

Onderwerp:	Transcranial Magnetic Stimulation bij depressie voldoet niet aan stand van de wetenschap en praktijk
Samenvatting:	De bestaande literatuur levert onvoldoende gegevens op om te besluiten of er bij depressie een plaats is voor rTMS in het standaard-behandelarsenaal. Er zijn veel goed opgezette effectiviteitsstudies waarbij het effect van rTMS bij depressie wordt vergeleken met sham-stimulatie. Maar deze verschillen onderling veelal in de gebruikte stimulatieparameters en lokalisatie, hetgeen een eenduidige conclusie bemoeilijkt. De follow-up duur van de studies is doorgaans kort. Duidelijk is wel, dat er gunstige effecten zijn, maar een standaard over de optimale technische toepassing is er niet. Verder systematisch onderzoek zal moeten uitwijzen óf er een plaats is voor rTMS, wat de optimale technische uitvoering is en voor welke categorieën depressiepatiënten er een redelijke indicatie is. Transcranial Magnetic Stimulation bij depressie voldoet niet aan stand van de wetenschap en praktijk. Voor een nadere onderbouwing verwijst het College naar de medische achtergrondrapportage.
Soort uitspraak:	AaZ = Adviesaanvraag Zvw
Datum:	24 juni 2011
Uitgebracht aan:	SKGZ
Zorgvorm:	Geneeskundige zorg

Onderstaand de volledige uitspraak.

Het geschil

In Nederland wordt verzoeker sinds 9 januari 2008 behandeld in verband met matige tot ernstige depressieve klachten in het kader van een depressieve stoornis die gesuperponeerd (opgestapeld) is op een dysthyme stoornis. Wegens psychische problemen is verzoeker in juni 2009 voor 14 dagen opgenomen in een ziekenhuis in Turkije. Verzoeker verzoekt vervolgens om vergoeding van de consulten, medicijnen en de Transcranial Magnetic Stimulation behandelingen. Verweerder vergoedt de consulten. Een deel van de geneesmiddelen wordt niet vergoed omdat het voorschrift van de arts ontbreekt of omdat de nota niet nader gespecificeerd is; de naam van het geneesmiddel ontbreekt. Indien verzoeker alsnog een gespecificeerde nota indient, zal verweerder de nota opnieuw in behandeling nemen om te beoordelen of aanspraak bestaat op vergoeding. De Transcranial Magnetic Stimulation behandelingen vergoedt verweerder niet, omdat deze niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Wet- en regelgeving

In dit geschil zijn de volgende bepalingen van belang.

Zorgverzekeringswet en Besluit zorgverzekering

Artikel 10, onder a Zorgverzekeringswet. Hierin is omschreven dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico de behoefte aan geneeskundige zorg inhoudt.

Artikel 11, derde lid Zorgverzekeringswet bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren risico's nader kan worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur vindt zijn uitwerking in het Besluit zorgverzekering (hierna: Besluit Zv).

Artikel 2.1, eerste lid Besluit Zv regelt dat de zorg en overige diensten, bedoeld in artikel 11, eerste lid, onderdeel a, van de wet de vormen van zorg of diensten omvatten die naar inhoud en omvang zijn omschreven in de artikelen 2.4 tot en met 2.15.

Artikel 2.4 Besluit Zv bepaalt dat geneeskundige zorg omvat zoals huisartsen, medisch-specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden.

Artikel 2.8 Besluit Zv bepaalt dat farmaceutische zorg de terhandstelling omvat van de bij ministeriële regeling aangewezen geneesmiddelen voor zover die zijn aangewezen door de zorgverzekeraar.

Artikel 2.1, tweede lid Besluit Zv bepaalt dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk.

Polisvoorwaarden

Deze regelgeving is correct weergegeven in de artikelen 2.3, 14 en 31 van de Trias Natura polis 2009.

Stand wetenschap en praktijk

De behandeling van depressie door middel van Transcranial Magnetic Stimulation kan slechts worden aangemerkt als een te verzekeren prestatie indien het voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk.

Werkwijze College

Het College volgt, ter bepaling van wat tot de stand van de wetenschap en praktijk gerekend dient te worden, de principes van evidence based medicine (EBM).

De methode van EBM integreert de medische praktijk en wetenschappelijke inzichten.

De methode houdt rekening met internationale literatuur, wetenschappelijke onderzoeken en gepubliceerde expert-opinies.

Evidence based wil niet zeggen dat voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Bij de beoordeling worden ook zachte eindpunten, zoals bijvoorbeeld kwaliteit van leven en patiënttevredenheid betrokken.

Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van "levels of evidence") waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

Uiteindelijk neemt het College een standpunt in over de vraag of de interventie al dan niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positieve beoordeling medisch-wetenschappelijke gegevens voorhanden zijn met een zo hoog mogelijke bewijskracht.

Het College kan van dit vereiste afwijken, maar motiveert in dat geval waarom genoeg wordt genomen met bewijs van een lager niveau.

Alleen als de te beoordelen interventie gelijkwaardig is aan, of een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling, concludeert het College dat er sprake is van zorg conform het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk.

Voor een uitvoerige beschrijving van de wijze waarop het College beoordeelt of een interventie voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk, verwijst het College naar zijn rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. (CVZ 2007, 254).

Medische beoordeling

Voor een medische beoordeling van het geschil heeft de medisch adviseur van het College kennisgenomen van de stukken. Op basis van dat dossier deelt de medisch adviseur mee dat de bestaande literatuur onvoldoende gegevens oplevert om te besluiten of er bij depressie een plaats is voor rTMS in het standaard-behandelarsenaal.

Er zijn veel goed opgezette effectiviteitsstudies waarbij het effect van rTMS bij depressie wordt vergeleken met sham-stimulatie. Maar deze verschillen onderling veelal in de gebruikte stimulatieparameters en lokalisatie, hetgeen een eenduidige conclusie bemoeilijkt. De follow-up duur van de studies is doorgaans kort. Duidelijk is wel, dat er gunstige effecten zijn, maar een standaard over de optimale technische toepassing is er niet. Verder systematisch onderzoek zal moeten uitwijzen óf er een plaats is voor rTMS, wat de optimale technische uitvoering is en voor welke categorieën depressiepatiënten er een redelijke indicatie is. Op basis van de literatuur-search concludeert de medisch adviseur dat rTMS bij depressie niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Voor een nadere onderbouwing verwijst het College naar de medische achtergrondrapportage.

