

Consensusverklaring voor de toepassing van rTMS bij depressie in Nederland en België

M. ARNS, C. BERVOETS, P. VAN EIJDHOVEN, C. BAEKEN, O.A. VAN DEN HEUVEL, A. ALEMAN, D.J.L.G. SCHUTTER, Y. VAN DER WERF, S. VAN BELKUM, I.E. SOMMER, R. VAN RUTH, B. HAARMAN, J. SPIJKER, A.T. SACK

ACHTERGROND Sinds 2017 komt rTMS (repetitieve transcraniële magnetische hersenstimulatie) voor vergoeding in aanmerking voor de behandeling van therapieresistente depressie in de specialistische ggz in Nederland.

DOEL Een aanzet geven voor een richtlijn in Nederland en België voor de veilige en effectieve toepassing van rTMS bij de behandeling van depressie.

METHODE Formuleren van adviezen inzake de implementatie van rTMS als behandeling van depressie, op basis van literatuuronderzoek, bestaande richtlijnen en consensus van rTMS-experts. Alle beschikbare evidence werd gewogen en besproken door alle auteurs en op basis van consensus werden aanbevelingen gevormd.

RESULTATEN rTMS gericht op de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) dient als eerste keuze gezien te worden bij de behandeling van depressie, gebruikmakend van hoogfrequente rTMS (links), of als alternatief laagfrequente rTMS (rechts). Stimulatieprotocollen dienen gebruik te maken van meer dan 1000 pulsen per sessie, met gemiddeld 20-30 sessies, 2-5 sessies per week. Contra-indicaties voor rTMS zijn epilepsie, intracraniale aanwezigheid van (magnetiseerbare) metalen, pacemakers en cochleair implantaat.

CONCLUSIE rTMS is een effectieve en veilige methode bij de behandeling van depressie, mits uitgevoerd door bekwame professionals.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)6, 411-420

TREFWOORDEN depressie, hersenstimulatie, neuromodulatie, rTMS



ARTIKEL



Sinds medio 2017 komt repetitieve transcraniële magnetische hersenstimulatie (rTMS) in combinatie met cognitieve gedragstherapie voor vergoeding in aanmerking voor de behandeling van therapieresistente depressies in de specialistische ggz in Nederland. In België is nog geen vergoeding voorzien. Hoewel internationaal hier reeds veel over geschreven is, bestaat er op dit moment nog geen richtlijn voor de toepassing van rTMS in Nederland en België. Om deze reden heeft de Stichting Hersenstimulatie in samenwerking met het Nederlands Kenniscentrum Angst en Depressie (NedKAD) het initiatief genomen om deze consensusverklaring op te stellen, die als basis kan dienen

voor de ontwikkeling van een richtlijn. We beogen hiermee tot een breed gedragen aanbeveling te komen voor de toepassing van rTMS bij depressie in Nederlandse en Belgische ggz-instellingen en ziekenhuizen.

In dit artikel geven we eerst een korte introductie wat rTMS is, gevolgd door aanbevelingen voor de toepassing bij depressie zoals met een team van experts overeengekomen op basis van de internationale literatuur.

Wat is rTMS?

rTMS is een niet-invasieve neurostimulatietechniek met een directe invloed op de hersenen (zie ook het eerdere

AUTEURS

MARTIJN ARNS, biologisch psycholoog, Universiteit Utrecht, afd. Experimentele psychologie, Utrecht, Onderzoeksinstituut Brainclinics, Nijmegen, en neuroCare Group, Nijmegen.

CHRIS BERVOETS, psychiater, KU Leuven, Department of Neurosciences, Research Group Psychiatry, en UPC KU Leuven, Adult Psychiatry, Academic Center for Neuromodulation in Psychiatry.

PHILIP VAN EIJNDHOVEN, onderzoeker, Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, afd. Psychiatrie, Radboud Universiteit, Nijmegen.

CHRIS BAEKEN, psychiater, Universiteit Gent, afd. Psychiatrie en Medische Psychologie, Gent, en afd. Psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Brussel.

