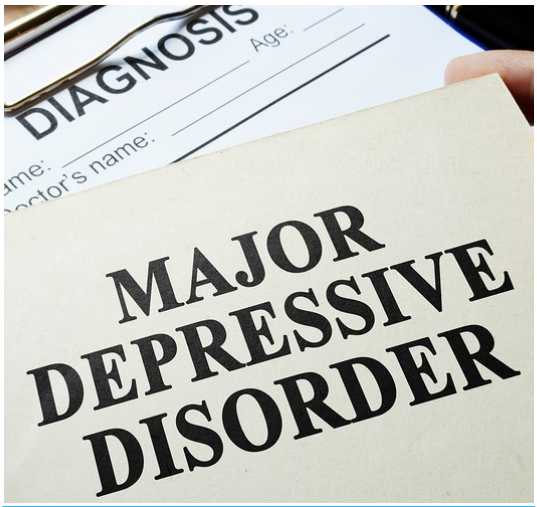
REPETITIEVE TRANSCRANIËLE MAGNETISCHE STIMULATIE VOOR DE BEHANDELING VAN THERAPIERESISTENTE MAJEURE DEPRESSIE: EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID

- *Oorspronkelijke publicatie: EUnetHTA Joint Action 3 WP4. Repetitive transcranial magnetic stimulation for Treatment-resistant major depression. Project ID: WP4-ACB-CA-5. Version 4, 30 March 2017. Beschikbaar op: http://www.eunethta.eu/outputs/ca-ja3-wp4-repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-treatment-resistant-major-depression.*
- *Deze KCE has read for you werd geschreven door Nancy Thiry, Sabine Stordeur en Chris De Laet*
- *Gepubliceerd op 31 oktober 2017*

KERNBOODSCHAPPEN VAN DE OORSPRONKELIJKE PUBLICATIE

- Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (repetitive transcranial magnetic stimulation – rTMS) is over het algemeen veilig en wordt goed verdragen.
- Vergeleken met een placebo interventie heeft rTMS een beperkt korte termijn effect op het verbeteren van depressie (< 6 maanden, zeer lage tot lage kwaliteit van wetenschappelijk bewijs). Het effect op langere termijn kan niet geëvalueerd worden (er zijn maar opvolgingsgegevens van 1 tot 6 maanden).
- Door een gebrek aan wetenschappelijk bewijs is het moeilijk uit te maken of rTMS even effectief en veilig is als elektroshocks (elektroconvulsieve therapie – ECT)



SAMENVATTINGVAN DE OORSPRONKELIJKE PUBLICATIE

Context

Therapieresistente majeure depressie *(treatment-resistant major depressive disorder – TRD)* is een term die meestal gebruikt wordt voor een majeure depressie *(major depressive disorder – MDD)* die niet voldoende reageert op minstens twee behandelingen met antidepressieve monotherapie van 6 tot 12 weken.

Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) is een niet-invasieve techniek waarbij de hersenschors wordt gestimuleerd met behulp van elektromagnetische velden.

De indicatie voor rTMS zijn patiënten met unipolaire majeure depressie waarbij een bevredigende verbetering niet bereikt kon worden met eerdere medicamenteuze behandeling met antidepressiva. Het geclaimde voordeel van rTMS is dat het niet-invasief is, de patiënt wakker en alert blijft gedurende de behandeling, er onmiddellijk na de behandeling geen herstel nodig is en de patiënt zijn activiteiten onmiddellijk normaal kan hernemen. Er werden ook geen cognitieve neveneffecten gerapporteerd .

Methode

Het systematisch literatuuroverzicht (tot januari 2017) en de meta-analyses hadden als doel het wetenschappelijk bewijs over effectiviteit en veiligheid van rTMS samen te vatten voor volwassen patiënten met therapieresistende majeure depressie, vergeleken met een placebo stimulatie met een nepspoel, of vergeleken met elektroshocks (electro-convulsive therapy – ECT.

Bij dit laatste wordt een stuiptrekking veroorzaakt door elektrische stroom rechtstreeks op de hersenen te doen inwerken. Dit gebeurt onder algemene verdoving en met het toedienen van spierverslappers).

Wat is KCE has read for you?
KCE has read for you is een samenvatting van een recent gepubliceerd hoogkwalitatief systematisch literatuuroverzicht of health technology assessment, dat relevant is voor het Belgische gezondheidszorgsysteem. KCE has read for you is niet gebaseerd op onderzoek dat werd gevoerd door het KCE, maar de oorspronkelijke publicatie werd wel geëvalueerd en gecontextualiseerd door KCE-onderzoekers. Meer details over de methodologie kan u vinden op de KCE-website.