Juridische beoordeling

De vraag die beantwoordt moet worden is of verzoeker in dit geval aanspraak heeft op vergoeding van de behandelingen met Transcranial Magnetic Stimulation en geneesmiddelen, waaronder Buscopan en Neo-penotran forte.

Transcranial Magnetic Stimulation

Op basis van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering en het advies van de medisch adviseur, is het College van oordeel dat verzoeker niet in aanmerking komt voor het gevraagde. In artikel 2.3 van de Trias Natura Polis 2009 is, voor zover voor het onderhavige geschil van belang, bepaald dat de inhoud en omvang van de verzekerde zorg of diensten onder andere worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekerings-wet is bepaald. Zorgvormen die niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk komen niet voor vergoeding of verstrekking ten laste van de zogenoemde 'basisverzekering' in aanmerking. Nu de medisch adviseur heeft aangegeven dat behandeling met Transcranial Magnetic Stimulation niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, betreft het geen verzekerde zorg en komt verzoeker niet in aanmerking voor vergoeding hiervan.

Geneesmiddelen

In artikel 31 van de overeengekomen zorgverzekering is bepaald dat aanspraak bestaat op terhandstelling van de door verweerder op basis van de Regeling zorgverzekering aangewezen geregistreerde geneesmiddelen. De geneesmiddelen Buscopan en Neo-penotran forte komen niet voor in de bij Regeling zorgverzekering aangewezen geneesmiddelen en behoren derhalve niet tot de verzekerde farmaceutische zorg.

In het betreffende artikel is eveneens opgenomen dat het geneesmiddel voorgeschreven moet zijn door onder meer een huisarts of medisch specialist. Uit het dossier blijkt dat de nota's niet nader gespecificeerd zijn omdat de naam van het geneesmiddel ontbreekt. Verder blijkt ook niet uit de nota's door welke arts het geneesmiddel is voorgeschreven. Nu aan deze voorwaarden niet wordt voldaan, kan verweerder vergoeding weigeren. Verweerder heeft verzoeker in de gelegenheid gesteld om alsnog een gespecificeerde nota in te dienen zodat beoordeeld kan worden of er aanspraak bestaat op vergoeding.

Advies van het College

Op grond van het vorenstaande heeft verzoeker geen aanspraak op vergoeding van bovengenoemde behandelingen en geneesmiddelen. Het College raadt u aan het verzoek af te wijzen met inachtneming van het bovenstaande.

Ten slotte merkt het College op dat de adviestaak van het College beperkt is tot de vraag of een verzekerde aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Het advies van het College kan dus geen betrekking hebben op een beslissing van een zorgverzekeraar op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

Rapport

**Achtergrondrapportage beoordeling stand
van de wetenschap en praktijk bij
repetitieve transcraniële magnetische
stimulatie (rTMS) bij depressie**

ICD-10 codes:

F32 depressive episode

F33 recurrent depressive disorder

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Zaaknummer</i>	2011004309
<i>Volgnummer</i>	2011025116
<i>Afdeling</i>	ZORG-ZA
<i>Auteurs</i>	Drs A. Veerman, Dr. J. den Dekker.
<i>Datum</i>	24 juni 2011
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 88 64

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	2
Samenvatting	3
1. Opbouw van dit rapport	4
2. Inleiding.....	5
2.a. Aanleiding	5
2.b. Achtergrond depressie.....	5
2.c. Vraagstelling literatuuronderzoek	6
3. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies.....	8
4. Resultaten.....	9
4.a. Resultaten literatuursearch	9
4.b. Tabellen meta-analyses, RCT's, en reviews/standpunten.....	10
5. Bespreking: meta-analyses en aanvullende RCT's.....	15
6. Bespreking: reviews en standpunten van elders	17
7. Samenvattende bespreking en conclusies.....	19
8. Inhoudelijke consultatie	21
9. Standpunt stand van wetenschap & praktijk	24
10. Gebruikte medisch-wetenschappelijke afkortingen	25
11. Literatuurlijst.....	26

Samenvatting

De bestaande literatuur levert onvoldoende gegevens op om te besluiten of er bij depressie een plaats is voor rTMS in het standaard-behandelarsenaal. Er zijn veel goed opgezette effectiviteitsstudies waarbij het effect van rTMS bij depressie wordt vergeleken met sham-stimulatie. Maar deze verschillen onderling veelal in de gebruikte stimulatieparameters en lokalisatie, hetgeen een eenduidige conclusie bemoeilijkt. De follow-up duur van de studies is doorgaans kort. Duidelijk is wel, dat er gunstige effecten zijn, maar een standaard over de optimale technische toepassing is er niet. Verder systematisch onderzoek zal moeten uitwijzen óf er een plaats is voor rTMS, wat de optimale technische uitvoering is en voor welke categorieën depressiepatiënten er een redelijke indicatie is.

Toepassen van rTMS bij depressie voldoet nog niet aan de stand van wetenschap en praktijk.

1. Opbouw van dit rapport

Na een algemene inleiding over het onderwerp depressie met een korte beschrijving van rTMS in hoofdstuk 2 volgt in hoofdstukken 3 en 4 een verslag van de literatuursearch, de keuzen die daarbij gemaakt zijn, en een systematisch overzicht van de resultaten van rTMS in vergelijking met een niet-actieve behandeling (sham-stimulatie, = “nep”-stimulatie). In hoofdstuk 5 worden die resultaten uitvoeriger besproken. Daarna volgt in hoofdstuk 6 een bespreking van enkele belangrijke niet-systematische reviews en buitenlandse standpunten. In hoofdstuk 7 volgt een algemene samenvattende bespreking. Hoofdstuk 8 bevat het commentaar van de geraadpleegde externe deskundige. Aan het rapport zijn tenslotte in hoofdstukken 9, 10 en 11 achtereenvolgens toegevoegd: de eindconclusie, gebruikte medisch-wetenschappelijke afkortingen en de literatuurlijst.

beperking

Het rapport beperkt zich tot het onderzoek naar de effecten van rTMS in vergelijking met een niet-actieve behandeling. Directe vergelijking met ECT en antidepressiva zijn buiten beschouwing gebleven. Bij de oriënterende bestudering van de zeer uitgebreide literatuur bleek namelijk dat er vooral onderzoek is gedaan naar de vraag óf rTMS anti-depressieve werking heeft. De techniek bevindt zich dus nog grotendeels in het fase II-stadium.