ODILE A. VAN DEN HEUVEL, hoogleraar Neuropsychiatrie, afd. Psychiatrie en afd. Anatomie & Neurowetenschappen, Amsterdam UMC (locatie VU medisch centrum), Amsterdam Neuroscience, Amsterdam.

ANDRÉ ALEMAN, hoogleraar Cognitieve neuropsychiatrie, UMC Groningen, afd. Neurowetenschappen.

DENNIS J.L.G. SCHUTTER, onderzoeker, Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Radboud Universiteit, Nijmegen.

YSBRAND VAN DER WERF, hoogleraar Functionale Anatomie, afd. Psychiatrie en afd. Anatomie & Neurowetenschappen, Amsterdam UMC (locatie VU medisch centrum), Amsterdam Neuroscience, Amsterdam.

SJOERD VAN BELKUM, psychiater, Rijksuniversiteit Groningen, UMC Groningen, afd. Neurowetenschappen, en Universitair Centrum Psychiatrie, Groningen.

IRIS E. SOMMER, hoogleraar Cognitieve aspecten van neurologische en psychiatrische aandoeningen, UMC Groningen, afd. Neurowetenschappen.

ROSALINDE VAN RUTH, klinisch psycholoog, neuroCare Group, Nijmegen.

BENNO HAARMAN, psychiater en onderzoeker, Rijksuniversiteit Groningen, UMC Groningen, Universitair Centrum Psychiatrie, Groningen.

JAN SPIJKER[#], bijzonder hoogleraar Chronische depressie, Expertisecentrum Depressie Pro Persona, en Radboud Universiteit, Nijmegen.

ALEXANDER T. SACK[#], Professor of Brain Stimulation and Applied Cognitive Neuroscience, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University.

[#]Gedeeld laatste auteur.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Martijn Arns, Onderzoeksinstituut Brainclinics, Bijleveldsingel 34, 6524 AD Nijmegen.
E-mail: martijn@brainclinics.com

Financiële ondersteuning: Haarman meldde grants van EU-FP7-HEALTH-222963 'MOODINFLAME', EU-FP7-PEOPLE- 286334 'PSYCHAID', EU-H2020-754740 'MOODSTRATIFICATION'.

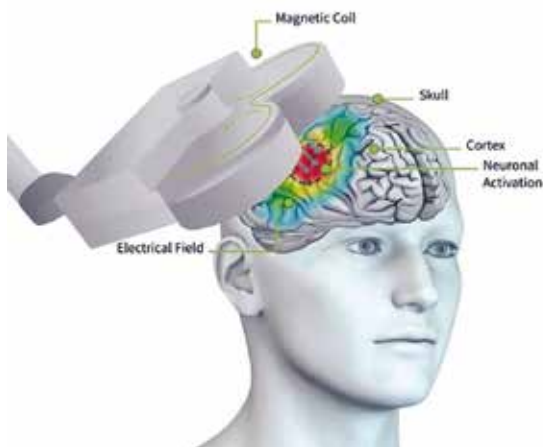
Strijdige belangen: Van Ruth meldde bezit aandelen neuroCare Group; Aleman meldde sprekershonoraria van Lundbeck; Arns meldde bezit aandelen neuroCare Group, onderzoeks- en apparatuursupport van Deymed, MagVenture, neuroConn, Brainresource en Brainsway; Van den Heuvel meldde sprekershonoraria van Lundbeck, en sponsoring voor een RCT naar lichttherapie bij ziekte van Parkinson van PhotoPharmics.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-10-2018.

themanummer (oktober 2017) over rTMS in het *Tijdschrift voor Psychiatrie* voor verdere achtergronden). Het basisprincipe van TMS is de toepassing van korte elektromagnetische pulsen over de schedel met als doel het induceren van elektrische stromen in corticale neuronen. Een typisch TMS-apparaat bestaat uit een stimulator die een sterke elektrische stroom kan genereren en een spoel waarin een fluctuerende elektrische stroom magnetische pulsen met een pulsbreedte van enkele honderden microseconden genereert. Wanneer de magnetische pulsen worden toegediend in de nabijheid van een geleidend medium, zoals de hersenen, wordt een secundaire elektrische stroom in het geleidende materiaal (bijvoorbeeld neuronen en axonen) geïnduceerd (zie ook **FIGUUR 1**).

