overgaan.

## 14.2.2 Zeldzame chirurgische bijwerkingen

De volgende chirurgische bijwerkingen werden minder vaak dan die uit bovenstaande lijst, maar bij ten minste 1% van de patiënten, geobserveerd tijdens het D-02-onderzoek: allergische reacties, zwakte, koorts, bloeding, hartkloppingen, slaapproblemen, stijve nek, verminderde eetlust, brandend maagzuur, overgeven, bloeditstoringen, zwelling, jeuk, oorpijn, oorsuizen en dichtgeknepen gevoel in de keel. Andere ernstige bijwerkingen waren (vastgesteld bij minder dan 1% van de patiënten): voorbijgaande hartstilstand (in de operatiekamer), verlaagde hartslag (in de verkoeverkamer), abnormale gedachten (tijdens postoperatieve periode, toegeschreven aan narcose), longontsteking (tijdens de postoperatieve periode) en acuut nierfalen.

### 14.2.3 Chirurgische littekens

Er bestaan chirurgische technieken die de chirurgische littekens beperken. Praat met uw chirurg als u hierover bezorgd bent.

## 14.3 Stimulatie van de nervus vagus

Er kunnen bijwerkingen optreden als gevolg van de stimulatie van de nervus vagus met behulp van het VNS-therapiesysteem. Gewoonlijk nemen deze bijwerkingen voor de meeste patiënten af naarmate er meer tijd verstrijkt. Slechts 3% van de patiënten zette de behandeling met VNS-therapie stop als gevolg van de bijwerkingen tijdens het eerste jaar van het D-02-onderzoek. Uw arts kan er soms voor zorgen dat de bijwerkingen worden verminderd door de instellingen van het apparaat aan te passen.

Het VNS-therapiesysteem is geen medicijn. Het veroorzaakt geen aan medicijnen gerelateerde bijwerkingen en heeft geen invloed op medicijnen, waaronder eventuele antidepressiva die u gebruikt.

## 14.4 Bijwerkingen die kunnen optreden als gevolg van stimulatie van de nervus vagus

Tabel 1 vermeldt de bijwerkingen die het vaakst werden waargenomen in verband met stimulatie van de nervus vagus middels het VNS-therapiesysteem tijdens het D-02-onderzoek. De bijwerkingen die in ten minste 3% van de patiënten werden waargenomen, zijn opgenomen. In Tabel 2 staat het percentage patiënten dat deze bijwerkingen ondervond na stimulatie voor periodes van 3, 12 en 24 maanden.

**Tabel 2. Bijwerkingen in verband met stimulatie zoals waargenomen bij 3% of meer van de patiënten – onderzoek D-02**

	Aantal maanden stimulatie		
	3	12	24
Stemverandering	59%	54%	52%
Vaker hoesten	24%	7%	4%
Kortademigheid	14%	16%	14%
Nekpijn	16%	13%	15%
Moeilijkheden bij slikken	13%	5%	5%
Paresthesie (tinteling)	11%	4%	4%
Dichtgeknepen gevoel in de keel	10%	6%	5%
Pijn	6%	6%	5%
Misselijkheid	6%	1%	1%
Faryngitis (keelontsteking)	6%	5%	4%
Hoofdpijn	5%	3%	3%
Pijn op de borst	4%	2%	2%
Hartkloppingen	4%	3%	2%
Moeilijkheden bij het slapen	4%	1%	1%
Brandend maagzuur	3%	2%	2%
Verhoogde spieraanspanning	3%	4%	3%

Hoewel de meeste bijwerkingen na verloop van tijd verdwenen, maakte een aantal patiënten tijdens het hele onderzoek melding van deze bijwerkingen. Dit was voornamelijk het geval voor stemverandering, kortademigheid en nekpijn. Bepaalde bijwerkingen die door stimulatie worden veroorzaakt, treden doorgaans uitsluitend op tijdens de stimulatie (wanneer de stimulatie ingeschakeld is).