2. Inleiding

2.a. Aanleiding

Naar aanleiding van een geschil tussen een verzekerde en een zorgverzekeraar over de vergoeding van een in het buitenland ondergane rTMS ter behandeling van depressie, heeft de stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekering (SKGZ) aan het CVZ gevraagd of deze behandeling wel of niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

2.b. Achtergrond depressie

Het medische begrip depressie staat voor een veelvoorkomende stoornis, die in de wat zwaardere gevallen, invaliderend en vaak moeilijk te behandelen is. De Engelstalige literatuur duidt deze wel aan met “major depressive disorder” (MDD). Hierover ontlenen we verder aan Fitzgerald 2011¹ het volgende. Depressie kan zich uiten met een scala aan symptomen, zoals een veranderde stemming, verlies van belangstelling voor alledaagse activiteiten, bewegingsarmoede, stoornis van de concentratie, de eetlust en het slaappatroon.

Ongeveer 15% van de bevolking heeft eens of vaker in zijn leven een depressie, hetgeen gepaard gaat met aanmerkelijke morbiditeit en mortaliteit. Het heeft duidelijk een grote impact op de individuele patiënt, het zorggebruik en op de maatschappij.

Pathofysiologie

De oorzaak van depressie is onbekend. Het optreden van de verschijnselen onder bepaalde omstandigheden en de werkzaamheid van psychotherapie doet vermoeden dat er een samenhang is met het psychische en sociale leven. Tevens doet de werkzaamheid van antidepressiva en van ECT vermoeden, dat er een samenhang is tussen het optreden van de verschijnselen en fysische en chemische aspecten van de hersenwerking.

Er zijn aanwijzingen dat een disbalans tussen de linksfrontale en de rechtsfrontale hersenschors een rol speelt bij depressie, en dat stimulering linksfrontaal, dan wel demping rechtsfrontaal een antidepressief effect kan hebben¹.

Standaard Behandelingen

Er is een scala aan middelen en methoden die een erkende plaats hebben bij de behandeling van depressies, waaronder talrijke antidepressiva, psychotherapieën en electroshock-behandeling (electroconvulsive therapy, ECT). Deze behandelingen ondergingen de laatste jaren verdere verbeteringen: ontwikkeling van een verscheidenheid aan nieuwe antidepressiva, implementatie van steeds specifiekere psychotherapieën en ECT-toepassingen. Desondanks faalt de behandeling bij een aanmerkelijk percentage van de patiënten. Als psychotherapie en medicatie niet aanslaan, dan blijft ECT

als voornaamste mogelijkheid voorhanden. De keuze uit de verschillende behandelmodaliteiten wordt ook vaak beperkt door de voorkeur of afkeer van de patiënten van één van de mogelijke behandelmethoden. Zie hiervoor de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn²

**(Nieuwe)
interventie rTMS**

Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) is het beïnvloeden van de werking van bepaalde delen van de hersenschors door het opwekken (door middel van magnetische velden) van stroomstootjes daarin, zonder dat invasieve ingrepen of grote voltages op het brein zelf nodig zijn.

Boven het te beïnvloeden hersenschorsdeel, buiten de schedel en zonder direct contact met de schedel wordt een zodanig krachtige elektrische puls in een ringvormige geleider opgewekt, dat daardoor een sterk magneetveld snel wordt aan- en uitgezet. Dit wekt kortdurende inductiestromen in de hersenschors op.

De toepassing in de praktijk is als volgt:

In een aantal sessies krijgt de patiënt een aantal series TMS-pulsen boven bepaalde hersengebieden toegediend.

Hoogfrequente rTMS (doorgaans 10 of 20 Hz soms 5 Hz) verhoogt de excitabiliteit van de hersenschors en wordt bij depressies linksfrontaal toegediend. In dat geval wordt er in een bepaalde sessie 20 tot 30 keer achter elkaar een enkele seconden durende 5-20 Hz stimulatie gegeven.

Ook laagfrequente rTMS, meestal omstreeks 1 Hz, wordt wel toegepast. Laagfrequent heeft een verondersteld dempende werking op de hersenschors en wordt daarom bij depressies meestal rechtsfrontaal toegepast. Deze laagfrequente rTMS wordt toegediend in continue series van 15 tot 20 minuten. Elke patiënt krijgt een aantal sessies, variërend van minstens 5 sessies tot dagelijkse sessies gedurende 9 weken.

2.c. Vraagstelling literatuuronderzoek

Vraagstelling

Wat is er bekend over de effecten van rTMS bij depressie? Is rTMS bij depressie conform de stand van de wetenschap en praktijk?

Patiëntenpopulatie

Patiënten met ernstige depressie (Engelstalig: major depressive disorder, MDD).

Relevante uitkomstmaten

De Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) / Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) / HAM-D. Dit is een "observer rated" scoringslijst die, op basis van symptomen die bij depressie optreden, de ernst van de depressie aangeeft, variërend van 17 tot 28 items die op een 4-puntsschaal gescoord worden.

De Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Deze "observer rated" scoringslijst meet de ernst van

depressieve episodes bij patiënten met stemmingsstoornissen aan de hand van 10 items op een 6-punts schaal.

***Vereiste
methodologische
studiekenmerken***

Vereist zijn vergelijkende studies, gerandomiseerd en voldoende geblindeerd, of meta-analyses van de gepoolde resultaten van studies die voldoen aan deze eisen. Juist door de subjectiviteit van de gehanteerde uitkomstmaten bij depressie is dat van belang.

Vergelijking

Dit rapport beperkt zich tot vergelijking van actieve rTMS met een placebo-behandeling. Vrijwel altijd was dat “sham”-stimulatie. Bij de oriënterende bestudering van de zeer uitgebreide literatuur bleek namelijk dat er vooral onderzoek is gedaan naar de vraag óf rTMS anti-depressieve werking heeft. De techniek bevindt zich dus nog grotendeels in het fase II-stadium.

Voor een conclusie over de klinische effectiviteit van rTMS is te weinig onderzoek waarbij rTMS direct wordt vergeleken met gebruikelijke behandelingen van depressie.

.

3. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

Zoektermen

Effecten van rTMS bij depressie

Searchdatum: 14-02-2011

Zaaknr. 2011004309

Medline (PubMed)

repetitive transcranial magnetic stimulation OR rTMS OR TMS
AND Depression.

