

rTMS bij depressie

Drs. D. Spronk
Biologisch Psycholoog, onderzoeker
Brainclinics Diagnostics B.V.

Drs. M. Arns
Biologisch Psycholoog, onderzoeker
Brainclinics Treatment B.V.

Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) werd vorig jaar geïntroduceerd als een nieuwe methode voor de behandeling van depressie. Het lijkt in combinatie met psychotherapie effectief te zijn met weinig tot geen bijwerkingen. Dit artikel bespreekt de klinische en langetermijneffecten van rTMS in de praktijk en plaatst de bevindingen in het huidige behandel-aanbod voor depressie.

Oktober 2008 verleende de FDA toestemming aan Neuronetics Inc. therapieresistente depressie met behulp van repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) te behandelen. Dezelfde maand gaf de Nederlandse Gezondheidsraad een positief advies voor rTMS als nieuwe behandelvorm voor depressie. De commissie heeft geconstateerd dat de resultaten van recente meta-analyses hoopgevend zijn, maar geeft aan dat het nodig blijft om de langetermijneffecten te analyseren en doelmatigheidsonderzoek uit te voeren.¹

rTMS is een neurofysiologische techniek die toegepast kan worden voor de behandeling van verschillende psychiatrische aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson, auditieve hallucinaties bij schizofrenie en tinnitus. Momenteel wordt het voornamelijk toegepast voor de behandeling van depressie.² De methode houdt in dat er een elektromagnetische spoel op het hoofd wordt geplaatst, die een elektrische inductie in het brein opwekt door middel van een pulserend magnetisch veld van ongeveer 1 tot 2 tesla. Deze elektrische inductie zorgt voor een depolarisatie van onderliggende corticale neuronen, wat uiteindelijk resulteert in een gedragsmatige verandering.

Meta-analyse

In de jaren negentig zijn studies gestart naar het antidepressieve effect van rTMS-behandeling.^{3,4} Van deze eerste publicaties is bekend dat de stimulusparameters niet optimaal waren: het aantal sessies was te laag en er werd een

te lage stimulusintensiteit gebruikt.^{5,6}

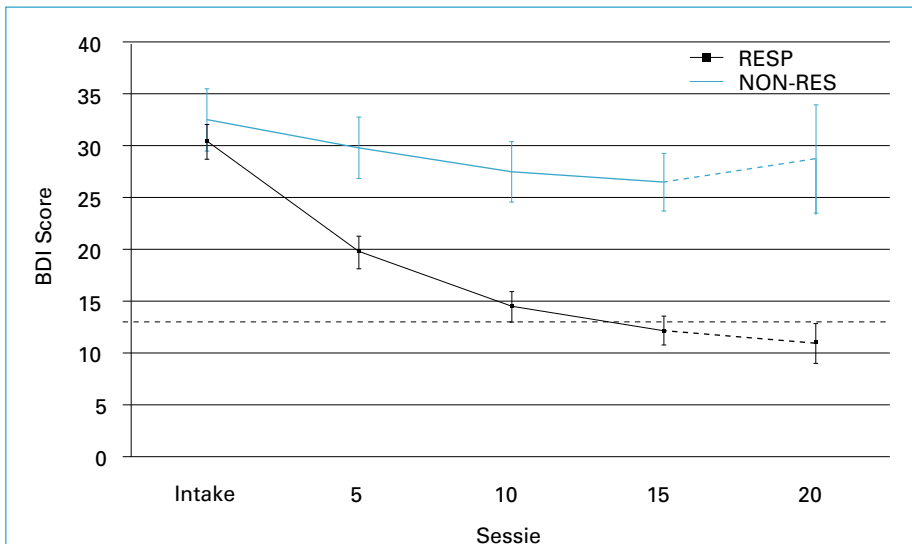
Sindsdien zijn stimulusparameters verbeterd en worden er betere resultaten behaald.⁷ De Universiteit Utrecht heeft een meta-analyse uitgevoerd op basis van alle dubbelblind placebocontroleerde studies. In deze studies is 'actieve rTMS', waarbij een magnetische inductie wordt opgewekt, vergeleken met zogenoemde 'sham-stimulatie'. Bij sham-stimulatie wordt er een placeboconditie gecreëerd, waarbij de situatie van actieve rTMS wordt nagebootst. Er worden echter geen elektromagnetische pulsen aan het brein toegediend. Actieve rTMS in de behandeling van depressie bleek betere resultaten te geven dan sham-stimulatie. Ook bleken de effectmaten voor actieve rTMS vergelijkbaar te zijn met effectmaten voor tricyclische en tetracyclische antidepressiva.⁶

EXPRESINFO

rTMS als behandeling van depressie bevindt zich nog in de onderzoeksfase, aanvullende onderzoeken zijn nodig om het als reguliere behandeling op te nemen.