In 1985 demonstreerden Anthony Barker e.a. (1985) TMS als nieuwe hersenstimulatietechniek, door te laten zien dat stimulatie van de primaire motorschors in een motorische respons resulteerde. Aanvankelijk werd TMS voornamelijk gebruikt in studies gericht op het motorische systeem. Verdere ontwikkelingen van deze techniek maakten het al snel mogelijk om meerdere pulsen binnen een korte tijdsperiode aan te bieden waarmee zogenaamde repetitieve TMS (rTMS) mogelijk werd. Dit heeft geleid tot een aanzienlijke uitbreiding van de mogelijke toepassingen van TMS; in deze bijdrage zullen we alleen verder ingaan op de toepassing bij depressie. De mogelijkheden van rTMS bij de behandeling van depressie werden voor het eerst ontdekt in een onderzoek bij

FIGUUR 1 Illustratie van de inductie van elektrische stroom in de hersenen (grijze pijlen in de hersenen) door de magnetische pulsen die worden toegediend door middel van de rTMS-spoel (8-vormige spoel) geplaatst tegen het hoofd. De gestimuleerde locatie bij de meeste rTMS-toepassingen bij depressie is de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC)



gezonde vrijwilligers, waarbij als bij-effect verbeteringen van de stemming werden gerapporteerd (Bickford e.a. 1987). Na deze eerste observatie hebben de technische vooruitgang en de toenemende beschikbaarheid van TMS-apparatuur geleid tot het verdere onderzoek naar rTMS bij depressie. Momenteel zijn meerdere rTMS-opstellingen goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) in de VS voor de behandeling van behandelresistente depressie en sinds kort ook voor de behandelresistente dwangstoornis (OCS).

In Europa beschikken meerdere rTMS-opstellingen over een medisch CE-keurmerk (Conformité Européenne), met als hoofdindicatie depressie. TMS-pulsen worden meestal in korte treintjes aangeboden met een frequentie van 10 of 20 Hz, ook wel hoogfrequente rTMS genoemd (HF-rTMS), of in een continue aanbieding met een frequentie van 1 Hz of trager, ook wel laagfrequente rTMS genoemd (LF-rTMS). Op het motorische systeem leidt HF-rTMS tot een toename van de prikkelgevoeligheid terwijl LF-rTMS leidt tot een afname van de prikkelgevoeligheid. Of ditzelfde principe ook opgaat voor de DLPFC en gerelateerd is aan het antidepressieve effect is onduidelijk (Fitzgerald e.a. 2010).

Sinds de eerste demonstraties van de effectiviteit van HF-rTMS gericht op de linker DLPFC bij depressie door Mark George e.a. (1995) en Alvaro Pascual-Leone e.a. (1996) zijn er vele onderzoeken en meta-analyses verschenen naar de toepassing van rTMS bij depressie. Vrij snel verschenen ook

de eerste onderzoeken gepubliceerd over positieve effecten van LF-rTMS gericht op de rechter DLPFC bij depressie (Feinsod e.a. 1998; Klein e.a. 1999). Tot op heden maken beide rTMS-protocollen, gericht op de L-DLPFC (HF-rTMS) en R-DLPFC (LF-rTMS) voornamelijk gebruik van een vliedervormige TMS-spoel. De effectiviteit van HF-rTMS bij depressie is onderzocht en aangetoond in verschillende onafhankelijke multicenteronderzoeken (O'Reardon e.a. 2007; George e.a. 2010), waarvan het eerste onderzoek ook heeft geresulteerd in FDA-goedkeuring in de VS.

