

Stimulation des Ganglion Sphenopalatinum (SPG) bei therapie- refraktärem Clusterkopfschmerz

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: Nr. 86
ISSN online: 1998-0469

Stimulation
des Ganglion
Sphenopalatinum
(SPG) bei therapie-
refraktärem
Clusterkopfschmerz

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2015

Projektteam

Projektleitung: Dr.in rer.nat. Agnes Kisser

Projektbearbeitung: Judit Erdős, MA
Julia Mayer, Bsc, Msc

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Interne Begutachtung: Priv.-Doz.in Dr.in phil. Claudia Wild

Korrespondenz

Judit Erdős, judit.erdos@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Erdős J, Mayer J. Stimulation des Ganglion Sphenopalatinum (SPG) bei therapie-refraktärem Clusterkopfschmerz. Decision Support Dokument Nr. 86; 2015. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/page/imprint>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisonsgasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“, zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.:86

ISSN-online: 1998-0469

© 2015 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

| | |
|---|----|
| Zusammenfassung | 5 |
| Executive Summary | 6 |
| 1 Technologie/Verfahren | 7 |
| 1.1 Hintergrund | 7 |
| 1.2 Beschreibung der Leistung | 8 |
| 1.3 Indikation und therapeutisches Ziel..... | 9 |
| 1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten..... | 9 |
| 2 Literatursuche und -auswahl | 11 |
| 2.1 Fragestellung | 11 |
| 2.2 Einschlusskriterien..... | 11 |
| 2.3 Literatursuche..... | 11 |
| 2.4 Literatúrauswahl | 13 |
| 3 Darstellung der Studienergebnisse | 15 |
| 3.1 Wirksamkeit..... | 20 |
| 3.2 Sicherheit | 22 |
| 4 Qualität der Evidenz..... | 23 |
| 5 Diskussion | 25 |
| 6 Empfehlung..... | 27 |
| 7 Literaturverzeichnis | 29 |
| Appendix | 31 |
| Search strategy for Embase..... | 31 |
| Search strategy for CRD | 33 |
| Search strategy for Cochrane..... | 34 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)..... | 13 |
|--|----|

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 2.1-1: Inclusion criteria..... | 11 |
| Tabelle 3-1: SPG Stimulation: Results from randomised controlled trial | 17 |
| Tabelle 4-1: Evidence profile: Efficacy and safety of SPG Stimulation for cluster headache treatment..... | 24 |
| Tabelle 6-1: Empfehlung auf Basis der Evidenzlage | 27 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------------|---|
| AEs | Adverse events |
| ATI | Autonomic Technologies Inc. |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| CK/CH | Clusterkopfschmerz/Cluster headache |
| CCK/CCH | Chronisch Clusterkopfschmerz/Chronic cluster headache |
| CPS | Categorical Pain Scale |
| CRD | Centre for Reviews and Dissemination |
| DBS | Deep brain stimulation/Tiefenhirnstimulation |
| DGN | Deutsche Gesellschaft für Neurologie |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| HIT-6 TM | Headache Impact Test-6 |
| ICHD-3b | International Classification of Headache Disorders 3 rd Edition (beta version) |
| ICHD-2 | International Classification of Headache Disorders 2 nd Edition |
| IDE | Investigational Device Exemption |
| IHS | International Headache Society |
| MCS | Mental Component Summary |
| MCSD | Mean clinically significant difference |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NHS | National Health Service |
| NIHR | National Institute for Health Research |
| ONS | Okzipitale Nervenstimulation |
| ÖGN | Österreichische Gesellschaft für Neurologie |
| PCS | Physical Component Summary |
| RCT | Randomised controlled trial |
| SAEs | Serious adverse events |
| SCS | Spinal cord stimulation/Rückenmarkstimulation |
| SF-36v2 TM | Short Form Health Survey 36v2 |
| SONS | Supraorbital Nervenstimulation |
| SPG | Sphenopalatine ganglion/Ganglion Sphenopalatinum |
| TAK | Trigeminoautonomen Kopfschmerzen |
| VNS | Vagusnervstimulation |

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Der Clusterkopfschmerz (CK) ist eine primäre Kopfschmerzerkrankung, die sich durch meist kurz andauernde und streng einseitige, extrem starke Schmerzattacken mit autonomen Begleitsymptomen auszeichnet. Ein geringer Anteil (1 %) aller ClusterkopfschmerzpatientInnen, insbesondere jene mit chronischem Clusterkopfschmerz (CCK), gilt als therapierefraktär. Die Stimulation des Ganglion Sphenopalatinum (SPG) stellt bei diesen PatientInnen, neben verschiedenen invasiven bzw. minimal-invasiven chirurgischen Verfahren, eine neue Behandlungsmethode dar. Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Stimulation des SPG bei PatientInnen mit therapierefraktärem Clusterkopfschmerz im Vergleich zu keiner Behandlung zu bewerten.

SPG Stimulation ist Behandlungsalternative für therapierefraktäre CK-PatientInnen

Ziel ist Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit

Methode

Eine systematische Literaturrecherche wurde in unterschiedlichen Datenbanken durchgeführt und durch eine Handsuche mittels SCOPUS ergänzt. Weiters wurde der Hersteller des derzeit einzigen CE zertifizierten und kommerziell erhältlichen Produkts kontaktiert. Die Literatursauswahl erfolgte durch zwei Wissenschaftlerinnen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte durch eine Wissenschaftlerin und wurde von einer zweiten Wissenschaftlerin kontrolliert. In beiden Fällen wurden Differenzen durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst.

systematische Literaturrecherche in Datenbanken

Handsuche in SCOPUS

Anfrage an Hersteller

Ergebnisse

Eine randomisiert kontrollierte Studie konnte identifiziert werden, welche den vorab definierten Einschlusskriterien entsprach. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Stimulation des SPG im Hinblick auf die Wirksamkeit nicht unterlegen ist, jedoch vor allem aufgrund Operations- und Implantat-assoziiierter Komplikationen nur für jene therapierefraktären CK-PatientInnen infrage kommt, die unter der chronischen Verlaufsform leiden. Die Ergebnisse beruhen lediglich auf einem RCT, der keine Langzeitergebnisse enthält und einige Limitationen aufweist.

1 randomisiert kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit

nur für therapierefraktäre chronische CK-PatientInnen

Schlussfolgerung und Empfehlung

Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um zu belegen, dass die „Stimulation des SPG für PatientInnen mit therapierefraktärem Clusterkopfschmerz“ wirksamer und sicherer oder gleich sicher ist als die Vergleichsintervention „keine Behandlung“. Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben. Eine neuerliche Evaluierung wird vorgeschlagen, sobald Ergebnisse aus neuen RCTs vorliegen (voraussichtlich 2019). Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen.

Aufnahme in den Leistungskatalog derzeit nicht empfohlen

Executive Summary

Background and research question

**SPG stimulation is
treatment alternative
for therapy-resistant
CH patients**

**evaluation of efficacy
and safety**

Cluster headache (CH) is a primary headache disorder, which is characterised by mainly short-term, recurrent, severe unilateral pain with accompanying autonomic symptoms. A small amount of cluster headache patients (1 %), especially those with chronic cluster headache (CCH) is therapy-resistant. The stimulation of the Sphenopalatine Ganglion (SPG), besides various invasive and minimally invasive operative procedures, is a new treatment method for these patients. The aim of our systematic review is to compare the efficacy and safety of the SPG stimulation of patients with therapy-resistant cluster headache with no treatment.

Methods

**systematic literature
search in diverse
databases**

hand search in SCOPUS

product enquiry

A systematic literature search in several databases was complemented by a hand search using SCOPUS. Furthermore, the manufacturer of the only one CE marked and commercially available product was contacted. Two review authors independently selected the literature. In addition, one review author extracted data from the included studies and a second review author controlled the extracted data regarding completeness and accuracy. In cases of disagreement, we achieved consensus through discussion or by involving a third person.

Results

**1 RCT to efficacy
and safety**

**only for therapy-
resistant chronic
CH patients**

One randomised controlled trial was identified that fulfilled our inclusion criteria. The results indicate that the stimulation of the SPG concerning the efficacy is superior to no treatment, but mainly due to procedure- and device-related complications, should be considered only for therapy-resistant *chronic* cluster headache patients. Our results are based on only one RCT which does not contain long-term follow-up data and shows some limitations.

Conclusion and recommendation

**inclusion into hospital
benefit catalogue
currently not
recommended**

The available evidence is not sufficient to demonstrate superiority of the SPG stimulation for patients with therapy-resistant cluster headache compared to no treatment. New studies may have an impact on the estimate of effect. We propose a re-evaluation when further results from RCTs are available (probably in 2019). At present, the inclusion of SPG stimulation into the hospital benefit catalogue is not recommended.