Neuropsychiatrisch

Ondanks de veelbelovende resultaten uit het onderzoeksveld, is de toepassing van rTMS in de reguliere behandeling van depressie nog maar net begonnen. Dit artikel rapporteert de huidige stand van zaken betreffende de klinische (langetermijn-) effecten en doelmatigheid na een jaar ervaring met behandeling van depressie met rTMS.



Figuur 1 - Gemiddelde BDI-score 'responder' (zwart) en 'non-responder' (grijs) op intake, sessie 5, sessie 10, sessie 15 en sessie 20. De gestippelde lijn geeft de trend na sessie 15 weer, deze meting is vanwege een te kleine steekproefgrootte niet in analyse opgenomen. De horizontale stippellijn staat voor de cut-off score van 13, onder dit niveau is er geen sprake van klinische depressie.

Verskillende soorten patiënten melden zich aan bij de praktijk voor behandeling van hun depressie. Voor de start van de behandeling ondergaat iedere patiënt een gestandaardiseerd klinisch en neurofysiologisch onderzoek (kwantitatieve elektro-encefalografie; QEEG en neuropsychologisch onderzoek). Naar aanleiding van dit onderzoek wordt bepaald welk rTMS-behandelprotocol is toe te passen en of er contra-indicaties zijn om te behandelen, zoals een paroxysmaal EEG. Tijdens het klinische onderzoek wordt er een intake uitgevoerd waarbij vragenlijsten (*Beck Depression Inventory*; BDI, *Depressie-Angst-Stress Schaal*; DASS, *Symptom Checklist*; SCL-90) en een Mini Internationaal Neuropsychiatrisch Interview (M.I.N.I. plus) worden afgenomen om de ernst en het type van de depressie vast te stellen. Gedurende het verloop van de behandeling wordt tevens elke vijfde sessie een klinische evaluatie gehouden, waarbij het verloop en de ernst van de symptomen gemeten worden met behulp van de BDI en de DASS.

Voor dit onderzoek zijn de BDI-scores van 52 patiënten in kaart gebracht en geanalyseerd. Deze patiënten zijn behandeld volgens twee verschillende rTMS-protocollen: 10 Hz rTMS over de linker dorsolaterale prefrontale cortex (L-DLPFC) of 1 Hz over de rechter dorsolaterale prefrontale cortex (R-LDPFC). De rTMS-behandeling werd gecombineerd met psychotherapie door een ervaren psycholoog. Een half jaar na beëindiging van de behandeling werden de patiënten gevraagd dezelfde set vragenlijsten nogmaals in te vullen, om de langetermijneffecten van de behandeling in kaart te brengen. Negen van de 52 patiënten waren tijdens het onderzoek langer dan een half jaar met hun behandeling gestopt. Zeven van hen stemden in met een eenmalige afname van de vragenlijsten. Patiënten die de behandeling voortijdig afbraken (minder dan twaalf sessies) of comorbide persoonlijkheidsstoornissen bleken te hebben, werden niet in de analyse opgenomen.

Vervolgens werden de 52 patiënten op grond van BDI-score opgedeeld in

een 'responder' en een 'non-responder' groep. Responders zijn geïdentificeerd als volledige remissie (BDI-score <13) of >50% afname op de BDI binnen vijftien sessies. De data van de groepen responders en non-responders zijn geanalyseerd door middel van een *repeated measures ANOVA*. In deze analyse zijn, wegens beschikbaarheid van de data, alleen BDI-scores tot en met vijftien sessies opgenomen. Incidentele ontbrekende waarden zijn vervangen door de gemiddelde BDI-score per patiënt. Groep en tijd (vier niveaus) waren de factoren in de analyse. Bij gevonden effecten van voldoende sterkte, werden er verdere vervolganalyses uitgevoerd om te onderzoeken op welke niveaus deze effecten zich voordeden. Het significantieniveau voor alle analyses was 0,05.