Verschiedende andere stimulatie-doelen zijn onderzocht bij de behandeling van depressie. Gunstige effecten bij depressie zijn onder andere gerapporteerd voor stimulatie van de dorsomediale prefrontale cortex/antérieure cingulate cortex (Downar e.a. 2014; Kreuzer e.a. 2015) en de rechter orbitofrontale cortex (Feffer e.a. 2018). Een beperkt effect werd gevonden van stimulatie van de rechter pariëtale cortex (Schutter e.a. 2009). Voor deze targets is momenteel niet voldoende onderzoek voorhanden om een aanbeveling te doen en deze protocollen zullen in de klinische praktijk niet als eerstekeusprotocol toegepast worden. Recentere ontwikkelingen richten zich ook op andere vormen van stimulatie zoals de zogenaamde *theta-burst* stimulatie (TBS), die recent ook FDA-goedkeuring kreeg, en *priming* stimulatie (zie voor meer achtergronden: Rossi e.a. 2009; Blumberg e.a. 2018).

DATAVERGARING EN CONSENSUSPROCEDURE

Als uitgangspunt van de consensusverklaring kozen we ervoor om aan te sluiten bij twee belangrijke Europese richtlijnen die gepubliceerd zijn in internationale wetenschappelijke tijdschriften en alom als gezaghebbend worden beschouwd. Als tweede stap hebben we recentere meta-analyses en grote multicenter-RCT's meegenomen die een aanvulling vormen op die richtlijnen. Daarnaast hebben we de resultaten van grootschalige openlabelstudies gewogen, teneinde een betere indruk te krijgen van de effectiviteit zoals die te verwachten is in de klinische praktijk en ter vergelijking met andere voor handen zijnde behandelmethoden.

Het gaat om de volgende twee richtlijnen:

1. *Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)* (Lefaucheur e.a. 2014).

Deze internationale evidence-based richtlijnen naar de effecten van rTMS zijn in 2014 gepubliceerd, waarbij alle onderzoeksrapporten over rTMS bij verschillende aandoeningen zijn verzameld en beoordeeld naar robuustheid van het effect. Hierbij zijn de effecten ingedeeld in 4 klassen: niveau A ('definitely effective or ineffective'), niveau B ('probably effective or ineffective'), niveau C ('possibly effective or ineffective') en 'geen beoordeling mogelijk'. Voor deze

tekst hebben we alleen de aanbevelingen met een 'niveau A'- of 'niveau B'-beoordeling aangehouden.

2. *Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research* (Rossi e.a. 2009).

In deze richtlijn onderzoekt men de wetenschappelijke evidentie voor het veilig toepassen van rTMS, met name de rTMS-stimulatieparameters en andere veiligheids- en ethische aspecten.

We hebben de beschikbare evidentie gewogen en besproken met alle auteurs tijdens twee expertbijeenkomsten en door e-mailuitwisseling in de totstandkoming van dit manuscript. Op basis van consensus zijn wij tot de volgende aanbevelingen gekomen.

Aanbevelingen rTMS bij depressie

RTMS BIJ DE BEHANDELING VAN DEPRESSIE

Momenteel zijn voor depressie de conclusies als volgt op basis van de richtlijnen van Lefaucheur e.a. (2014):

- Antidepressief effect van HF rTMS op de L-DLPFC bij depressie (niveau A).
- Antidepressief effect van LF rTMS op de R-DLPFC bij depressie (niveau B).
- Effectiviteit van HF rTMS op de L-DLPFC is vergelijkbaar met die van LF rTMS op de R-DLPFC (niveau B).
- Additief effect van rTMS op de DLPFC op antidepressieve medicatie (niveau B).

Er zijn verschillende meta-analyses uitgevoerd naar de effecten van rTMS bij depressie. Doorgaans worden geen duidelijke aanwijzingen voor publicatiebias gevonden (Schutter 2009; 2010; Berlim e.a. 2014). Remissie en respons komen gemiddeld uit op 19% en 29% (na gemiddeld 13 sessies rTMS; Berlim e.a. 2014) in vergelijking met $\leq 10\%$ in de placebogroep.