1 Technologie/Verfahren

1.1 Hintergrund

Der Clusterkopfschmerz (CK) ist eine primäre Kopfschmerzerkrankung, welche nach der Internationalen Kopfschmerzklassifikation (ICHD-3b) [1] der Familie der trigeminoautonomen Kopfschmerzen (TAK) zuzuordnen ist. Attacken treten meist streng einseitig mit heftigen periorbital lokalisierten Kopfschmerzen, von 1-mal jeden zweiten Tag bis zu 8-mal täglich auf und dauern zwischen 15 und 180 Minuten. Der Clusterkopfschmerz zeichnet sich durch begleitende autonome Symptome wie beispielsweise Lakrimation (Sekretion von Tränenflüssigkeit), Rhinorrhö (Ausfluss von Nasenschleim), Lidödeme (Schwellung der Augenlider), Schwitzen und/oder Rötung der Stirn und des Gesichtes, Ptose (Herabhängen des Oberlids) und ein Gefühl von Unruhe oder Agitiertheit aus [1-3].

Die Prävalenz des Clusterkopfschmerzes liegt zwischen 0,1 und 0,9 % [4-6]. Der Kopfschmerz beginnt meist im Alter von 28-30 Jahren, kann aber in jedem Lebensalter auftreten. Männer und Frauen sind im Verhältnis von 3:1 betroffen [4, 5]. Episodische und chronische Verlaufsformen können anhand der Dauer der Kopfschmerzepisoden unterschieden werden. Bei der episodischen Form (80 % der PatientInnen) werden symptomatische Perioden von symptomfreien Zeitspannen unterschiedlicher Länge unterbrochen. Bei der chronischen Verlaufsform (<20 %) treten die Attacken täglich auf, und die attackenfreien Intervalle dauern weniger als einen Monat über mindestens ein Jahr. Bei bis zu 12 % der PatientInnen geht eine primär-episodische in eine chronische Verlaufsform über [4, 5].

Medikamentöse Maßnahmen für die Attackenkupierung beinhalten die Inhalation von 100 % Sauerstoff sowie die Arzneimittel Sumatriptan, Zolmitriptan-Nasenspray, sowie Lidocain 4 % intranasal [2, 5]. Der (mehrfach tägliche) Einsatz von Triptanen hat jedoch mehrere Kontraindikationen wie kardiale und zerebrovaskuläre Vorerkrankungen, multiple vaskuläre Risikofaktoren oder schwere arterielle Hypertonie, die wiederum den weiteren Einsatz von Triptanen limitieren [2].

Für die Prophylaxe werden die Arzneimittel Verapamil, Kortikoide, Lithium, Topiramamat und Methysergid eingesetzt [4, 5]. All diese haben therapielimitierende Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Bradykardie, Erregungsüberleitungsstörungen, Ödeme sowie Obstipation bei Verapamil; Tremor, Hyperthyreoidismus und Nierenfunktionseinschränkung bei der Lithiumtherapie; pulmonante und/oder retroperitoneale Fibrose bei Methysergid; psychische und kognitive Beeinträchtigungen sowie Wortfindungsstörungen bei Topiramamat [2].

Ein geringer Anteil (1 %) aller ClusterkopfschmerzpatientInnen, insbesondere jene mit chronischem Clusterkopfschmerz (CCK), gilt als therapierefraktär [2]. Eine Definition von *therapierefraktär* durch die International Headache Society (IHS) liegt nicht vor. Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft hat in einer Leitlinie folgende Kriterien für refraktäre Kopfschmerzen eingeführt [2, 7]:

**Clusterkopfschmerz:
einseitige,
extrem starke,
kurzzeitige Attacken**

Prävalenz 0,1–0,9 %

**2 Verlaufsformen:
episodisch (80 %)
chronisch (<20 %)
der PatientInnen**

**herkömmliche
Behandlungsmethoden
der Attacken mit
Sauerstoff und
Triptanen**

**Prophylaxe durch
Medikamente**

**therapierefraktäre
Clusterkopfschmerzen**

**Kriterien für
therapierefraktäre
Clusterkopfschmerzen**

- ✿ der Kopfschmerz erfüllt die ICHD-2-Kriterien, besteht seit mindestens 24 Monaten und tritt üblicherweise jeden Tag auf.
- ✿ Vier der folgenden Prophylaktika (Verapamil, Lithium, Methysergid, Melatonin, Topiramate, Gabapentin) waren in wirksamen Dosen über einen ausreichenden Zeitraum nicht erfolgreich, wobei zwei der vier Wirkstoffe aus den ersten drei genannten ausgewählt werden sollten.
- ✿ Es gibt keinen Hinweis auf Schmerzmittelübergebrauch.
- ✿ Der Kopfschmerz führt zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität und/oder der sozioökonomischen Situation der PatientInnen.

**operative Verfahren
in absoluten
Ausnahmefällen für
therapierefraktäre
PatientInnen**

Die Anwendung von Medikamenten und Sauerstoff hilft demnach nur einem Teil der PatientInnen, und auch diesen nicht immer. Dennoch wird die medikamentöse Therapie für PatientInnen mit Clusterkopfschmerzen zumindest einmalig empfohlen [4-6]. Erst nach erfolglosem Einsatz aller medikamentösen Behandlungen und nach sicherem Ausschluss eines symptomatischen Clusterkopfschmerzes sind in absoluten Ausnahmefällen operative Verfahren wie

**experimentelle
Verfahren**

- ✿ SPG/Stimulation des Ganglion Sphenopalatinum,
- ✿ ONS/Okzipitale Nervenstimulation,
- ✿ SONS/Supraorbital Nervenstimulation,
- ✿ VNS/Vagusnervstimulation,
- ✿ DBS/Deep brain stimulation (Tiefenhirnstimulation) oder
- ✿ SCS/Spinal cord stimulation (Rückenmarkstimulation)

zu erwägen. Diese sind jedoch noch experimentelle Verfahren und daher derzeit keine Standardtherapie [2-5, 7-16].

1.2 Beschreibung der Leistung

**Ganglion
Sphenopalatinum (SPG)
als Angriffspunkt der
CK Behandlung**

Das Ganglion Sphenopalatinum (SPG) ist ein parasympathisches Ganglion, das in der Fossa pterygopalatina liegt [9]. Es ist in Verbindung mit dem trigeminovaskulären System, dem Nucleus salivatorius superior, und dem Hypothalamus und enthält parasympathische Fasern. Hier erfolgt die Umschaltung der Fasern für die Tränen-, Nasen-, Gaumen- und Rachendrüsen sowie für die Gefäße des Gesichts und Gehirns, weshalb das SPG ein Ziel in der Behandlung des Clusterkopfschmerz darstellt [9, 17].

**Hersteller: Autonomic
Technologies Inc.**

Derzeit ist ein CE zertifiziertes Produkt zur Neurostimulation des SPG zur Behandlung von Clusterkopfschmerz auf dem Markt. Der ATI (Autonomic Technologies Inc.) Neurostimulator (jetzt unter dem Markennamen Pulsante™ geführt) wird operativ unter Vollnarkose implantiert. Das Implantat wird so eingesetzt, dass die integrierte Elektrode hinter dem Oberkiefer und unter dem Auge innerhalb der Fossa pterygopalatinum in unmittelbarer Nähe des SPG platziert wird. Die Platzierung wird intra-operativ fluoroskopisch kontrolliert. Der Neurostimulator wird am Oberkiefer fixiert. Er wird ambulant programmiert, und der/die PatientIn steuert das Gerät bzw. die Stimulation selbst mit dem externen, etwa mobiltelefon-großen Steuergerät (ATI Remote Controller). Während einer Attacke führt der/die PatientIn das Gerät an die Wange – oberhalb des Implantats – und aktiviert es damit für ca. 15 Minuten. Das Produkt ist seit 2012 CE-zertifiziert und MRT-fähig [13, 18, 19].

**Implantation des
ATI Neurostimulations-
systems (Pulsante™)**

CE zertifiziert seit 2012

In den USA wurde eine Zulassungsstudie (Pathway CH-2) beantragt, d. h. Pulsante™ hält IDE/Investigational Device Exemption-Status, wonach Pulsante™ zur klinischen Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien angewendet werden darf. Die Studiendaten werden 2019 erwartet.

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Die Stimulation des Ganglion Sphenopalatinum mit dem ATI Neurostimulationssystem kommt für PatientInnen mit Clusterkopfschmerz in Frage, wenn eine medikamentöse Therapie nicht mehr oder nicht ausreichend toleriert wird, Nebenwirkungen auftreten oder wenn die Therapie bei initial gutem Effekt im Verlauf an Wirksamkeit verliert [2].

Das therapeutische Ziel ist die Linderung des Kopfschmerzes sowie eine geringere Schmerzbelastung und Behinderung und eine bessere Lebensqualität, Arbeitsfähigkeit und PatientInnenzufriedenheit im Vergleich zu der bisherigen Therapie oder zu keiner Behandlung.