Om rTMS in het huidige kader van behandelmethoden voor depressie te plaatsen, zijn de percentages van responders na behandeling vergeleken met in de literatuur gerapporteerde effectiviteitscijfers van andere behandelmethoden. Hierbij is gekeken naar farmaco-, psycho-, elektroconvulsie-therapie (ECT), de combinatie farmaco- en psychotherapie vergeleken met rTMS, en de combinatie psychotherapie met rTMS. De percentages zijn geselecteerd ofwel op basis van het recentste toonaangevende onderzoek, ofwel de recentste studie waarin het percentage responders gerapporteerd werd.

EXPRESINFO

rTMS in combinatie met psychotherapie geeft 75% responders, terwijl rTMS alleen slechts 23,9% responders heeft.

Klinische effecten

Volgens de gestelde criteria konden dertien van de 52 patiënten geïdentificeerd worden als non-responders en 39 als responders (75%). Tussen de tiende

en vijftiende sessie komt de gemiddelde BDI-score voor de respondergroep beneden het criterium voor een klinische depressie.

Figuur 1 geeft het verloop van de gemiddelde BDI-scores van de patiënten over de sessies weer. Uit een analyse vooraf, bleek dat op het moment van intake beide groepen niet significant van elkaar verschilden. In overeenstemming met de verwachting, bleek ook uit de analyse dat de patiënten in de respondergroep gemiddeld lagere BDI-scores hadden dan de patiënten in de non-respondergroep.

Beide groepen lieten een afname over sessies zien. Deze afname was sterker voor de respondergroep dan voor de non-respondergroep. De vervolganalyse toonde verder aan, dat voor de respondergroep de BDI-score gemeten bij elke vijfde sessie significant verschilde van de score tijdens intake. Voor de non-respondergroep, was de score op de vijfde sessie nog significant lager dan tijdens intake. Vanaf de tiende sessie leverde de vergelijking echter geen significante verschillen op.

Figuur 2 geeft de gemiddelde BDI-scores tijdens de sessies en op de follow-up-metingen weer. De analyse liet zien dat de depressieve symptomen op het moment van de follow-up significant lager waren dan op het moment van de intake. In figuur 3 op blz. 166 worden de percentages van responders voor de vier meest reguliere behandelmodaliteiten voor depressie vergeleken met rTMS en met rTMS en psychotherapie. De combinatie rTMS en psychotherapie heeft een vergelijkbaar percentage responders als antidepressiva gecombineerd met psychotherapie en ECT alleen (rond 75%). De behandeling met alleen rTMS heeft relatief het laagste percentage responders (23,9%), terwijl farmaco- en psychotherapie daar tussen liggen (respectievelijk 47 en 48%).

EXPRESINFO

Tegen het gebruik van elektroshocktherapie en medicatie zijn vele medische en persoonlijke bezwaren, waaronder de bekende bijwerkingen, zoals gewichtstoename en slaperigheid.