Filters: in process, meta-analyses, RCT's

Geraadpleegde Databases en websites

Bibliographische databases	<p>Medline (Pubmed) Cochrane library (Wiley) Clinical evidence HTA Databases TRIP-database UptoDate Google Scholar</p>
Websites van Overheidsinstellingen	<p>CKS (UK) CTAF (CA) G-BA (D) HAS (F) HTAi-Vortal INHATA IQWiG (D) KCE (B) LBI (A) MAS (CA) NHS evidence (UK)</p>
Websites Verzekeraars	<p>AETNA ANTHEM Medicaid (CMS) CIGNA Regence Group</p>
Richtlijnen en systematische reviews	<p>ASERNIP-S Gezondheidsraad National Guideline Clearinghouse NICE</p>

4. Resultaten

4.a. Resultaten literatuursearch

Medline

De search in Medline via Pubmed leverde 92 in process (= nog niet in Mesh-termen geïndexeerde) artikelen op, 157 RCT's en 15 meta-analyses.

Na eerste schifting op basis van titels en abstracts op relevantie voor het onderwerp van dit rapport bleven er 24 in process artikelen, 11 meta-analyses en 54 RCT's over (alle abstracts zijn in een afzonderlijke bijlage bij dit rapport gevoegd: doc.nr. 2011019382). Van de meta-analyses waren er vijf gericht op de onderzoeksvraag van dit rapport. Deze zijn kort samengevat in tabel 1 (in dit hoofdstuk) en worden nader besproken.

Voorts waren er nog een aantal recente RCT's die nog niet meegenomen konden worden in de geïnccludeerde meta-analyses. Degene die voldeden aan de eis: gerandomiseerd, dubbelblind en sham-gecontroleerd zijn ondergebracht in tabel 2 (in dit hoofdstuk) en worden nog afzonderlijk besproken.

Vrijwel alle RCT's die aan de eisen voldeden waren meegenomen in de meta-analyses.

Beoordeling van de RCT's gebeurde onafhankelijk door twee beoordelaars, waarna zo nodig in overleg een eensluidend oordeel geformuleerd werd.

Andere bronnen, Standpunten

Tevens werden in de andere bronnen een aantal niet-systematische reviews geïdentificeerd. Veel van de niet-systematische reviews waren opgesteld ten behoeve van standpunten over de plaats van rTMS in verzekeringspakketten.

De conclusies daarvan zijn samengevat in tabel 3 (in dit hoofdstuk) en worden in hoofdstuk 6 nader besproken.

4.b. Tabellen meta-analyses, RCT's, en reviews/standpunten.

Tabel 1 Overzicht geselecteerde meta-analyses

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ¹	Risk of bias ²	Bewijsklasse ³
Couturier 2004 ³	Meta-analyse van 6 sham gecontroleerde onderzoeken, FU niet vermeld	Variërend van 6 tot 30 Totaal 91	Fast freq. (10-20Hz) rTMS links DFPLC	MDD, bipolaire depressie	HAMD 21	Geen significant verschil (WMD)	Kleine studies, daardoor onvoldoende power.	onduidelijk	A1
Schutter 2009 ⁴	Meta-analyse van 30 sham-gecontroleerde studies, FU niet vermeld	Variërend van 2 tot 143, Totaal 1164	Fast freq. rTMS >5 hz, links DFPLC	MDD	HAMD 21	Gecomb. Effect size 0.39 (klin. Relevantie hiervan onduidelijk)	Gecomb. Effect size te vergelijken met sommige antidepressiva. Sham-condities en blinding niet "waterdicht"	Onduidelijk tot laag	A1

¹ Inclusief opmerkingen over beoordeling van kwaliteit van de studie met name bij niet vergelijkende studies.

² Te bepalen aan de hand van vragenlijst/tabellen (volgnr. 2010019636). Kans op vertekening in de resultaten: hoog, laag, onduidelijk.

³ Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnr. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Risk of bias	Bewijs-klasse
Lam 2008 ⁵	24 sham gecontroleerde studies, FU bij 8 studies 1 -9 weken	10 -301, totaal 1092	rTMS bij 40 studies linkszijdig en bij 4 studies bilateraal DLFPC,	TRD	HDRS	Risk difference 17%, NNT 6, actief:response 25%, sham 17% Remissie actief: 9%, sham 6%	Inhomogene groep door variërende definitie van TRD. Significant effect van rTMS, maar de lage response en remissie rates en de korte follow up laten daarmee geen conclusie over de klinische relevantie van de effecten toe	Onduidelijk tot laag	A1
Slotema 2009 ⁶	34 sham-gecontroleerde studies, FU niet vermeld	Totaal 1383 pat (751 rTMS en 632 sham.	rtMS verschillende frequenties. links DLFPC, bij 6 studies (ook) rechts. Links met frequenties van 5 -20 Hz, rechts 6 of 1 Hz.	Depressie	Niet vermeld	Significant verschil t.g.v. rTMS: gewogen effect size 0.55 (klin. Relevantie onduidelijk)	Een belangrijke confounder is, dat in een groot aantal studies de rTMS naast antidepressiva, of zelfs tegelijk gestart met antidepressiva. Grote variëteit aan stimulatieparameters. FU en uitkomstmaten niet bekend.	Onduidelijk tot laag	A1
Schutter 2010 ⁷	9 dubbelblinde sham-gecontroleerde studies,	Totaal 252 patiënten	rTMS laagfrequent (<of= 1 Hz), links of rechts PFC of vertex.	MDD	HAMD 21, HAMD17, MADRS	Combined effect size 0.63 95% CI 0.03-1.24 (klin. Relevantie onduidelijk)	Laagfreq. rTMS lijkt effectiever dan sham stimulatie. Effectsizes te vergelijken met de effecten van hoogfrequente rTMS	Onduidelijk tot laag	A1

Tabel 2. overzicht van de geselecteerde RCT's die niet betrokken zijn bij de geselecteerde meta-analyses

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ⁴	Risk of bias ⁵	Bewijs-klasse ⁶
Triggs 2010 ⁸	Prospectieve, gerandomiseerde sham-controlled dubbelblinde parallele groepstudie, 3 maanden	48	rTMS 5 Hz vs sham (simulatiespoel), links of rechts prefrontaal	MRD	HAMD-24	Geen verschil; rechts (rTMS en sham) effectiever dan links	Gebruik antidepressiva tijdens studie voortgezet. Verschil links/rechts bij sham groter dan bij rTMS. Sociale interventie bij alle deelnemers had mogelijk therapeutisch effect	hoog	A2
Aguirre 2010 ⁹	RCT (simple-blinded), 4 weken	34	TMS 1 Hz rechts prefrontaal vs sham TMS	MRD	HDRS	geen sign.verschil. Leeftijds-groep > 45 jr scoort beter	Onderzoeksgroep klein. Gebruik antidepressiva tijdens studie voortgezet. Korte follow-up.	Onduidelijk	A2
George 2010 ¹⁰	Deels prospectief gerandomiseerde sham-contr. dubbelblind. Fase 2 en 3: selectief en open. Geen FU	190	rTMS 10 Hz links prefrontaal vs sham	MDD	HAMD, MADRS	Fase 1: rTMS groep beter dan sham.	Geen andere anti-depressiebehandelingen kort voor en tijdens de studie. Geen follow-up.	Laag (fase 1) hoog (fase 2 en 3)	A2

⁴ Inclusief opmerkingen over beoordeling van kwaliteit van de studie met name bij niet vergelijkende studies.