#### **14.4.1 Andere bijwerkingen die werden waargenomen tijdens VNS-therapie**

Hieronder volgt een alfabetische lijst van aanvullende bijwerkingen die werden waargenomen en waarvan ten minste een kans bestond dat zij het gevolg waren van de nervusvagusstimulatie tijdens het D-02-onderzoek van 12 maanden: abnormale dromen, abnormale gedachten, agitatie, amenorroe (uitblijven van de menstruatie), amblyopie (visuele stoornis), angstgevoelens, arthralgie (pijn aan de gewrichten), astma, colitis, constipatie, diarree, doofheid, droge mond, emotionele labiliteit, flauwvallen, gastritis, geheugenverlies, gewichtstoename/-afname, griep/virusinfectie, hik, hypertensie (hoge bloeddruk), hypotensie (lage bloeddruk), laryngitis, migraine, myalgie (spierpijn), myasthenie (spierzwakte), nervositeit, oogpijn, oprispingen (boeren), posturale hypotensie (lage bloeddruk na opstaan), sedatie, stridor, tachycardie (verhoogde hartslag), toegenomen eetlust, trillen, vaatverwijding, verkoudheid, winderigheid, zenuwtrekken, zweten.

### **14.5 Aanvullende veiligheidsoverwegingen**

#### **14.5.1 Verergerde depressie**

Bij personen die aan een depressie lijden, kunnen zelfs tijdens de behandeling de depressiesymptomen toenemen en afnemen. Tijdens de eerste fase van het D-02-onderzoek (toen bij de helft van de patiënten het VNS-Therapiesysteem was ingeschakeld en bij de andere helft niet) hebben de artsen die het onderzoek begeleidden 12 ernstige gevallen waargenomen waarbij de depressie verergerde en waardoor een ziekenhuisopname vereist was. Vier van deze gevallen deden zich voor bij patiënten waarbij het apparaat ingeschakeld was. Bij de overige acht was dat niet het geval. Tijdens de langetermijnfase van het D-02-onderzoek (maand 3-12) namen de artsen 62 bijkomende ernstige gevallen van verergerde depressie waar bij 31 patiënten. Als uw depressie verergert tijdens de VNS-therapie, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.

#### **14.5.2 Manie**

Sommige patiënten die worden behandeld voor depressie kunnen een manische of hypomanische episode ervaren die wordt gekenmerkt door een abnormale en lang aanhoudende extreem opgewekte of extreem prikkelbare stemming. Vooral patiënten waarvan bekend is dat ze aan bipolaire aandoening lijden (manische-depressieve aandoening), zijn vatbaar voor dit verschijnsel. Er wordt aangenomen dat doeltreffende antidepressivabehandelingen zelf manische of hypomanische periodes kunnen veroorzaken. Tijdens het D-02-onderzoek (tijdens de langetermijnfase van 12 maanden) werden zes hypomanische of manische episodes waargenomen. Van vijf van de zes patiënten was het bekend dat ze een voorgeschiedenis hadden van hypomanische of manische episodes. Een van deze gevallen werd als ernstig genoeg beschouwd om ziekenhuisopname te vereisen; in de overige vijf gevallen was behandeling met medicijnen of uitsluitend observatie afdoende. Als u symptomen vertoont van een extreem opgewekte of extreem prikkelbare stemming tijdens VNS-therapie, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.

### **14.5.3 Zelfdoding**

Personen die aan depressie lijden kunnen suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag (neiging tot zelfdoding) ervaren ongeacht of zij wel of niet behandeld worden. Tijdens het D-02-onderzoek (tijdens de langetermijnfase van 12 maanden), deden zich een zelfdoding en nog eens zeven pogingen tot zelfdoding voor bij zes patiënten. Als uzelf of iemand anders opmerkt dat uw depressie verergert of dat u neigingen tot zelfdoding vertoont, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts. Neem daarnaast ook onmiddellijk contact op met uw arts als uzelf of iemand anders een van de volgende symptomen opmerkt. Zij kunnen duiden op een verhoogd risico van zelfdoding: nieuwe of verergerde angstgevoelens, een geagiteerd of rusteloos gevoel, paniekaanvallen, slaapproblemen, nieuwe of verergerde prikkelbaarheid, agressief gedrag, woede, gewelddadig gedrag, reageren op gevaarlijke opwellingen, extreem veel bewegen en praten, andere ongebruikelijke veranderingen van stemming of gedrag.

### **14.5.4 Sterfgevallen die plaatsvonden tijdens de depressieonderzoeken**

Tijdens het D-02-onderzoek (tijdens de langetermijnfase van 12 maanden) waren er vier sterfgevallen. Een geval betrof een patiënt die zich had aangemeld voor het onderzoek maar waarbij het VNS-Therapiesysteem nog niet was geïmplanteerd. De doodsoorzaken van de andere drie patiënten waren als volgt: zelfdoding (eerder beschreven), plotseling overlijden aan onbekende oorzaak, uitval van meerdere organen.