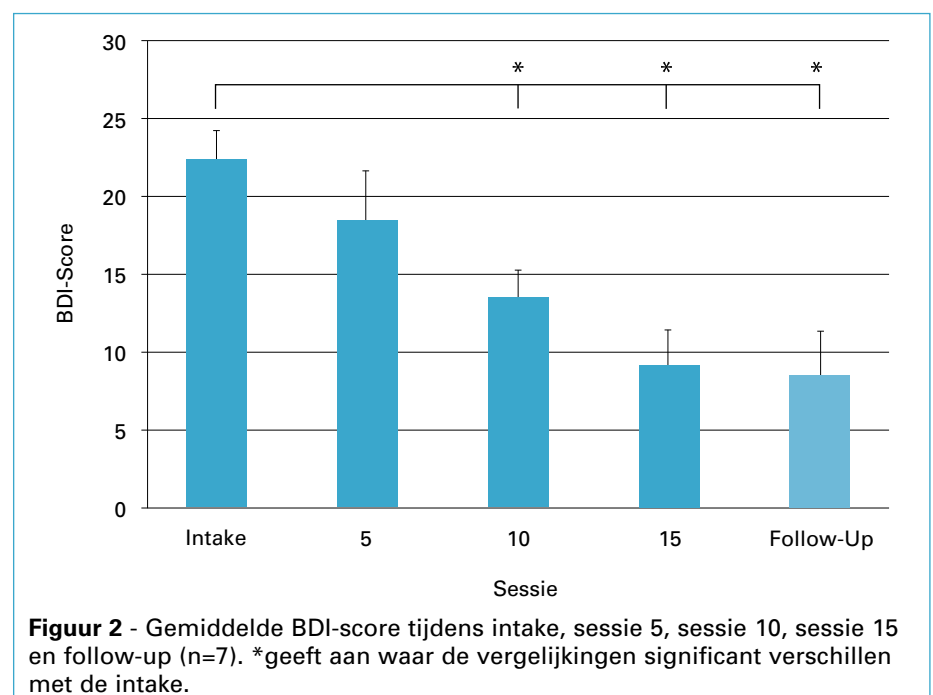
Discussie

Uit de klinische resultaten van deze studie blijkt dat 75% van de patiënten geclassificeerd is als responders en volgens dit criterium met succes behandeld zijn. De klinische metingen lieten een lineaire afname van depressieve symptomen gedurende de sessies zien. Deze lineaire afname trad op voor zowel de responder- als de non-respondergroep, maar bij de respondergroep was deze afname beduidend sterker. Tussen de tiende en vijftiende sessie waren de BDI-scores van de patiënten in de respondergroep gemiddeld onder het niveau van een klinische depressie. Deze resultaten zijn in overeenstemming met een eerdere publicatie, waarin de data van de eerste acht behandelde patiënten gerapporteerd

werden.¹¹ De analyse van de langetermijneffecten liet zien dat de depressieve symptomen ook na zes maanden nog significant afgenomen waren ten opzichte van voor de start van de behandeling. Gezien het geringe aantal patiënten waar deze analyse op gebaseerd is, moet echter voorzichtigheid in de interpretatie betracht worden.

Het blijkt dat de gecombineerde behandelingen, zowel psychotherapie met een antidepressivum als psychotherapie met rTMS, effectiever zijn dan elk van de therapieën afzonderlijk. Psychotherapie als toevoeging op medicatie is effectief bij het reduceren van stress en zorgt voor een langdurig effect om toekomstige terugval te helpen voorkomen.¹² Een verklaring voor de toegevoegde waarde van psychotherapie bij rTMS kan zijn dat de toepassing van rTMS het brein ontvankelijker maakt, waardoor veranderingsprocessen zich beter kunnen manifesteren.

Er blijken vele medische en persoonlijke bezwaren te zijn tegen het gebruik van medicatie en ECT. Bij



medicatie zijn bijwerkingen bekend, zoals suïcidale gedachten en zelfs pogingen (met name bij kinderen), seksuele disfuncties, gewichtstoename, slaperigheid et cetera. Ervaring uit de praktijk laat zien dat veel mensen zich niet goed voelen bij het gebruik van medicatie, of negatieve ervaringen in het verleden hebben gehad. Ondanks het hoge percentage responders na de ECT-behandeling zijn ook hierbij een aantal bezwaren aan te tekenen, zoals het invasieve karakter en veel gerapporteerde bijwerkingen zoals hoofdpijn, desoriëntatie en geheugenklachten.¹³ Bovendien komt men in Nederland pas voor ECT in aanmerking als er geen andere behandelopties geschikt geacht worden.

Het percentage responders voor enkel de rTMS-behandeling is relatief laag (23,9%).⁷ De combinatie van psychotherapie en rTMS-behandeling resulteert in 75% responders. De toevoe-

ging van de psychotherapie lijkt hier onmiskenbaar verantwoordelijk voor te zijn. De meest gerapporteerde bijwerking van rTMS is het ontstaan van lokale hoofdpijn, die kan optreden als gevolg van stimulatie van onderliggend spierweefsel.¹⁴ De ervaring leert dat dit bij ongeveer 10% van de patiënten voorkomt, waarna er gewenning optreedt zodat na een aantal sessies er geen bijwerkingen meer gerapporteerd worden. Gezien het succes van de rTMS-psychotherapie combinatie en de minimale bijwerkingen, is het denkbaar dat rTMS-behandeling voor depressie in de toekomst tot het reguliere behandel aanbod zal gaan horen.