⁵ Te bepalen aan de hand van vragenlijst/tabellen (volgnr. 2010019636). Kans op vertekening in de resultaten: hoog, laag, onduidelijk.

⁶ Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnr. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.

Tabel 3. Overzicht van reviews t.b.v. standpunten

Organisatie of auteurs, jaar v. publikatie	Samenvatting inhoud	Conclusie of standpunt	Evt. commentaar.
Gezondheidsraad 2008 ²¹	Korte algemene inleiding, voor wat betreft toepassing bij depressie: de meta-analyse van Schutter en een grote RCT	Aanbevelingen: Doelmatigheid nog vast te stellen, richtlijn nog te ontwikkelen. Niet introduceren buiten onderzoekssetting	
AETNA ¹⁹ 2011	Korte beschrijving van de techniek, gevolgd door een compilatie van samenvattingen van alle relevante RCT's reviews en standpunten	rTMS is voor geen enkele indicatie waaronder Major Depression een aanspraak omdat de waarde en de effectiviteit niet vastgesteld zijn. "experimental and investigational"	
Cigna 2011 ¹¹	Compilatie van samenvattingen van de meest recente trials, en van meta-analyses en systematische reviews vanaf 2001.	Voor elke indicatie, waaronder depressie "experimental. Investigational or unproven"	
Regence groep ¹²	Op basis van de bestaande meta-analyses, reviews en RTC's. Ook de oudere onderzoeken zijn meegenomen.	Er is onvoldoende evidence dat rTMS effectief is bij depressie; de kleine omvang van de onderzochte groepen, de korte follow-up perioden en de belangrijke drop-out percentages ondermijnen de validiteit van de conclusies.	Opvallend negatieve beoordeling in het licht van de andere reviews en de conclusies van andere reviews.

Organisatie of auteurs, jaar v. publikatie	Samenvatting inhoud	Conclusie of standpunt	Evt. commentaar.
Nice ¹³ 2007	Guidance op basis van literatuur "overview" ¹⁴ van het tot 2007 beschikbare materiaal, met uitvoerige beschrijving.	De toepassing moet beperkt blijven tot studies die bijdragen aan de vraag hoe effectief de behandeling is, en die het antwoord kunnen geven op de vraag wat de beste stimulatieparameters, lokalisatie en duur zijn.	In de NICE-guideline 90 van oktober 2009 ¹⁵ is de conclusie over rTMS zonder nadere update van het materiaal overgenomen.
TEC 2009 ¹⁶ (blue cross/blue shield technology evaluation center)	De destijds vijf meest recente meta-analyses en enkele aanvullende RCT's.	Voldoet niet aan de criteria omdat het de evidence te weinig gegevens bevat over het beklijven van de effecten na de behandelperiode, hoe de effecten zijn in relatie tot andere behandelwijzen. Conclusie over de netto-gezondheidswinst zijn nog niet te trekken.	
CTAF 2009 ¹⁷ (california technology assessment forum)	Systematische review van RCT's en een eigen meta-analyse van vijf RCT's tussen 2003 en 2008.	Netto-gezondheidswinst is niet bewezen. De therapeutische waarde in vergelijking met bestaande alternatieven is niet vastgesteld.	
VATAP 2010 ²⁰ (veterans health adm. Techn. Ass. Program)	Vier onafhankelijke reviews, zes verwante reviews en enkele recentere RCT's	De resultaten zijn inconsistent. De reviews stemmen overeen in de conclusie dat het beschikbare bewijsmateriaal geen eindconclusie toelaat. De interpretaties van de evidence lopen overigens zover uiteen, dat dat de onzekerheden rond rTMS onderstreept.	

5. Bespreking: meta-analyses en aanvullende RCT's

Meta-analyses

*Couturier 2004*³

Couturier 2004³ stelde een review op van de toenmalige literatuur. Onderdeel daarvan was een meta-analyse van de gerandomiseerde, sham-gecontroleerde onderzoeken naar rTMS boven de linker dorsolaterale prefrontale hersenschors (DLPFC). Het betrof slechts zes studies, met lage aantallen proefpersonen: variërend van 6 tot 30, alles bij elkaar 91. Het gepoolde materiaal leverde geen statistisch significante verbetering van de symptomen op. De auteur tekent hierbij aan, dat door de kleine aantallen proefpersonen de power van de geïncludeerde studies laag was, en dat voor het detecteren van klinisch relevante verbeteringen grotere studies nodig waren.

*Schutter 2009*⁴

Schutter 2009⁴ stelde een meta-analyse samen van alle gerandomiseerde dubbelblinde sham-gecontroleerde onderzoeken naar rTMS bij depressie. Zowel in de gebruikte technieken, lokalisatie als gehanteerde uitkomstmaten waren de dertig gevonden studies tamelijk homogeen. Maar in behandelduur, behandelfrequentie en inclusiecriteria van de patiënten was er meer heterogeniteit. De conclusie was, dat de anti-depressieve effecten van rTMS op de linker DLPFC groter zijn dan van sham-stimulatie. Hoe groot de klinische waarde in de praktijk is, is er niet goed uit af te leiden. Indirect vergeleken met placebo-onderzoeken bij geneesmiddelen, blijkt dat rTMS effect sizes bereikt die te vergelijken zijn met sommige antidepressiva, hetgeen niet betekent dat rTMS even effectief zou zijn. Daarvoor zou een goed opgezet direct vergelijkend onderzoek nodig zijn.

*Lam 2008*⁵

De publicatie van Lam 2008⁵ is een review waarin een eigen meta-analyse is opgenomen van een aantal studies. Hij selecteerde daarvoor 24 sham-gecontroleerde studies bij patiënten met een therapie-resistente depressie (TRD). Dit grote aantal is echter wel ten koste gegaan van de homogeniteit van de patiëntengroep, omdat het begrip TRD nogal ruim omschreven was. Het antidepressieve effect was wel statistisch significant, maar de remissie rates waren laag en de follow-up duur kort, zodat deze meta-analyse onvoldoende antwoord geeft op de vraag naar de klinische relevantie van de effecten.