**ATI
Neurostimulationssystem
für therapierefraktäre
Clusterkopfschmerz-
patientInnen**

**Ziel ist vor allem eine
Schmerzlinderung**

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Die direkten und indirekten Kosten für die Versorgung von chronischem Clusterkopfschmerz ohne den Einsatz der SPG Stimulation wurden in einer deutschen Studie [2] kalkuliert: Pro PatientIn betragen sie über 6 Monate ca. 11.000 Euro, der Anteil der direkten Kosten daran beträgt ca. 9.000 Euro. Die stationäre Behandlung und die Akutmedikation sind die Haupt-Kostenfaktoren.

Die Kosten für das ATI Neurostimulationssystem Pulsante™ konnten nicht herausgefunden werden.

**11.000 Euro kostet
die Behandlung eines
Clusterkopfschmerz-
Patienten innerhalb
von 6 Monaten**

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Wie wirksam und sicher ist die Stimulation des Ganglion Sphenopalatinum bei PatientInnen mit therapierefraktärem Clusterkopfschmerz im Vergleich zu keiner Behandlung im Hinblick auf Schmerzlinderung, Schmerzfreiheit, Anzahl der Attacken, Lebensqualität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria

| | |
|--------------|---|
| Population | Patients with treatment-resistant cluster headache |
| Intervention | Neurostimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) |
| Control | No treatment |
| Outcomes | |
| Efficacy | Pain relief Pain freedom Reduction of attack frequency Quality of life |
| Safety | Serious adverse events Mild adverse events |
| Study design | |
| Efficacy | Randomised controlled trials Prospective non-randomised controlled trials |
| Safety | Randomised controlled trials Prospective non-randomised controlled trials |

2.3 Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 23.12.2014 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ CRD (DARE, NHS-EED, HTA)

**systematische
Literatursuche in
Datenbanken und
Websites**

Darüber hinaus wurde am 12.01.2015 auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ NIHR Health Technology Assessment programme
(<http://www.hta.ac.uk/>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence
(<http://www.nice.org.uk/>)
- ✿ AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
(<http://www.awmf.org/>)

Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 100 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.

Aus den vom Hersteller (Autonomic Technologies Inc.) des CE zertifizierten Produktes (ATITM Neurostimulation System) im Jänner 2015 bereitgestellten Informationen wurden weitere 7 Quellen identifiziert.

**insgesamt 206 Arbeiten
identifiziert**

Durch Handsuche und SCOPUS Suche am 03.02.2015 wurden zusätzliche 99 Arbeiten identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 206 erhöhte.

2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt standen 206 Quellen für die Literatursuche zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen (JE, JM) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2.4-1 dargestellt:

Literatursuche

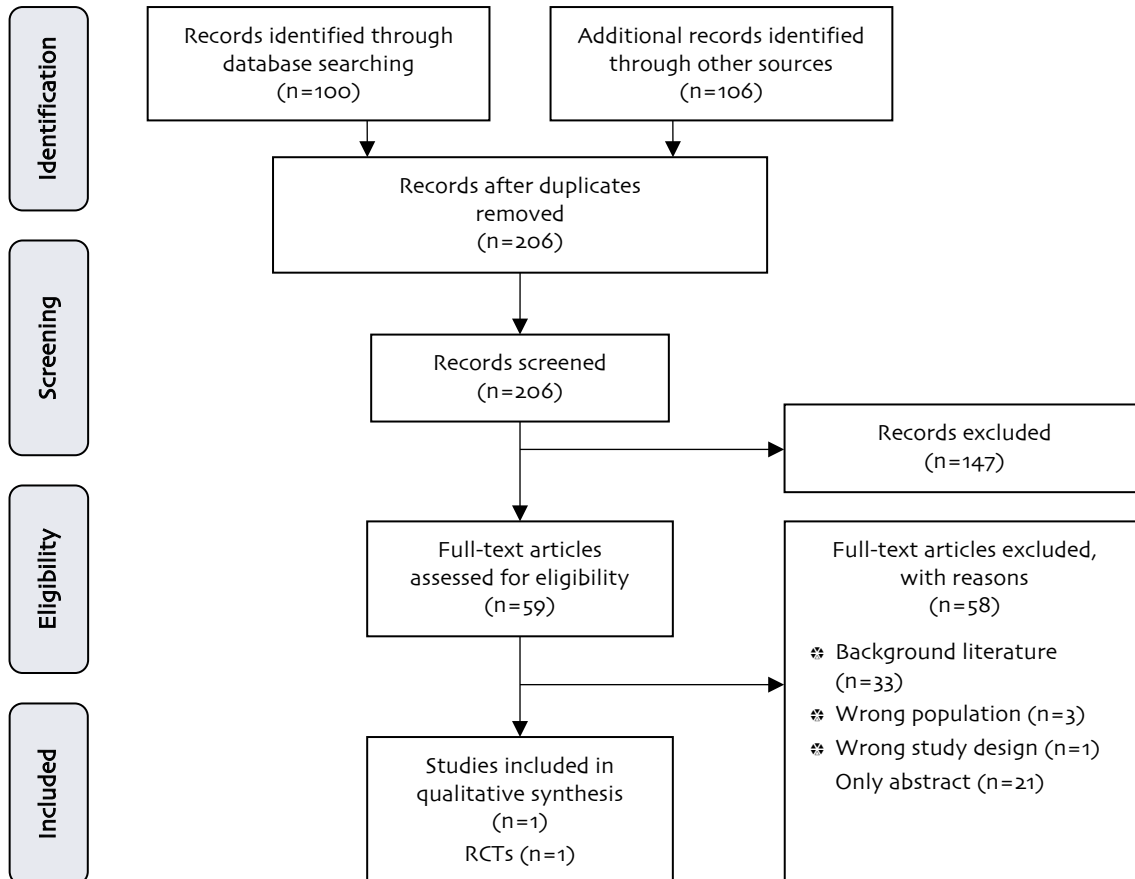


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

3 Darstellung der Studienergebnisse

Die Datenextraktion wurde von einer Person (JE) durchgeführt. Eine zweite Person (JM) überprüfte unabhängig die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen (JE, JM), unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [20].

Zur Beantwortung der Fragestellung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor. Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der ausgewählten Studie sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst.

Folgende *wichtige* Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit wurden aus der Studie extrahiert:

Wirksamkeit:

- ✧ Schmerzlinderung bei 15 Minuten nach Beginn der Stimulation
- ✧ Schmerzfreiheit bei 15 Minuten nach Beginn der Stimulation
- ✧ Anzahl der Attacken/Attackenfrequenz
- ✧ Lebensqualität (inkl. Reduktion der Verwendung von Akut-Schmerzmedikation, Verringerung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen [*Headache disability*])

Sicherheit:

- ✧ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)
- ✧ Geringfügige unerwünschte Ereignisse (Mild AEs)

Als Evidenzgrundlage zu der Empfehlung wurden folgende *entscheidende* Endpunkte herangezogen:

Wirksamkeit:

- ✧ Schmerzlinderung
- ✧ Schmerzfreiheit
- ✧ Lebensqualität

Sicherheit:

- ✧ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)

Die Categorical Pain Scale (CPS) kategorisiert Schmerz in 5 Gruppen: 0-keine Schmerzen, 1-milde, 2-moderate, 3-schwere, 4-sehr schwere Schmerzen. Eine Veränderung (mean clinically significant difference/MCSD) von >2 Einstufungen gilt als klinisch relevant.

Der Headache Impact Test (HIT-6™) misst die Kopfschmerz-induzierte Beeinträchtigung auf einer Skala von 36 bis 78 Punkten: es werden 4 Gruppierungen vorgenommen (<46 wenig oder kein Einfluss/Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen; 50-55 gewisser Einfluss; 56-59 substantieller Einfluss; 60-78 schwerwiegender Einfluss). Je geringer die Punktwerte desto geringer ist die gesundheitliche Beeinträchtigung. Eine Veränderung (mean clinically significant difference/MCSD) von -2,3 Scorepunkten gilt als klinisch relevant.

Datenextraktion

Qualitätsbeurteilung der Studien

1 RCT

wichtige Endpunkte für Wirksamkeit

wichtige Endpunkte für Sicherheit

entscheidende Endpunkte für Wirksamkeit und Sicherheit

CPS: misst (Kopf-)Schmerzen ab Verbesserung in 2 Einstufungen klinisch relevant

HIT-6™: Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen ab 2,3 Punkte sind klinisch relevant

SF-36v2:
Lebensqualität
3-5 Punkte sind
klinisch relevant

Der „patient-reported“ Short Form Health Survey (SF-36v2™) setzt sich aus 8 Skalen mit Komponenten zur physischen Gesundheit (PCS/Physical Component Summary) und zur geistigen/mentalalen Gesundheit (MCS/Mental Component Summary) zusammen. Je höher die Punktwerte desto geringer ist die gesundheitliche Beeinträchtigung. Eine Veränderung (mean clinically significant difference/MCSD) von 3-5 Scorepunkten gilt als klinisch relevant.