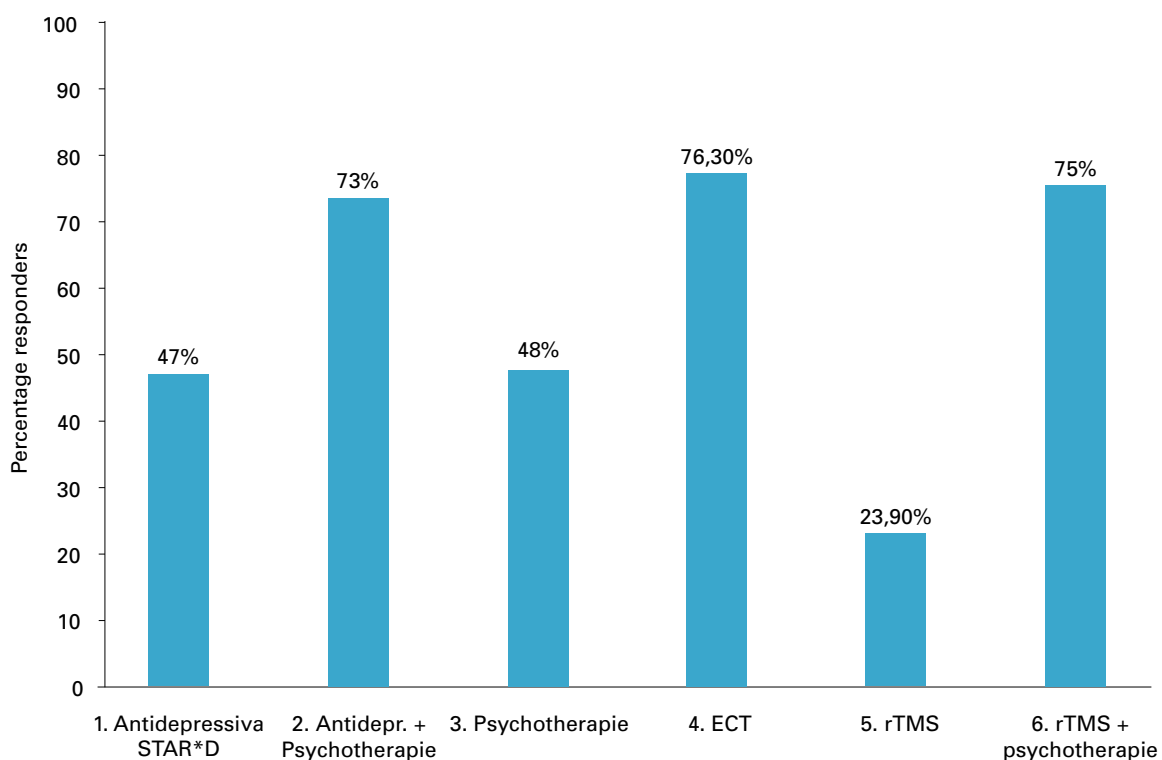
Kanttekeningen

Er kunnen verschillende kanttekeningen geplaatst worden bij deze onderzoeksresultaten. Het betreft een lopend onderzoek onder patiënten die in de praktijk onder behandeling zijn

en hier toestemming voor hebben gegeven. Hierdoor is er een grotere variabiliteit in de uitvoering van de psychotherapeutische behandeling en is het onderzoek niet placebogecontroleerd. Mogelijk kunnen effecten toegeschreven worden aan placebo-effecten of het sociaal wenselijk invullen van de vragenlijsten.

Een andere kanttekening is dat er vooraf geen selectie heeft plaatsgevonden op basis van ernst van de depressie, medische geschiedenis en medicatiegebruik. Gemiddeld hebben de patiënten tijdens de intake een BDI-score van 31 (SD=10), wat betekent dat overwegend patiënten met een matige tot ernstige depressie behandeld zijn. Uit de klinische interviews bleek bovendien dat ongeveer de helft van de patiënten al meerdere behandelingen hadden ondergaan of dat hun huidige medicatie niet voldoende effect had.

Het feit dat een deel van de patiën-



Figuur 3 - Percentage depressieve patiënten die reageren op verschillende soorten behandelingen.^{7,9,10}

ten ten tijde van de behandeling antidepressiva innam, kan een kanttekening zijn. Het gebruik van de antidepressiva door een aantal patiënten in de onderzochte groep, heeft mogelijk bijgedragen aan de afname van de depressieve klachten. In de onderzochte groep waren er echter geen patiënten waarbij medicatie verhoogd werd of waarbij medicatie gestart werd tijdens het behandeltraject. Hierdoor is deze mogelijke alternatieve verklaring minder waarschijnlijk. Verder is het denkbaar dat de effecten enkel zijn toe te schrijven aan het psychotherapeutische effect. Gezien het hoge percentage responders in vergelijking met gerapporteerde percentages responders bij enkel psychotherapie (rond 48%) lijkt ook deze alternatieve verklaring niet volledig op te gaan.¹¹

De belangrijkste kanttekening die bij de resultaten van het langetermijnonderzoek gemaakt moet worden, is het baseren van de analyse op een kleine groep. Dat kan tot een vertekening leiden van de daadwerkelijke situatie. De bevindingen zullen in een grotere groep moeten worden aangetoond, om hardere uitspraken te kunnen doen over de effecten op de lange termijn.