*Slotema 2009*⁶

De publicatie van Slotema⁶ behelst een aantal meta-analyses van verschillende mogelijke indicaties voor rTMS. Voor wat betreft TRD is de conclusie, dat in vergelijking met sham-stimulatie de gewogen effect size in het gepoolde materiaal significant in het voordeel van rTMS is. De meta-analyse omvat het zeer grote aantal van 34 studies, hetgeen ten koste is gegaan van de homogeniteit. Er was heterogeniteit zowel wat betreft

stimulatie-parameters als patiëntengroepen. Ook kan het resultaat vertekend zijn door de combinatie met, of zelfs het tegelijkertijd starten met antidepressiva.

Schutter 2010⁷

Schutter 2010⁷ publiceerde een "quantitative review" van de beschikbare trials over de effecten van laag-frequente rTMS. Omdat de resultaten gepooled geanalyseerd zijn, rangschikken we dit onderzoek onder de meta-analyses. Voor de analyse gebruikte hij de negen beschikbare dubbelblinde sham-gecontroleerde studies. De methodologische opzet en gehanteerde uitkomstmaten. In vier van de negen studies werd de rTMS toegepast boven de rechter prefrontale schors, bij de andere bilateraal, boven de vertex of boven de linksfrontale hersenschors. Uit de analyse bleek, dat deze vorm van rTMS eveneens een effect had, maar in hoeverre dit effect voldoende is om als klinisch relevant te gelden, is er niet uit op te maken.

3 recente RCT's

Aanvullende RCT's

Er werden nog drie RCT's gevonden^{8,9,10} die na de inclusieperiodes van de besproken meta-analyses lagen, en die voldeden aan de inclusiecriteria. Bekeken is, of de uitkomsten van deze onderzoeken van belang is voor de uiteindelijke conclusie. De kenmerken en de uitkomsten zijn weergegeven in tabel 2 (hoofdstuk 4). Triggs 2010⁸ en Aguirre 2010⁹ leverden geen significante resultaten op; in beide studies was er een zekere risk of bias door confounders: de behandeling liep samen met medicamenteuze antidepressieve behandeling of sociale interventies. George 2010¹⁰ deed een complex opgezette trial, waarvan de eerste fase van drie weken een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek was. In die fase was er een statistisch significant voordeel qua aantal remitters in de rTMS-arm. Na de drie weken volgden een fase twee en drie, zonder blinding, en met selecte toewijzing op basis van de resultaten uit fase 1, met daardoor een aanmerkelijk risico op vertekening.

Al met al legt het nieuwe materiaal dus onvoldoende gewicht in de schaal.

6. Bespreking: reviews en standpunten van elders

Fitzgerald 2011 De meest recente review is van Fitzgerald en Daskalakis¹. Die geeft een zeer uitgebreid overzicht over de stand van zaken. De review is mede gebaseerd op de effectiviteitsstudies en meta-analyses die tot en met 2010 gepubliceerd zijn. Het is geen systematische review. Samengevat wijzen de auteurs op het feit, dat de zoektocht naar de optimale toedieningstechniek- en lokalisatie nog steeds gaande is. Over sommige nieuwere vormen van rTMS-toediening bestaan nog slechts preliminaire studies. Ook blijkt uit hun bijdrage, dat de ontwikkeling van rTMS bij de behandeling van depressie samenloopt met de aandacht voor verwante technieken, zoals directe transcranieële elektrische stimulatie, deep brain stimulation (DBS), directe corticale stimulatie en magnetische stimulatie met zwakke magneetvelden. Over de effectiviteit tenslotte concluderen ze, dat wel vaststaat dat rTMS een zeker therapeutisch effect heeft bij depressie, maar dat nog onzeker is hoe groot dat is en of het uiteindelijk voldoende klinisch relevant is. Zij verwachten binnen vijf jaar meer duidelijkheid over alle bovenstaande aspecten te hebben, gezien de lopende trials en ontwikkelingen.

Literatuurstudies In tabel 2 (hoofdstuk 4)) zijn systematisch kort weergegeven de vele literatuurstudies die gedaan zijn ten behoeve van standpunten en richtlijnen in het buitenland. Deze zijn alle gebaseerd op een compilatie van de beschikbare literatuur. De conclusies zijn telkens, met enige nuance verschillen, dat ondanks het vrijwel vaststaande antidepressieve effect, er nog te veel onduidelijkheden zijn om rTMS een plaats te geven in de aanspraken of richtlijnen. Wel is in Canada een richtlijn verschenen¹⁸, die er een plaats aan toekent bij mislukken van eerdere behandeling ("second line treatment"). Van de twee meest informatieve en heldere volgt hier nog een korte bespreking.

Aetna 2011 Aetna¹⁹ heeft laatstelijk in 2011 de peer reviewed literatuur van 2003 t/m/ 2009 grondig gescreend op reviews, meta-analyses en trials over rTMS bij psychiatrische toepassing. Van alle gevonden artikelen gaven zij een korte beschrijving van inhoud, conclusie en kwaliteit. Voor wat betreft depressie concludeerde Aetna, overigens zonder systematische analyse van het verzamelde materiaal, dat de invloed van de verschillende gebruikte stimulatieparameters nog niet goed uitgezocht was, dat de effectiviteit nog onvoldoende vastgesteld was en dat over lange termijn resultaten vrijwel niets gepubliceerd was.

Flynn 2010

Flynn e.a.²⁰ stelden ten behoeve van het Technology Assessment Program (TAP) van de Veterans Health Administration (VA) een kritisch kort overzicht samen, gebaseerd op de eind 2008 bestaande reviews over rTMS, waarbij zij hoge eisen stelden aan het materiaal waarop deze reviews waren gebaseerd en op de methodiek die de reviews volgden bij de analyse van het materiaal en de argumentatie voor de conclusies. Zij includeerden uiteindelijk tien onafhankelijke reviews, waarvan er vier gewijd waren aan rTMS bij depressie. Zij constateerden dat deze overeenstemden in de conclusie, dat de researchresultaten inconsistent waren en robuuste conclusie over de doeltreffendheid niet mogelijk waren.

7. Samenvattende bespreking en conclusies

Algemeen

In 2008 heeft de Gezondheidsraad (GR) in het kader van “early warning” een signalement opgesteld over rTMS²¹. De behandeling werd reeds commercieel aangeboden. Gunstige effecten waren vooral zichtbaar bij mensen die lijden aan een depressie en bij wie medicatie niet heeft geholpen, aldus de GR, maar breder onderzoek, onderzoek naar de doelmatigheid en richtlijnontwikkeling was nog nodig.