Tabelle 3-1: SPG Stimulation: Results from randomised controlled trial

| Author, year, reference number | Schoenen et al.(2012) [18] |
|--|---|
| Country | Europe: 6 sites |
| Sponsor | Autonomic Technologies Inc. (ATI) |
| Intervention/Product | Implantation of a neurostimulation system to stimulate the SPG/ATI Neurostimulation System (now Pulsante™) |
| Comparator | Sham stimulation, sub-threshold stimulation |
| Study design | Prospective, randomized, blinded, multicentre controlled cross-over study |
| Number of pts, n Number of CH attacks treated, n I: Number of CH attacks treated with full stimulation, n I: Number of CH attacks treated with sub-perception stimulation, n C: Number of CH attacks treated with sham stimulation | 32 566 190/566 184/566 192/566 |
| Inclusion criteria | 1. Age from 18 to 65 years old. 2. Patient has been diagnosed with CCH according to the 2004 IHS criteria 3.1.2. 3. Patient reported a minimum of four CHs/week. 4. Patient reported dissatisfaction with current headache treatments. 5. Patient was able to distinguish cluster headaches from other headaches. |
| Age of patients (yrs) | mean age of 45 years (range: 20–63) |
| CH attacks/week, n, (range) | avg. 19.2 (4-70) or avg.2.7/day; mean: 17.4 (4-70) at baseline |
| Sex (male: female) | 84 %:16 % |
| Safety analysis set, n | 32 |
| Efficacy analysis set, n | 28 |
| Follow-up (months) | None |
| Outcomes | |
| Efficacy (full stimulation vs sham stimulation vs sub-perception stimulation) | |
| Pain relief (= change in CPS ¹ + pain freedom) at 15 minutes from the start of stimulation, n (%) (95 % CI) full stimulation vs sham stimulation. sub-perception stimulation vs. vs sham stimulation | 127/566 (67.1) (50.2-80.5) vs. 15/566 (7.4) (3.9-13.7) (p<0.0001) 127/566 (67.1) (50.2-80.5) vs. 14/566 (7.3) (4.0-13.2) (p=0.96) |

¹ Pain changed from 2,3 or 4 CPS to 0 or 1 CPS.

| Author, year, reference number | Schoenen et al.(2012) [18] |
|--|---|
| Pain relief (= change in CPS ¹ + pain freedom) at 30 minutes from the start of stimulation, n (%) full stimulation vs sham stimulation. sub-perception stimulation vs. vs sham stimulation | n.r. (55.5) vs n.r. (8.0) (p<0.0001) n.r. |
| Pain relief (= change in CPS ¹ + pain freedom) at 60 minutes from the start of stimulation, n (%) full stimulation vs sham stimulation. sub-perception stimulation vs. vs sham stimulation | n.r. (60.6) vs n.r. (11.5) (p<0.0001) n.r. |
| Pain relief (= change in CPS ¹ + pain freedom) at 90 minutes from the start of stimulation, n (%) full stimulation vs sham stimulation. sub-perception stimulation vs. vs sham stimulation | n.r. (60.0) vs n.r. 12.9 (p<0.0001) n.r. |
| Pain freedom (CPS=0) at 15 minutes from the start of stimulation, n (%) (95 % CI) full stimulation vs sham stimulation. sub-perception stimulation vs. vs sham stimulation | 65/566 (34.1) (18.6-54.1) vs 3/566 (1.5) (0.5-4.9) (p<0.0001) 65/566 (34.1) (18.6-54.1) vs. 3 (1.6) (0.5-5.1) (p=0.97) |
| Mean attack frequency/week (baseline compared to end of experimental period), n (range) full stimulation vs sham stimulation. sub-perception stimulation vs. vs sham stimulation | 17.4 (4-70) vs 12.5 (0-96) (p=0.005 %) n.r. |
| Quality of life (increase in SF-36v2 PCS and MCS scores) from baseline to the end of experimental period, pts n (%) full stimulation vs sham stimulation. sub-perception stimulation vs. vs sham stimulation | 21/28 (75 %): 6 (21 %) in PCS (p=0.005), 8 (29 %) in MCS (p=0.02), 7 (25 %) in both by MCSD +4 n.r. |
| Headache disability (decrease in HIT-6 score) from baseline to the end of experimental period (units) full stimulation vs sham stimulation. sub-perception stimulation vs. vs sham stimulation | -6.8 ±10.2 (p=0.002): 18/28 (64 %) improved by more than MCSD=-2.3 n.r. |
| Use of acute rescue medication (at 15 und 90 min) (%) full stimulation vs sham stimulation. sub-perception stimulation vs. vs sham stimulation | n.r. (31.0) vs n.r. (77.4) (p<0.0001) n.r. (31.0) vs n.r. (78.4) (p<0.68) |

| Author, year, reference number | Schoenen et al.(2012) [18] | |
|---|---|---------------------------------------|
| Safety (implantation to end of experimental period) | | |
| <i>Serious</i> AEs, n | | |
| Lead revision/explant, n/pts n | 5/32 (late-onset, >30 days of implantation) | |
| Lead migration resulting in explant, n/pts n | 1/32 (peri-operative, within 30 days of implantation) | |
| <i>Mild</i> AEs, n (% of all AE); pts n (%); pts n resolved (%) | Peri-operative (within 30 days of implantation) | Late-onset (>30 days of implantation) |
| Sensory disturbance | 32 (35); 26 (81); 15 (58) | 6 (17); 5 (16); 3 (60) |
| Pain | 15 (16); 12 (38); 12 (100) | 6 (17); 6 (19); 3 (50) |
| Tooth pain/sensitivity | 5 (5); 5 (16); 4 (80) | 1 (3); 1 (3); 1 (100) |
| Swelling | 8 (9); 7 (22); 6 (86) | 0 |
| Trismus | 5 (5); 5 (16); 4 (80) | 0 |
| Headache | 4 (4); 3 (9); 3 (100) | 3 (8); 3 (9); 1 (33) |
| Dry eye | 3 (3); 3 (9); 1 (33) | 1 (3); 1 (3); 0 |
| Hematoma | 3 (3); 3 (9); 3 (100) | 0 |
| Paresis | 2 (2); 2 (6); 1 (50) | 0 |
| Infections | 2 (2); 2 (6); 2 (100) | 1 (3); 1 (3); 1 (100) |
| Other | 10 (11); 10 (31); 9 (90) | 13 (42); 12 (37); 7 (22) |

Abbreviations: AE, adverse events; n.r., number; pts, patients; yrs, years; avg, average; CH, cluster headache; CCH, chronic cluster headache; SPG, Sphenopalatine ganglion; CPS, categorical pain scale; PCS, physical score; MCS, mental score; HIT-6, Headache Impact Test; MCSD, mean clinically significant difference; SF-36v2, Short form (36) health survey

3.1 Wirksamkeit

1 randomisiert kontrollierte Studie zur Wirksamkeit: 32 PatientInnen

566 Attacken wurden behandelt

3 Komplikationen mit dem Implantat bereits vor Beginn der Studie

4 Studienphasen: Pre-Implant Baseline, Post-Implant Stabilisationsperiode, Titration Periode, Open Label Periode

CPS, HIT-6 und SF-36v2 als Messinstrumente

PatientInnen bestimmten über Einsatz des Stimulators

Intensität der behandelten Attacke: mindestens moderat

Schmerzlinderung: 67,1 % der mit Full-Stimulation vs 7,4 % der mit Schein-Stimulation behandelten Attacken

Eine randomisiert kontrollierte Studie [18] konnte zur Beurteilung der Wirksamkeit der Implantation eines Neurostimulators zur Stimulation des SPG bei PatientInnen mit therapierefraktärem Clusterkopfschmerz identifiziert werden. Die Studie wurde in Europa an 6 Standorten durchgeführt. Allen 32 PatientInnen wurde unter Vollnarkose ein SPG Neurostimulator (ATI Neurostimulation System, jetzt PULSANTE™ Neurostimulationssystem) implantiert. Als Kontrolle diente in der Studie eine Schein-Stimulation und eine Sub-Perzeption Stimulation, d. h. dass zwar allen StudienteilnehmerInnen ein Neurostimulator implantiert wurde, dieser aber nicht immer tatsächlich das SPG stimulierte. Die 3 Stimulationsdosen wurden für jede einzelne Attacke (insgesamt 566) randomisiert (1:1:1; 190 x volle Stimulation; 184 x Sub-Perzeption Stimulation; 192 x Schein-Stimulation) eingesetzt. Die Randomisierungssequenz wurde in den Remote Controller programmiert. Die Sub-Perzeption Stimulation wurde so eingestellt, dass sie 85 % der niedrigsten Amplitude, die eine Sinneswahrnehmung auslöst, erreichte.