Een algemene kanttekening is het gebruiken van het percentage responders als maat voor een succesvolle behandeling. Zo blijkt uit de studie van O'Reardon dat wanneer men een andere maat voor behandeluitkomst gebruikt, *number needed to treat* (NNT), dat de rTMS-behandeling even effectief is als farmacotherapie.⁷ Verder moet er kritisch gekeken worden naar de mate waarin één-op-één-vergelijkingen van onderzoeksresultaten met elkaar overeenkomen. Zo zijn bijvoorbeeld de onderzochte depressieve patiënten niet zonder meer met elkaar te vergelijken. De patiënten in de studie van O'Reardon hadden ten tijde van de studie al een relatief groot aantal gefaalde behandelopties onder-

gaan.⁷ Het is bekend dat naarmate er meer behandelingen gefaald hebben, de kans dat een behandeling aanslaat afneemt, wat een vertekend resultaat kan veroorzaken.⁸

Tot slot

Ondanks deze kanttekeningen kan geconcludeerd worden dat na vijftien jaar (gecontroleerd) onderzoek naar de antidepressieve werking van rTMS en een aantal meta-analytische studies, rTMS veilig en effectief is voor de behandeling van depressie. De toekomst van het rTMS-onderzoek zal zich moeten richten op het in kaart brengen van de langetermijneffecten van rTMS, optimalisatie van stimulatieparameters en locaties, en het vinden van biomarkers die een succesvolle behandeling voorspellen.¹⁵ Er is tot nu toe geen gecontroleerd onderzoek gedaan naar de combinatie rTMS met psychotherapie. In een dergelijk onderzoek zouden de effecten van enkel rTMS en enkel psychotherapie vergeleken moeten worden met de effecten van een combinatie van psychotherapie met rTMS. Verdere ontwikkelingen zullen bijdragen aan een groter aanbod van behandelmodaliteiten bij depressie.

Gezien de huidige beperkte praktijkervaring is communicatie en intervisie tussen artsen en psychologen die de rTMS-behandeling voorschrijven en/of uitvoeren, aan te bevelen. ■

Referenties:

1. Gezondheidsraad. Transcraniële magnetische stimulatie in de psychiatrie en de neurologie (signalement). Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/21.
2. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial Magnetic Stimulation. Application in Neuropsychiatry. Arch Gen Psychiatry 1999;56:300-11.
3. George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. Neuroreport 1995;6:1853-6.
4. Pascual-Leone A, Dolores CM, Pascual-Leone PA. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. Neurology 1996;46:499-502.
5. Loo C, Mitchell P. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. J Affect Disord 2005;88:255-67.
6. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. Psychol Med 2009;39:65-75.

7. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. Biol Psychiatry 2007;62:1208-16.

8. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement based care in star*d: implications for clinical practice. Am J Psychiatry 2006;163:28-40.

9. Husain MM, Rush AJ, Fink M, et al. Speed of response and remission in Major Depressive Disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a consortium for research in ECT (CORE) report. J Clin Psychiatry 2004;65:485-91.

10. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. N Engl J Med 2000;342:1462-70.

11. Spronk D, Arns M, Bootsma A, et al. Long-term effects of left frontal rTMS on EEG and ERPs in patients with depression. Clin EEG Neurosci 2008;39:118-24.

12. Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, et al. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? J Clin Psychiatry 2005;66:455-68.

13. Devanand DP, Fitzsimons L, Prudic J, et al. Subjective side effects during electroconvulsive therapy. Convuls Ther 2005;11:232-40.

14. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998;108:1-16.

15. Arns M. Personalized Medicine: Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek en behandeling van depressie en ADHD. De Psycholoog 2008;43:470-5.

Dankwoord

De auteurs willen drs. A. Bootsma, drs. A. Schreiber en drs. R. van Ruth bedanken voor hun bijdrage aan het onderzoek.

Correspondentieadres:

Drs. D. Spronk
Brainclinics Diagnostics B.V.
Bijleveldsingel 34
6524 AD Nijmegen
E-mail: desiree@brainclinics.com