Inmiddels zijn er bijna drie jaar verstreken. De meest recente uitvoerige review over dit onderwerp is de eerdergenoemde van Fitzgerald en Daskalakis¹. Zij concluderen dat rTMS in vergelijking met sham-stimulatie een beter effect heeft. De meest toegepaste methode is hoogfrequent links frontaal, maar er zou ook plaats zijn voor laagfrequent rechtsfrontale behandeling. Bilaterale toepassing en alternatieve methoden voor optimale lokalisatie van de te behandelen cortex zouden nader onderzocht moeten worden.

De meta-analyses, RCT's en reviews die in dit rapport zijn opgenomen, maken duidelijk dat de wijze van toepassen nog veel variaties kent. Het ontbreken van een technische behandelstandaard is uit de aard der zaak een belemmering voor een optimale evaluatie van de plaats die rTMS zou kunnen of moeten innemen bij de behandeling van depressie. Variaties in de toepassing zijn velerlei:

- lokalisatie, en bepaling van de optimale lokalisatie
- optimale Hz-frequentie (in samenhang met de gekozen stimuleringslokalisatie)
- frequentie van de toe te dienen series, aantal per zitting, aantal zittingen etc.

Hoewel de meta-analyses gebaseerd zijn op een kritische keuze van het uitgangsmateriaal, zijn er een aantal aspecten die de validiteit kunnen aantasten: de blinding via sham-stimulatie wordt door de meeste auteurs niet als 100% waterdicht beschouwd, er is doorgaans maar betrekkelijke homogeniteit voor wat betreft de stimulatieparameters en behandel-frequentie en de meeste studies hebben vaak kleine en variërende onderzoekspopulaties.

De meta-analyses verschillen in de inclusiecriteria van de artikelen waar ze op gebaseerd zijn. Toch is er wat betreft ingesloten studies een grote overlap tussen de meta-analyses omdat ze kort na elkaar zijn gepubliceerd en wel grote overeenkomsten in de inclusiecriteria vertonen. Ze zijn dus niet onafhankelijk van elkaar.

Conclusies

Op basis van de beschikbare evidence kan het volgende geconcludeerd worden:

1. Dat rTMS een mate van therapeutisch effect bij depressie kan hebben, staat vrijwel vast.

2. Bij welke groep patiënten rTMS een effect heeft is nog onvoldoende opgehelderd.
3. Of dat effect klinisch relevant is en lang genoeg beklijft om de behandeling een vaste plaats in het behandelarsenaal te geven, is niet vastgesteld.
4. Het staat nog niet vast wat de optimale stimulatieparameters, behandel frequentie en behandelduur zijn.

Deze conclusies komen grosso modo overeen met wat in de richtlijnen en standpunten in het buitenland te vinden is. Gezien de richting waarin de evidence wijst, en de vooruitzichten om de behandeling en indicatie meer te kunnen standaardiseren, kan herbeoordeling binnen een aantal jaren nodig zijn.

8. Inhoudelijke consultatie

Deskundige Deze achtergrondrapportage is door het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie NVvP in concept voorgelegd aan dr. Odile A. van den Heuvel, Psychiater, VU Medisch Centrum. Zij meldde geen leemtes in het voorgelegde rapport. Naar aanleiding van het conceptrapport gaf zij de volgende uiteenzetting.

Uiteenzetting deskundige “Gebaseerd op de huidige stand van de wetenschap kan geconcludeerd worden dat het gebruik van rTMS evident van waarde is voor het experimentele onderzoek, doordat het, mede door gecombineerd gebruik met beeldvormend hersenonderzoek, inzicht kan geven in de onderliggende neurale mechanismen bij psychiatrische stoornissen, waaronder depressie. Daarentegen vraagt de toepassing van deze niet-invasieve techniek ter modulatie van de hersenactiviteit om meer onderzoek als het gaat om de klinische toepassing. Ondanks het feit dat rTMS een duidelijk antidepressief effect lijkt te hebben, is de veelheid aan stimulatie- en behandelparameters (locatie van stimulatie, frequentie stimulatie puls, frequentie rTMS sessies, aantal pulsen/sessie, aantal rTMS sessies/behandeling, % MEP, etc.) nog onvoldoende vergelijkend onderzocht om een duidelijk advies te geven over TMS als standaardbehandelmethode bij depressie en de daarbij te gebruiken stimulatieparameters.

Benodigd onderzoek M.i. zal onderzoek naar de onderstaande onderwerpen op relatief korte termijn (enkele jaren) moeten kunnen leiden tot een beter inzicht in de effectiviteit van rTMS en een meer uitgesproken advies t.a.v. diens plaats in de behandelrichtlijn.

1) Onderscheid tussen a) rTMS als standaardbehandeling van depressie (1ste of 2de stap in het protocol i.p.v.

psychotherapie of medicatie); b) rTMS als mono-therapie bij therapie-resistente depressie, of c) rTMS als adjuvans-behandeling naast psychotherapie of medicatie bij therapie-resistente depressie.

NB. Vooralsnog is er weinig bekend over de mogelijke interactie rTMS en medicatie, welke gezien de invloed van rTMS op de neurotransmittersystemen wel is te verwachten. Je zou zelfs een tegengesteld effect kunnen verwachten afhankelijk van of een patiënt wel of geen medicatie gebruikt tijdens de rTMS behandel fase.

2) Stimulatie-parameters

- locatie + lateralisatie op de schedel, a.d.h.v. a) aantal centimeters vanaf de primaire motor cortex, b) structurele scan van patiënt, c) functionele scansessie bij patiënt. Vooralsnog kan geconcludeerd worden dat hoog-frequente stimulatie van de linker dorsolaterale prefrontale cortex de

voorkeur heeft. Uit een studie van Sack et al. 2008 blijkt dat gebruik van neuronavigatie o.b.v. een individuele functionele MRI scan, het specifieke deel van de prefrontale cortex het meest nauwkeurig gestimuleerd kan worden.

- frequentie pulsen
- aantal pulsen/sessie
- frequentie sessies
- aantal sessies
- % MEP
- andere stimulatietoepassingen, zoals theta-burst stimulation (TBS)

3) wat te doen na discontinuering van de rTMS behandeling? Onderhoudsbehandeling met rTMS? Of alsnog medicatie of psychotherapie?

4) Studie naar lange-termijn effecten: hoe lang houdt het behandel-effect aan, en hoe verhoudt de recidiefkans zich tot andere behandelvormen?