Nur 28 der 32 PatientInnen wurden in der experimentellen Periode mit dem Neurostimulator tatsächlich behandelt und konnten für die Wirksamkeit analysiert werden, da bei zwei PatientInnen das Gerät explantiert werden musste (wegen Implantat-Migration), ein Gerät (technisch) erfolglos implantiert wurde und es einen Abbruch wegen Schwangerschaft gab.

Die Studie umfasste eine *Pre-Implant Baseline Periode* (4 Wochen), eine *Post-Implant Stabilisationsperiode* (min. 3 Wochen), eine *Titration Periode* (bis zu 6 Wochen, zur Anpassung der Stimulationsparameter), die experimentelle Periode (min. 3 Wochen oder bis zu 30 Attacken, max. 8 Wochen) und eine *Open Label Periode* (bis zu 1 Jahr nach der Implantation, keine Kontroll-Intervention).

Die Wirksamkeit wurde mit folgenden Instrumenten gemessen: Schmerzlinderung und Schmerzfreiheit mit der CPS (Categorical Pain Scale, Score von 0 bis 5), die Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz mit dem HIT-6 Test (Headache Disability Test), sowie die physischen und mentalen Aspekte der Lebensqualität mit der SF-36v2 (Short Form Health Survey, Physical score (PCS) und Mental score (MCS)).

Die PatientInnen behandelten nur jene Attacken, die mindestens einen Wert von 2 auf der CPS erreichten (also mindestens *moderate Schmerzen*), für eine Dauer von 15 Minuten durch Bedienung des ATI Remote Controller. Schmerzmedikamente zur Akutbehandlung wurden nur eingenommen, wenn nach 15 Minuten keine Verbesserung durch die Stimulation auftrat.

Schmerzlinderung und Schmerzfreiheit 15 Minuten nach Beginn der Stimulation

Der primäre Endpunkt, Schmerzlinderung 15 Minuten nach dem Beginn der Stimulation, wurde in 67,1 % der mit Full-Stimulation behandelten Attacken im Vergleich zu 7,3 % der mit Sub-Perzeption-Stimulation und 7,4 % der mit Schein-Stimulation behandelten Attacken erreicht ($p < 0.0001$). Eine Schmerzlinderung wurde dabei als eine Änderung des CPS-Score von 2, 3 oder 4 auf 1 oder 0 definiert.

Schmerzfreiheit (CPS=0) 15 Minuten nach dem Beginn der Stimulation wurde in 34,1 % der mit Full-Stimulation behandelten Attacken im Vergleich zu 1,6 % der mit Sub-Perzeption-Stimulation und 1,5 % der mit Schein-Stimulation behandelten Attacken erreicht ($p < 0.0001$).

Schmerzfreiheit:
34,1 % der mit Full-Stimulation vs 1,5 % der mit Schein-Stimulation behandelten Attacken

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde anhand des HIT-6 und SF-36v2 Tests erhoben. Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität zwischen -6,8 und -10,2 Punkten ($p = 0,002$) auf der HIT-6 Skala, wobei 18 PatientInnen (64 %) eine klinisch signifikante Verbesserung zeigten. Auf der SF-36v2 Skala zeigten 75 % der PatientInnen eine klinisch signifikante Verbesserung ($+ \geq 3$ -5 Punkte), sowohl im physischen als auch mentalen Bereich.

klinisch signifikante Verbesserung

Akutschmerzmedikation wurde in 31 % der mit Full-Stimulation behandelten Attacken im Vergleich zu 77,4 % der mit Schein-Stimulation behandelten Attacken ($p < 0.0001$) und 78,4 % der mit Sub-Perzeption-Stimulation ($p < 0.68$) behandelten Attacken eingesetzt.

Akutschmerzmedikation bei 31 % der mit Full-Stimulation vs 77,4 % der mit Schein-Stimulation behandelten Attacken eingesetzt

Attackenfrequenz

Die durchschnittliche Attackenfrequenz vor Beginn der experimentellen Periode betrug 17,4 Attacken pro Woche, im Vergleich zu 12,5 Attacken/Woche während der Behandlung ($p = 0,005$). 12 der 28 StudienteilnehmerInnen (43 %) waren Frequenz-Responder² mit einer durchschnittlichen Abnahme von 88 % der Attackenfrequenz von Baseline bis Ende der experimentellen Periode. 13 der 28 Teilnehmenden (46 %) waren Non-Responder, die eine Attackenfrequenzänderung von Baseline bis Ende der experimentellen Periode von unter 50 % aufweisen. 3 TeilnehmerInnen wechselten die Dosis oder den Typ der prophylaktischen Medikamente während der Behandlung und wurden daher als Frequenz-Responder ausgeschlossen.

bei 43 % der PatientInnen nahm die Attackenfrequenz mind. 50 % ab, 46 % waren Non-Responder

Insgesamt 19 (68 %) PatientInnen zeigten einen der folgenden Responses: Akut-Response³ ($n = 7$), Frequenz-Response ($n = 10$) oder beides ($n = 2$). Die Studie erlaubt aufgrund des Studiendesigns und der Darstellung der Studienergebnisse keine Beurteilung der Attackenfrequenzänderung. Die PatientInnen wurden für dieses Outcome nicht adäquat randomisiert und verblindet.

insg. 68 % der PatientInnen reagierten auf Stimulation durch Schmerzlinderung oder Reduktion der Frequenz der Attacken

² Abnahme in Clusterattackenfrequenz ohne Erhöhung der Einnahme von prophylaktischen Medikamenten um mind. 50 % im Vergleich zu Baseline.

³ Schmerzlinderung in mindestens 50 % der mit Full-Stimulation behandelten Attacken.

3.2 Sicherheit

**32 PatientInnen
wurden analysiert**

**SAEs:
Explantationen/
Implantations-
Korrekturen und
Implantat-Migration**

Alle 32 PatientInnen des eingeschlossenen RCT wurden zur Beurteilung der Sicherheit analysiert. Die Dauer der Beobachtung unerwünschter Ereignisse zählte vom Zeitpunkt der Implantation bis zum Ende der experimentellen Periode (bis zu 17 Wochen nach der Implantation). Bei 1 Patient/in kam es innerhalb von 30 Tagen (*peri-operative*), bei 1 anderen in der Zeit von mehr als 30 Tagen nach der Implantation (*late-onset*) zu einer Explantation wegen Migration des Implantates. Beide Explantationen ereigneten sich schon vor der experimentellen Phase (2/32; 6,3 %). Bei weiteren 4 von 32 PatientInnen traten *late-onset* schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf: Es kam zu 2 Implantations-Korrekturen (lead revisions) und 2 Explantationen (somit insg. 5 PatientInnen, bzw. 16 % der PatientInnen *late-onset* und 1 Patient/in, bzw. 3 % der PatientInnen *peri-operative*). Die meist registrierte geringfügige unerwünschte Nebenwirkung war eine Sensibilitätsstörung, die *peri-operativ* bei 81 % der PatientInnen auftrat und sich durchschnittlich innerhalb von 82 Tagen zurückbildete. Weiters traten u. a. Schmerzen im Gesicht (bei 38 % der PatientInnen), Zahnschmerzen (16 %), Schwellungen (22 %) auf. Die meisten der Nebenwirkungen bildeten sich nach längerer Zeit zurück.

4 Qualität der Evidenz

Die Beurteilung der Qualität der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema [21] für jeden Endpunkt durch zwei WissenschaftlerInnen (JE, JM), unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der Qualität der Evidenz verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA [20] zu finden, bzw. den Empfehlungen der GRADE Working Group [21] zu entnehmen. Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung sind im Evidenzprofil in der Tabelle 4-1 dargestellt.

Qualität der Evidenz nach GRADE

GRADE benutzt folgende Kategorien, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ✿ *hoch*: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✿ *mittel*: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ *niedrig*: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ *sehr niedrig*: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die vorliegende Evidenz der randomisiert kontrollierten Studie [18] ist als moderat, jene der Case series [18] als sehr niedrig zu bewerten. Insgesamt ist die Stärke der Evidenz für die Effektivität und Sicherheit der Neurostimulation des SGP im Vergleich zu keiner Behandlung also als *sehr niedrig* einzuschätzen.