KLIK OM MEER TE LEZEN

Dit document bevat:
- **De belangrijkste bevindingen** uit de geëvalueerde publicatie
- **Een contextualisering** binnen het Belgische gezondheidszorgsysteem

Het document bevat geen:
- Aanbevelingen
- Gedetailleerde beschrijvingen

Betrouwbare oorspronkelijke publicatie
De methodologische kwaliteit van het systematisch literatuuroverzicht werd kritisch geëvalueerd met behulp van de AMSTAR tool

KLIK OM MEER TE LEZEN

Resultaten

De auteurs van EUnetHTA vertrokken vanuit het systematisch literatuuroverzicht van Health Quality Ontario (HQO) en vulden het aan met twee recentere gerandomiseerde klinische trials (randomised clinical trials – RCT: Solvason et al. 2014 en Kang et al. 2016).

Er werden 25 primaire studies weerhouden die rTMS (n=615) vergeleken met een placebo interventie (n=565), en 6 primaire studies die rTMS vergeleken met ECT (n=133 in elke arm).

In vergelijking met placebo hadden TRD patiënten behandeld met rTMS een verdubbelde kans om 'treatment respons' te hebben (gedefinieerd als ≥50 percent verbetering van de oorspronkelijke score op de depressieschaal) en zelfs remissie (gedefinieerd als een depressiescore ≤ specifieke afkapwaarde die een normale waarde weergeeft, bv. een score ≤ 7 op de Hamilton Depression Rating Scale). Gemiddeld verminderde de behandeling met rTMS de depressiescores significant met 2.31 punten in vergelijking met placebo, ofschoon deze vermindering niet werd beschouwd als klinisch relevant (een afkappunt van 3.5 punten werd gedefinieerd als klinisch relevant).

In de vergelijking tussen ECT en rTMS werden voor deze response - en remissiescores geen statistiek significante verschillen gevonden. Gemiddeld verminderde ECT de depressiescore met 5.97 punten meer dan rTMS, eenstatistisch en klinisch significant verschil in het voordeel van ECT.

Klinische effectiviteit

	Respons rate	**Remissie rate**	**Gewogen gemiddeld verschil in depressie scores**
Vergelijking met placebo	*rTMS vs placebo*	*rTMS vs placebo*	*rTMS vs placebo*
Resultaten	RR = 1.82 95% BI: 1.18 tot 2.82 p = 0.0068	RR = 2.16 95% BI: 1.42 tot 3.29 p = 0.0003	GGV = 2.31 95% BI: 1.19 tot 3.43 p < 0.001
	RV = 0.13 95% BI: 0.09 tot 0.17	RV = 0.10 95% BI: 0.08 tot 0.14	-
	AE 99 meer per 1000 95% BI: 22 tot 219	AE 82 meer per 1000 95% BI 30 tot 162	-
Kwaliteit van de evidence *	Zeer laag	Laag	Gemiddeld
Vergelijking met ECT	*rTMS vs ECT*	*rTMS vs ECT*	*ECT vs rTMS*
Resultaten	RR = 1.72 95% BI: 0.95 tot 3.11 p = 0.072	RR = 1.44 95% BI: 0.64 tot 3.23 p = 0.375	GGV = -5.97 95% BI: -11.00 tot -0.94 p = 0.020
	AE 270 meer per 1000 95% BI: 19 tot 791	AE 154 meer per 1000 95% BI 126 tot 781	-
Kwaliteit van de evidence *	Zeer laag	Zeer laag	Zeer laag

AE: absoluut effect, BI: betrouwbaarheidsinterval, ECT: elektroconvulsieve therapie, GGV: gewogen gemiddeld verschil, p: p-waarde, RV: risico verschil, RR: risico ratio, rTMS: repetitieve transcraniële magnetische stimulatie.

Veiligheid

Het meest vermelde neveneffect in de rTMS vs. placebo trials was hoofdpijn, met waarden van 0% tot 60% in de rTMS groep en 0% tot 50% in de placebo groep. Een voorbijgaande stoornis van het werkgeheugen kwam voor bij vijf patiënten (16.7%) in de rTMS groep en bij één patiënt (4.3%) in the placebo groep.

In de vergelijking tussen rTMS en ECT werden geen ernstige veiligheidsproblemen vastgesteld.

COMMENTAAR VAN HET KCE

Kwaliteit van de publicatie

Het systematisch literatuuroverzicht van *Health Quality Ontario* werd door twee onderzoekers van het EUnetHTA report onafhankelijk geëvalueerd en kreeg een score van 9/11 op de AMSTAR tool, wat wijst op een goede methodologische kwaliteit. De evaluatie van de individuele RCT's en de sterkte van de wetenschappelijke bewijskracht waren gebaseerd op de Cochrane risk of bias tool en op GRADE.

De twee RCTs die bijkomend werden ingesloten werden geëvalueerd als hebbende een onduidelijk (Kang et al. 2016) of hoog (Solvason et al. 2014) risico op bias.

Het KCE gaat akkoord met de methode die door de auteurs van dit EUnetHTA rapport werd gebruikt en die conform is aan de EUnetHTA richtlijnen *'Therapeutic medical devices'* en '*Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Clinical Endpoints'* .