5) Studie naar gunstige en nadelige bijkomende effecten op langere termijn, zoals de structuur en functie van de hersenen. Beeldvormend hersenonderzoek laat zien dat rTMS leidt tot directe verandering in neurotransmitter-release en hersenactivatie. Wat zijn de lange termijn structurele en functionele effecten? Hoe reversibel zijn deze effecten? En wat zijn de gevolgen van een omgekeerd effect (b.v. remming van een hersengebied terwijl stimulatie beoogd werd)?

6) Verder onderzoek naar de veelbelovende ontwikkelingen in de technologie: b.v. theta-burst stimulation (TBS): korter stimuleren (grote voordelen t.a.v. gebruiksgemak) voor langerdurend effect.

7) Studie naar specifieke indicaties voor behandeling: wat zijn de patiënt-kenmerken voor goede respons (b.v. leeftijd, co-morbiditeit, etc)?

8) Vergelijkende studie rTMS versus andere behandelvormen, met directe vergelijking effect sizes.

***Beperking
onderzoeks-
methodiek***

De studie naar de effectiviteit van rTMS wordt in grote mate gehinderd door het gebrek aan een goede placebo-conditie. De placebo-spoel geeft een evident andere sensatie dan de echte spoel, terwijl stimulatie van een zogenaamde niet-effectieve locatie (b.v. de vermix) kan resulteren in een therapeutisch effect door transsynaptische connecties naar een voor depressie relevant hersencircuit. Het eerste zou kunnen leiden tot een kunstmatig verhoogde effect-size, terwijl het tweede kan leiden tot een onjuist lage effect-size.

uitvoerders

Los van de effectiviteit van rTMS als behandeling voor depressie, is de bevoegdheid t.a.v. de uitvoering van de behandeling naar mijn beste weten nog onvoldoende helder beschreven. Waar het medicatie voorschrijven is voorbehouden aan de medicus en de cognitieve gedragstherapie een duidelijke psychotherapeutische vooropleiding vereist, zo weinig is er vastgelegd over de criteria waaraan een hulpverlener moet voldoen om in staat te zijn in- en exclusiecriteria te beoordelen ter indicatiestelling voor de behandeling en bekwaam te zijn tot de uitvoering van de behandeling en het eventueel opvangen van de bijwerkingen (waaronder een epileptisch insult). Waar er voor de electroconvulsieve therapie een landelijke werkgroep bestaat die zich inzet voor bundeling van kennis en bewaken van kwaliteit van deze behandelvorm, zo is het gebruik van TMS in NL meer diffuus georganiseerd. Een landelijke TMS werkgroep zou ook de bundeling van kennis en onderzoek kunnen garanderen, waardoor mogelijk sneller duidelijk zal worden welke plaats TMS als behandeling bij depressie kan hebben in de richtlijn.”

Tot zover het commentaar van de deskundige.

9. Standpunt stand van wetenschap & praktijk

Behandeling van depressie met rTMS voldoet niet aan het criterium "stand van wetenschap en praktijk".

10. Gebruikte medisch-wetenschappelijke afkortingen

DLPFC = dorsolaterale prefrontale cortex

ECT = electroconvulsive therapy, “electroshock behandeling”

HAMD = Hamilton depression rating scale

HDRS = Hamilton depression rating scale

MEP = motor evoked potential

MDD = major depressive disease, ernstige depressie

PFC = prefrontale cortex

rTMS = repetitieve transcraniële magnetische stimulatie

TRD =therapy resistant depression

TBS = thèta burst stimulation

11. Literatuurlijst

- ¹ Fitzgerald PB and Daskalakis ZJ. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Expert Rev Med Devices* 2011; 8: 85-95.
- ² CBO, multidisciplinaire richtlijn Depressie, versie 2010, geraadpleegd mei 2011 http://www.cbo.nl/Downloads/1065/rl_depr_update_10.pdf
- ³ Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 83-90.
- ⁴ Schutter DJLG. 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.
- ⁵ Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2008; 53: 621-31.
- ⁶ Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, et al. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 873-84.
- ⁷ Schutter DJLG. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychol Med* 2010; 40: 1789-95.
- ⁸ Triggs WJ, Ricciuti N, Ward HE, et al. Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: a randomized, sham-controlled trial. *Psychiatry Res* 2010; 178: 467-74.
- ⁹ Aguirre I, Carretero B, Ibarra O, et al. Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. *J Affect Disord* 2010; aheadofprint: nov, 17.
- ¹⁰ George MS, Lisanby SH, Avery D, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 507-16.
- ¹¹ **CIGNA**. Transcranial Magnetic Stimulation. 2011. Geraadpleegd in February 2011 via http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0383_coveragepositioncriteria_transcranial_magnetic_stimulation.pdf
- ¹² **Regence Group**. Transcranial Magnetic Stimulation as a Treatment of Depression and Other Psychiatric/Neurologic Disorders. 2011. Geraadpleegd in February 2011 via <http://blue.regence.com/trgmedpol/mentalHealth/mh17.html>
- ¹³ **NICE**. Transcranial magnetic stimulation for severe depression. 2007. Geraadpleegd in February 2011 via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11327/38391/38391.pdf>
- ¹⁴ **NICE**. "Interventional procedure overview of transcranial magnetic stimulation for severe depression" (2006), beschikbaar via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11327/31723/31723.pdf>
- ¹⁵ **NICE**. Depression in adults. 2009. Geraadpleegd in February 2011 via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.pdf>.
- ¹⁶ **Blue Cross Shield**. Transcranial Magnetic Stimulation for Depression. 2009. Geraadpleegd in February 2011 via http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/24/24_05.pdf

¹⁷ **CTAF**. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment Resistant Depression. 2009. Geraadpleegd in February 2011 via http://www.ctaf.org/files/1028_file_rTMS_W.pdf

¹⁸ Kennedy SH, Milev R, Giacobee P, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. J Affective Disorders 2009;117:S44-S53.

¹⁹ **AETNA**. Transcranial Magnetic Stimulation and Cranial Electrical Stimulation. 2011. Geraadpleegd in February 2011 via http://www.aetna.com/cpb/medical/data/400_499/0469.html.

²⁰ **VATAP**. Trans-Cranial Magnetic Stimulation For Depression. 2010. Geraadpleegd in February 2011 via <http://www4.va.gov/VATAP/docs/TMSdepression2010.pdf>.

²¹ **Gezondheidsraad**. Transcraniële magnetische stimulatie in de psychiatrie en de neurologie. Signalement. 2008. Geraadpleegd in February 2011 via <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200821.pdf>