Tabelle 4-1: Evidence profile: Efficacy and safety of SPG Stimulation for cluster headache treatment

| No of studies/patients | Study Design | Estimate of effect | Study Limitations | Inconsistency | Indirectness | Other modifying factors | Strength of evidence |
|---|---------------------------------|--|---|--|-----------------------|------------------------------------|----------------------|
| Efficacy: full stimulation vs sham stimulation | | | | | | | |
| Pain relief from 15 minutes of stimulation start (% of treated attacks from baseline to the end of experimental period) | | | | | | | |
| 1/28 1/14 ⁶ | RCT Case series ⁷ | 67.1 (CI:50.2-80.5) vs. 7.4 (CI:3.9-13.7) (p<0.0001) 9 pts (64 %) in at least 50 % of full stimulation treated attacks | Serious limitations(-1) ¹ Serious limitations (-1) ² | NA (only one trial) NA (only one trial) | Direct Direct | No No | Moderate Very low |
| Pain freedom from 15 minutes of stimulation start (% of treated attacks from baseline to the end of experimental period) | | | | | | | |
| 1/28 | RCT | 34.1(CI:18.6-54.1) vs. 1.5 (CI:0.5-4.9) (p<0.0001) | Serious limitations(-1) ¹ | NA (only one trial) | Direct | No | Moderate |
| Quality of life (HIT-6, SF-36v2, acute rescue medication) | | | | | | | |
| 1/28 (566 attacks treated) | RCT | Use of acute rescue medication (% of attacks): 31.0 vs 77.4 (p<0.0001) | No limitations | NA (only one trial) | Indirect ⁴ | No | Moderate |
| 1/28 | Case series ⁷ | HIT-6 from baseline to end of experimental period: -6.8 ±10.2 (p=0.002), 18 pts (64 %) improved by more than MCSD=-2.3 | Serious limitations (-1) ² | NA (only one trial) | Indirect ⁴ | Imprecise data (-1) ³ | Very low |
| 1/28 | Case series ⁷ | SF-36v2 from baseline to end of experimental period: PCS: p=0.005, MCS: p=0.02; 21 pts (75 %) improved by more than MCSD=4.0 | Serious limitations(-1) ² | NA (only one trial) | Indirect ⁴ | Imprecise data (-1) ³ | Very low |
| Safety | | | | | | | |
| Operation/device-related SAEs (%) | | | | | | | |
| 1/32 | Case series ⁷ | Explant/lead revision: 16 % Lead migration, resulting in explant: 3 % | No limitations | NA (only one trial) | Indirect ⁴ | Imprecise data (-1) ^{3,5} | Very low |

RCT, randomized controlled trial; HIT-6, Headache Disability Test, MCSD, mean clinically significant difference; CI, confidence interval; pts, patients

¹ Unclear blinding – patients may be aware of the received stimulation dose; use of un-validated outcome measure.

² No control group

³ Small sample size

⁴ Lack of long-term follow-up data

⁵ Unclear reporting of results (failure to implant is not included in SAEs; text and table of results are controversial)

⁶ Patients with at least 5 attacks treated, from which at least 3 with full stimulation

⁷ Study design for this outcome does not correspond to an RCT, no randomization for this outcome

5 Diskussion

Die Stimulation des SPG bei PatientInnen mit therapierefraktärem CK stellt neben verschiedenen invasiven bzw. minimal-invasiven chirurgischen Verfahren, die auch als experimentell gelten [2-5, 7, 10-13, 15, 16], eine neue Methode der Behandlung dar. Derzeit gibt es in Europa *ein* kommerziell erhältliches, seit 2012 CE zertifiziertes Produkt, das ATI Neurostimulationssystem (Pulsante™). Ziel der Intervention ist vor allem eine Schmerzlinderung der akuten Kopfschmerzattacken.

Neben der analysierten randomisierten Studie mit 32 PatientInnen [18] liegt ein weitere Feasibility Studie/technische Machbarkeitsstudie [22] mit 6 PatientInnen vor, die aufgrund des Studiendesigns nicht in die Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit einbezogen wurde.

Die Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Neurostimulation des SPG beruhen auf den Ergebnissen lediglich dieser einen randomisiert kontrollierten Studie, die das ATI™ Neurostimulationssystem evaluierte. In der Studie erhielten alle 32 PatientInnen das Implantat, die insg. 566 Kopfschmerzattacken wurden in 3 (Interventions-)Gruppen randomisiert behandelt: Volle Stimulierung, Sub-Perzeptions-Stimulierung, Schein-Stimulierung. Die Studie hatte das vorrangige Ziel, die Wirksamkeit eines implantierten Neurostimulators zur Schmerzlinderung bei Clusterkopfschmerzen, gemessen mit der Categorical Pain Scale, zu untersuchen. Dieser RCT weist jedoch mehrere Limitationen in der Studienqualität auf:

Indem die Schmerzattacken und nicht die StudienteilnehmerInnen randomisiert wurden, hat die Studie ein Studiendesign, in dem jede/r StudienteilnehmerIn sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe ist. Dieser intraindividuelle Vergleich funktioniert nur unter der Voraussetzung, dass keine Überhangeffekte (Effekte von vorheriger Stimulierung; Effekte von Akutmedikamentierung) von einer Phase zur nächsten vorhanden sind. Dieses Studiendesign ist nicht geeignet, den Einfluss der SPG Stimulation auf die gewählten Endpunkte Schmerzlinderung und Attackenfrequenz zu überprüfen. Diese Outcomes können erst in zukünftigen Studien mit adäquatem Design untersucht werden. Die FDA Zulassungsstudie Pathway CH-2 befindet sich derzeit in Rekrutierung, dürfte aber dasselbe Studiendesign verfolgen (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02168764>). Ergebnisse sind erst 2019 zu erwarten.

Auch bei der Einschätzung der Sicherheit der Intervention ist dadurch kein Vergleich zu einer therapie-freien Kontrollgruppe möglich. Das Design kann zwar bei stabilen chronischen Erkrankungen, wie dem chronischen Clusterkopfschmerz, angewendet werden; die Reihenfolge der Behandlungen und der mögliche Lerneffekt können die Ergebnisse jedoch beeinflussen [23].

Langzeitergebnisse in Bezug auf die relevanten Endpunkte für Wirksamkeit und Sicherheit fehlen. Aus diesem Grund bleibt unklar, ob sich die Ergebnisse über einen längeren Zeitraum hin verbessern oder verschlechtern.

Die Stichprobe der Studie ist mit lediglich 32 bzw. 28 PatientInnen als klein zu bewerten. Zudem ist das Konfidenzintervall für Schmerzfremheit bzw. Schmerzlinderung ist sehr breit (Full-Stimulation vs Sham-Stimulation, 95 % CI 18.6-54.1 % vs 0.5-4.9 %, bzw. 50.2-80.5 % vs 3.9-13.7 %). Generell können Ergebnisse solch kleiner Studien mit breitem Konfidenzintervall als unsicher eingeschätzt werden.

SPG Stimulation als neue Behandlungsmethode des therapierefraktären CK

2 Studien mit insgesamt 38 PatientInnen RCT zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit analysiert

32 PatientInnen, 566 Kopfschmerzattacken

cross-over Studiendesign: nicht geeignet, um den Einfluss der SPG Stimulation auf die Attackenfrequenz zu überprüfen

fehlende Langzeitergebnisse in Wirksamkeit und Sicherheit

kleine Stichprobe

| | |
|---|--|
| Prozedur-bedingte SAEs traten bei 22 % der PatientInnen auf | Die Beschreibung der SAEs in der Studie ist zwar detailliert, gibt aber keine Informationen zur Schwere der Nebenwirkungen. Mit 2 Explantationen vor der eigentlichen Studie wegen Implantat-Migration, eine fehlgeschlagene Implantation und 4 weiteren Revisionen/Explantationen in der Zeit von mehr als 30 Tagen nach der Implantation sind die Prozedur-bedingten schweren Nebenwirkungen eher hoch (7/32; 22 %), jedoch laut AutorInnen mit der Komplikationsart und -rate anderer Neurostimulations-Interventionen wie ONS und DBS vergleichbar. |
| Patientenselektion: nur für therapierefraktäre CCK | Zur bestmöglichen Einschätzung der Wirksamkeit der Intervention ist eine strikte Patientenauswahl von Bedeutung [24]. Die SPG-Stimulation kommt nur für solche PatientInnen mit chronischem Clusterkopfschmerz infrage, die therapierefraktär (also bereits mit allen in der Europäischen Leitlinie [13] empfohlenen 1st-line Therapien erfolglos behandelt wurden) sind, da eine Operation für jene PatientInnen mit episodischer Form zu große und unnötige Risiken darstellen würde. |
| wenige Daten aus kontrollierten Studien zu CCK | Die Stellungnahme des Europäischen Kopfschmerzverbandes (European Headache Federation) [13] weist jedoch darauf hin, dass zu dieser PatientInnengruppe mit therapierefraktärem CCK im Hinblick auf verschiedene Stimulationsmethoden bisher generell sehr wenig und unterschiedliche Daten aus kontrollierten Studien vorliegen. Es besteht daher ein Bedarf an randomisiert kontrollierten Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Stimulation des SPG, vor allem für PatientInnen mit Kontraindikationen für eine dauerhafte medikamentöse Behandlung unter besonderer Berücksichtigung von Langzeitdaten, evaluieren. Es gibt derzeit wenig Alternativen: ONS und DBS sind als Optionen in der ÖGN und DNG Leitlinie [4, 5] dargestellt, für beide wird eine 50 %ige Chance, eine signifikante Besserung der klinischen Symptome zu erreichen, beschrieben [5]. Jedoch fehlen auch hier Ergebnisse aus Studien guter Qualität und es gibt keine etablierte Rangfolge der Neurostimulationsmethoden. Die AutorInnen der Stellungnahme des Europäischen Kopfschmerzverbandes empfehlen für PatientInnen mit CCK, eine Stimulation des SPG oder ONS vor einer DBS einzusetzen [13]. |
| ONS und DBS als Alternativen, aber keine etablierte Rangfolge der Methoden | |
| experimentelles Verfahren | Auf Basis der vorliegenden klinischen Evidenzlage kann die Stimulation des SPG nur als experimentelles Verfahren zur Behandlung von PatientInnen mit therapierefraktärem chronischem Clusterkopfschmerz gelten. |