Belgische context

Uit onderzoek in 172 Belgische huisartsenpeilpraktijken in 2008 bleek dat de één-jaar incidentie van door de huisarts gediagnosticeerde depressie 719/100 000 bedroeg bij mannen en 1440/100 000 bij vrouwen. De huisartsen stelden bij 31% van de patiënten milde depressie vast, bij 50% matige depressie en bij 19% ernstige depressie. Dit is ongetwijfeld een onderschatting, omdat niet alle patiënten met een depressie naar de huisarts gaan (Boffin et al. 2012). De resultaten van de Belgische Gezondheidsenquête van 2013 van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP) toonden een zelf gerapporteerde prevalentie van depressie van 15% aan (WIV 2013). Een studie uit 2011, ondersteund door de Europese Commissie (EPREMED Consortium), schat de prevalentie van ernstige depressie in de algemene bevolking tijdens de volledige levensloop op 12.4% .

Geestelijke gezondheidsproblemen en dan vooral depressie zijn de voornaamste oorzaak van (arbeids)ongeschiktheid in België. Geestelijke gezondheidszorg staat hoog op de politieke agenda van de huidige Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid, onder andere met de recente publicatie (02/2017) van de herziende richtlijnen voor huisartsen om ze helpen depressie bij volwassenen op te sporen, te diagnosticeren en op te volgen. Deze richtlijnen omvatten ook de verwijzing van patiënten met therapieresistente ernstige depressie naar psychiaters voor aangepaste behandeling.

Verschillende rTMS toestellen hebben een CE-markering en zijn beschikbaar in ons land. Toch wordt de rTMS techniek op dit moment niet terugbetaald in België .

REFERENTIES

- *Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ont Health Technol Assess Ser. 2016 March;16(5):1-66. Beschikbaar op: http://www.hqontario.ca/evidence/publications-and-ohtac-recommendations/ontario-health-technology-assessment-series/sys-rev-rtms.*
- *Solvason HB, Husain M, Fitzgerald PB, Rosenquist P, McCall WV, Kimball J, et al. Improvement in quality of life with left prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with pharmacoresistant major depression: acute and six month outcomes. Brain Stimulation. 2014;7(2):219-25. Beschikbaar op: http://www.brainstimjrnl.com/article/S1935-861X(13)00343-4/fulltext*
- *Kang JI, Lee H, Jhung K, Kim KR, An SK, Yoon KJ, et al. Frontostriatal connectivity changes in major depressive disorder after repetitive transcranial magnetic stimulation: A randomized Sham-Controlled study. Journal of Clinical Psychiatry. 2016;77(9):e1137-e43. Beschikbaar op: http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2016/v77n09/v77n0908.aspx*
- *Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Gezondheidsenquête door Interview België 2013. Beschikbaar op: https://his.wiv-isp.be/nl/SitePages/Volledige_rapporten_2013.aspx*
- *EPREMED Consortium. European Policy Information Research for Mental Disorders. SANCO – 2004123. March 2011. Beschikbaar op: http://www.eu-wmh.org/PDF/BURDEN.pdf*
- *Boffin N, Bossuyt N, Declercq T, Vanthomme K, Van Casteren V. Incidence, patient characteristics and treatment initiated for GP-diagnosed depression in general practice: results of a 1-year nationwide surveillance study. Family Practice. 2012 Dec;29(6):678-87. Beschikbaar op: https://academic.oup.com/fampra/article-lookup/doi/10.1093/fampra/cms024*

Wat is de EUnetHTA Samenwerking?

Het globale objectief van de EUnetHTA Samenwerking (Joint Action) is om tussen de Europese openbare HTA agentschappen (Health Technology Assessment agencies) informatie uit te wisselen en delen van het werk samen te doen met als uiteindelijk doel de efficiëntie en kwaliteit van HTA te verbeteren en bovendien het gebruik van deze informatie in het lokale beslissingsproces te bevorderen. Deze gezamenlijk evaluatiestudie maakt deel uit van het EUnetHTA Joint Action 3 Work Package 4 dat tot doel heeft een gestructureerde basis te vormen voor zowel snelle als voor volledige HTA's waarbij twee of meerdere agentschappen samenwerken om gemeenschappelijke informatie op te bouwen met vooraf afgesproken uitkomstmaten (voor meer informatie: www.eunethta.eu)

Wat is GRADE?

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) is een systeem om de kwaliteit van wetenschappelijk bewijs te evalueren, o.a. in systematische reviews. Meer informatie over GRADE kan u vinden op de GRADE website en in het KCE process book.

Wat is de Cochrane risk of bias tool?

De 'Cochrane tool for assessing risk of bias' evalueert voor 6 domeinen de mogelijke bronnen van bias: randomiseringsmethode, concealment of allocation, blindering (deelnemers, personeel en behandelaars), onvolledige uitkomstdata, selectieve rapportering van uitkomsten en andere mogelijke vormen van bias. Voor elk domein wordt het risico op bias gedefinieerd als laag, onduidelijk of hoog.

Referentie: Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). Beschikbaar via www.cochrane-handbook.org.