6 Empfehlung

Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird *derzeit* nicht empfohlen. In Tabelle 6-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 6-1: Empfehlung auf Basis der Evidenzlage

| | |
|---|---|
| | Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen . |
| | Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen . |
| X | Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen . |
| | Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen . |

Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist *nicht ausreichend, um zu belegen*, dass die „Stimulation des SPG für PatientInnen mit therapierefraktärem Clusterkopfschmerz“ *wirksamer und sicherer oder gleich sicher* ist als die Vergleichsintervention „keine Behandlung“. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben.

Eine Re-Evaluierung wird nach Vorliegen der Daten der Pathway CH-2 Studie empfohlen, welche laut Studienregistrierung im Jänner 2019 fertig gestellt wird.

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov (Zugriff am 12.01.2015) sind derzeit folgende Studien zur Stimulation des SPG bei chronischem Clusterkopfschmerz registriert:

- ✿ **NCT01255813**: Sphenopalatine Ganglion Stimulation for the Acute Treatment of Cluster Headache (Pathway CH-1 CIP-001); RCT, multi-center; 43 PatientInnen; Sponsor: Autonomic Technologies, Inc.; Fertigstellung April 2015.
- ✿ **NCT02168764**: Sphenopalatine Ganglion Stimulation for the Treatment of Chronic Cluster Headache (Pathway CH-2); USA; RCT, multi-center; 120 PatientInnen; Sponsor: Autonomic Technologies, Inc.; Fertigstellung Jänner 2019.
- ✿ **NCT01677026**: Data Collection on the ATI Neurostimulation System: SPG Stimulation for Cluster Headache; Beobachtungsstudie; 150 PatientInnen; Sponsor: Autonomic Technologies, Inc.; Fertigstellung September 2020.
- ✿ **NCT01359631**: Cephalic Vascular Recording Upon SPG Stimulation – Amendment to the Pathway CH-1 Trial; Beobachtungsstudie; 7 PatientInnen; Sponsor: Autonomic Technologies, Inc.; Fertigstellung 2012. Keine Publikation.
- ✿ **NCT01616511**: Pathway CH-1 Long-Term Follow-Up; Beobachtungsstudie; 33 PatientInnen; Sponsor: Autonomic Technologies, Inc.; Fertigstellung Februar 2015.

Die derzeitige Forschungstätigkeit zeigt ein bestehendes Interesse auf dem Gebiet der Behandlung von therapierefraktärem Clusterkopfschmerz durch Stimulation des SPG. Es ist anzunehmen, dass durch die derzeit laufenden Studien in den kommenden Jahren neue Informationen generiert werden.

**derzeit
nicht empfohlen**

**Re-Evaluierung nach
Vorliegen der Pathway
CH-2 Daten
(voraussichtlich 2019)**

**laufende Studien tragen
zu einem zukünftigen
Informationsgewinn bei**

7 Literaturverzeichnis

- [1] The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
- [2] Gaul C, Muller OM, Jurgens T, Diener H. Neuromodulative treatment options in refractory chronic cluster headache. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*. 2011;162(5):198-201.
- [3] Jurgens TP. [Therapy of trigeminal autonomic headaches]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014;57(8):983-95. Therapie des trigeminoautonomen Kopfschmerzes.
- [4] Österreichische Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen. 2008 [19.01.2015]; Available from: http://www.oegn.at/mitglieder/uploads/kap_056.pdf.
- [5] Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen. 2012 [19.01.2015]; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-036.html>.
- [6] May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener HC. Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerzen und anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen. *Schmerz* 2005;19:225-41. Epub 11. Mai 2005.
- [7] Jürgens T, Paulus W, Tronnier V, Gaul C, Lampl C, Gantenbein A, May A, Diener HC. Neuromodulation in primary headache – Treatment recommendation of the German Migraine and Headache Society. *Nervenheilkunde*. 2011;30(1-2):47-58.
- [8] Soto E, Abbatematteo D, Patel S. Peripheral neurostimulation techniques for primary headaches. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2012;16(1):57-68.
- [9] Hassanzadeh R, Jones JC, Ross EL. Neuromodulation for intractable headaches. *Current Pain and Headache Reports*. 2014;18(2).
- [10] Diener HC, Rabe K, Gerwig M, Muller O, Sure U, Gaul C. [Neurostimulation for treatment of headaches]. *Nervenarzt*. 2012;83(8):994-1000. Neurostimulation zur Behandlung von Kopfschmerzen.
- [11] May A, Jurgens TP. [Therapeutic neuromodulation in primary headaches]. *Nervenarzt*. 2011;82(6):743-52. Therapeutische Neuromodulation bei primären Kopfschmerzsyndromen.
- [12] Tepper SJ, Stillman MJ. Cluster headache: potential options for medically refractory patients (when all else fails). *Headache*. 2013;53(7):1183-90.
- [13] Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, de Tommaso M, Franzini A, Fontaine D, Heiland M, Jurgens TP, Leone M, Magis D, Paemeleire K, Palmisani S, Paulus W, May A. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2013;14:86.
- [14] Lambru G, Matharu MS. Peripheral neurostimulation in primary headaches. *Neurol Sci*. 2014;35 Suppl 1:77-81.
- [15] Magis D, Jensen R, Schoenen J. Neurostimulation therapies for primary headache disorders: present and future. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(3):269-76.
- [16] Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *The Lancet Neurology*. 2012;11(8):708-19.
- [17] Jenkins B, Tepper SJ. Neurostimulation for primary headache disorders, part 1: pathophysiology and anatomy, history of neuromodulation in headache treatment, and review of peripheral neuromodulation in primary headaches. *Headache*. 2011;51(8):1254-66.
- [18] Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, Lainez MJA, Gaul C, Goodman AM, Caparso A, May A. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*. 2013;33(10):816-30.

- [19] ATI/Autonomic Technologies Inc. Pulsante™ System. [cited 2015 12.01.2015]; Available from: <http://www.ati-spg.com/europe/en/ati-neurostimulation-system/how-it-works/>.
- [20] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, 2009.
- [21] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, deBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64:383-94.
- [22] Ansarinia M, Rezai A, Tepper SJ, Steiner CP, Stump J, Stanton-Hicks M, Machado A, Narouze S. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache*. 2010;50(7):1164-74.
- [23] Senn S. *Cross-over Trials in Clinical Research*. 2nd Edition: Wiley; 2002.
- [24] Jurgens TP, Schoenen J, Rostgaard J, Hillerup S, Lainez MJA, Assaf AT, May A, Jensen RH. Stimulation of the sphenopalatine ganglion in intractable cluster headache: expert consensus on patient selection and standards of care. *Cephalalgia*. 2014;34(13):1100-10.

Appendix

Search strategy for Embase

| No. | Query Results | Results | Date |
|------|--|---------|-------------|
| #37. | 'migraine'/exp OR migraine* OR 'cluster headache'/exp OR 'cluster headache' OR 'cluster headaches' OR 'primary headache'/exp OR 'primary headache' OR 'primary headaches' OR 'primary headache disorder' OR 'primary headache disorders' AND ('sphenopalatine ganglion' OR 'spheno-palatine ganglion' OR 'sphenopalatine ganglia' OR 'sphenopalatine ganglions' OR spg AND ('nerve stimulation'/exp OR neurostimul* OR 'neuro-stimulation' OR 'electrostimulation therapy'/exp OR 'neuromodulation'/exp OR neuromodul* OR 'neuro-modulation' OR 'neuro-modulations') OR ('sphenopalatine ganglion' OR 'sphenopalatine ganglia' OR 'spheno-palatine ganglion' OR 'spheno-palatine ganglia' OR spg) NEAR/9 (neurostimul* OR 'neuro-stimulation' OR neuromodul* OR 'neuro-modulation') OR spg NEAR/9 stimulation* OR ('sphenopalatine ganglion' OR 'sphenopalatine ganglia' OR 'spheno-palatine ganglion' OR 'spheno-palatine ganglia' OR spg) NEAR/9 (stimul* OR modul*) OR ati:dn OR pulsante*) | 94 | 23 Dec 2014 |
| #36. | 'sphenopalatine ganglion' OR 'spheno-palatine ganglion' OR 'sphenopalatine ganglia' OR 'sphenopalatine ganglions' OR spg AND ('nerve stimulation'/exp OR neurostimul* OR 'neuro-stimulation' OR 'electrostimulation therapy'/exp OR 'neuromodulation'/exp OR neuromodul* OR 'neuro-modulation' OR 'neuro-modulations') OR ('sphenopalatine ganglion' OR 'sphenopalatine ganglia' OR 'spheno-palatine ganglion' OR 'spheno-palatine ganglia' OR spg) NEAR/9 (neurostimul* OR 'neuro-stimulation' OR neuromodul* OR 'neuro-modulation') OR spg NEAR/9 stimulation* OR ('sphenopalatine ganglion' OR 'sphenopalatine ganglia' OR 'spheno-palatine ganglion' OR 'spheno-palatine ganglia' OR spg) NEAR/9 (stimul* OR modul*) OR ati:dn OR pulsante* | 243 | 23 Dec 2014 |
| #35. | pulsante* | 25 | 23 Dec 2014 |
| #34. | pulsante:dn | 23 | 23 Dec 2014 |
| #33 | ati:dn | 19 | 23 Dec 2014 |
| #32. | ('sphenopalatine ganglion' OR 'sphenopalatine ganglia' OR 'spheno-palatine ganglion' OR 'spheno-palatine ganglia' OR spg) NEAR/9 (stimul* OR modul*) | 151 | 23 Dec 2014 |
| #31. | spg NEAR/9 stimulation* | 63 | 23 Dec 2014 |
| #30. | ('sphenopalatine ganglion' OR 'sphenopalatine ganglia' OR 'spheno-palatine ganglion' OR 'spheno-palatine ganglia' OR spg) NEAR/9 (neurostimul* OR 'neuro-stimulation' OR neuromodul* OR 'neuro-modulation') | 48 | 23 Dec 2014 |
| #29. | 'sphenopalatine ganglion' OR 'spheno-palatine ganglion' OR 'sphenopalatine ganglia' OR 'sphenopalatine ganglions' OR spg AND ('nerve stimulation'/exp OR neurostimul* OR 'neuro-stimulation' OR 'electrostimulation therapy'/exp OR 'neuromodulation'/exp OR neuromodul* OR 'neuro-modulation' OR 'neuro-modulations') | 134 | 23 Dec 2014 |
| #28. | 'nerve stimulation'/exp OR neurostimul* OR 'neuro-stimulation' OR 'electrostimulation therapy'/exp OR 'neuromodulation'/exp OR neuromodul* OR 'neuro-modulation' OR 'neuro-modulations' | 212,548 | 23 Dec 2014 |
| #27. | 'neuro-modulations' | 1 | 23 Dec 2014 |
| #26. | neuro-modulation' | 64 | 23 Dec 2014 |

| | | | |
|------|---|---------|-------------|
| #25. | neuromodul* | 38,418 | 23 Dec 2014 |
| #24. | `neuromodulation'/exp | 25,749 | 23 Dec 2014 |
| #23. | `electrostimulation therapy'/exp | 181,415 | 23 Dec 2014 |
| #22. | `neuro-stimulation' | 78 | 23 Dec 2014 |
| #21. | neurostimul* | 3,25 | 23 Dec 2014 |
| #20. | `nerve stimulation'/exp | 93,413 | 23 Dec 2014 |
| #19. | sphenopalatine ganglion' OR `spheno-palatine ganglion' OR `sphenopalatine ganglia' OR `sphenopalatine ganglions' OR spg | 1,496 | 23 Dec 2014 |
| #18. | spg | 1,166 | 23 Dec 2014 |
| #17. | `spheno-palatine ganglions' | | 23 Dec 2014 |
| #16. | `sphenopalatine ganglions' | 1 | 23 Dec 2014 |
| #15. | `spheno-palatine ganglia' | | 23 Dec 2014 |
| #14. | `sphenopalatine ganglia' | 43 | 23 Dec 2014 |
| #13. | `spheno-palatine ganglion' | 15 | 23 Dec 2014 |
| #12. | `sphenopalatine ganglion' | 403 | 23 Dec 2014 |
| #11. | migraine'/exp OR migraine* OR `cluster headache'/exp OR `cluster headache' OR `cluster headaches' OR `primary headache'/exp OR `primary headache' OR `primary headaches' OR `primary headache disorder' OR `primary headache disorders' | 52,588 | 23 Dec 2014 |
| #10. | `primary headache disorders' | 428 | 23 Dec 2014 |
| #9. | `primary headache disorder' | 237 | 23 Dec 2014 |
| #8. | `primary headaches' | 1,102 | 23 Dec 2014 |
| #7. | `primary headache' | 2,357 | 23 Dec 2014 |
| #6. | `primary headache'/exp | 1,258 | 23 Dec 2014 |
| #5. | `cluster headaches' | 468 | 23 Dec 2014 |
| #4. | `cluster headache' | 4,675 | 23 Dec 2014 |
| #3. | `cluster headache'/exp | 4,278 | 23 Dec 2014 |
| #2. | migraine* | 49,767 | 23 Dec 2014 |
| #1. | migraine'/exp | 45,04 | 23 Dec 2014 |

Search strategy for CRD

| | |
|-------------------------------|---|
| SPG-Stimulation for Headaches | |
| 1 | (Sphenopalatine) |
| 2 | (SPG) |
| 3 | #1 OR #2 |
| 4 | MeSH DESCRIPTOR Migraine Disorders EXPLODE ALL TREES |
| 5 | (migraine*) |
| 6 | MeSH DESCRIPTOR Cluster Headache EXPLODE ALL TREES |
| 7 | (cluster headache*) |
| 8 | MeSH DESCRIPTOR Headache Disorders, Primary EXPLODE ALL TREES |
| 9 | (primary headache*) |
| 10 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 |
| 11 | #3 AND #10 |
| 12 | (Sphenopalatine) |
| 13 | (SPG) |
| 14 | #12 OR #2 |
| 15 | MeSH DESCRIPTOR Migraine Disorders EXPLODE ALL TREES |
| 16 | (migraine*) |
| 17 | MeSH DESCRIPTOR Cluster Headache EXPLODE ALL TREES |
| 18 | (cluster headache*) |
| 19 | MeSH DESCRIPTOR Headache Disorders, Primary EXPLODE ALL TREES |
| 20 | (primary headache*) |
| 21 | #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #9 |
| 22 | #14 AND #10 |
| 23 | (Pulsante*) |
| 24 | (ATI*) |
| 25 | #10 AND #24 |
| 26 | #22 OR #25 |
| 2 Hits | |

23.12.2014

Search strategy for Cochrane

| ID | Search |
|---|---|
| Search Name: SPG-Stimulation for headaches Last Saved: 23/12/2014 21:42:01.471 | |
| #1 | MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees |
| #2 | migraine* (Word variations have been searched) |
| #3 | MeSH descriptor: [Cluster Headache] explode all trees |
| #4 | cluster headache* (Word variations have been searched) |
| #5 | MeSH descriptor: [Headache Disorders, Primary] explode all trees |
| #6 | primary headache* (Word variations have been searched) |
| #76 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 |
| #8 | Sphenopalatine* (Word variations have been searched) |
| #9 | Spheno-palatine* (Word variations have been searched) |
| #10 | SPG* (Word variations have been searched) |
| #11 | #8 or #9 or #10 |
| #12 | neurostimul* (Word variations have been searched) |
| #13 | neuro-stimul* (Word variations have been searched) |
| #14 | MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] explode all trees |
| #15 | neuromodul* (Word variations have been searched) |
| #16 | neuro-modul* (Word variations have been searched) |
| #17 | #12 or #13 or #14 or #15 or #16 |
| #18 | #11 and #17 |
| #19 | (Sphenopalatine gangli* or Spheno-palatine gangli* or SPG) near (neurostimul* or neuro-stimul* or neuromodul* or neuro-modul*) (Word variations have been searched) |
| #20 | SPG-Stimulation* (Word variations have been searched) |
| #21 | (Sphenopalatine gangli* or Spheno-palatine gangli* or SPG) near (stimul* or modul*) (Word variations have been searched) |
| #22 | ATI:ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| #23 | Pulsante* (Word variations have been searched) |
| #24 | #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 |
| #25 | #7 and #24 |
| 4 Hits | |