Effecten van rTMS zijn vergelijkbaar in studies bij alleen een unipolaire depressie of met gemengde populaties met ook bipolaire depressie.

In het algemeen worden geen verschillen in effectiviteit gevonden tussen de toepassing van HF-rTMS op de L-DLPFC en LF-rTMS op de R-DLPFC bij de behandeling van depressie, niet in identieke meta-analyses naar HF-rTMS (Schutter 2009) en LF-rTMS (Schutter 2010), niet in vergelijkende meta-analyses (Slotema e.a. 2010; Chen e.a. 2013), noch in vergelijkende studies met adequate grootte (Fitzgerald e.a. 2010; Donse e.a. 2018). Voor de klinische praktijk wordt rTMS gericht op de DLPFC als eerste keus-rTMS-protocol geadviseerd bij de behandeling van depressie, waarbij HF L-DLPFC als eerste keus geadviseerd wordt en LF R-DLPFC als adequaat alternatief geldt.

Recent zijn ook verschillende grote openlabelonderzoeken gepubliceerd die een goed overzicht geven van de ver-

wachte effecten in de klinische praktijk en de duurzaamheid van effecten van HF-rTMS op de L-DLPFC en LF-rTMS op de R-DLPFC. In een groot multicenteronderzoek uit de VS met 307 patiënten met een depressie rapporteerden Carpenter e.a. (2012) een respons van 58% en remissie van 37%. Vergelijkbare resultaten uit een onderzoek in Australië zijn gerapporteerd bij 1132 patiënten met 46% respons en 31% remissie (Fitzgerald e.a. 2016), en recent uit Canada bij 385 patiënten met 48% respons en 30% remissie (Blumberger e.a. 2018).

Donse e.a. (2018) rapporteerden op basis van een Nederlandse steekproef van 196 patiënten met depressie waarbij een gecombineerde rTMS- en psychotherapiebehandeling uitgevoerd werd, een respons van 66% en een remissiepercentage van 56% aan het einde van de behandeling. Hierbij werd tevens gevonden dat een initiële symptoomverbetering (bij sessie 10) van meer dan 40% voorspellend was voor uiteindelijke remissie. Meestal wordt rTMS 2-3 keer per week (Donse e.a. 2018) tot 5 keer per week (Carpenter e.a. 2012) toegepast.

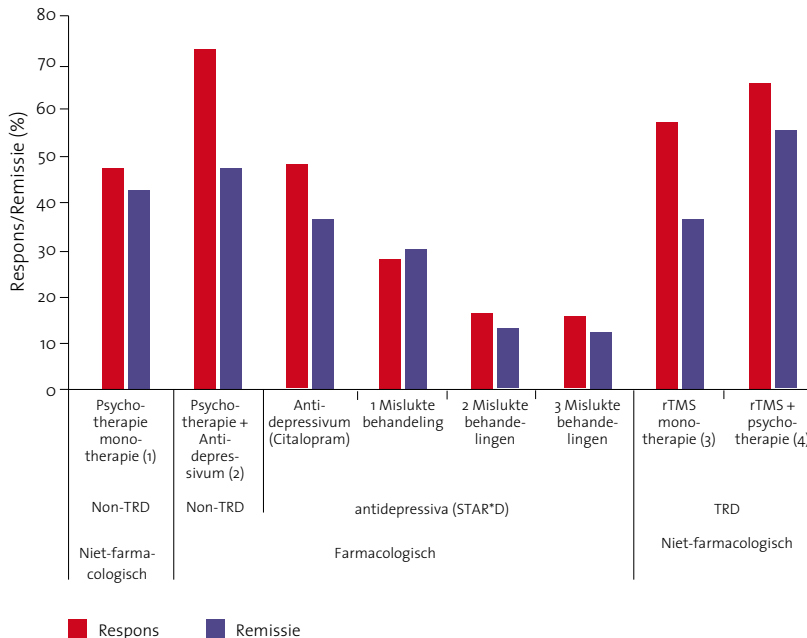
Deze respons- en remissiecijfers liggen hoger dan bij de genoemde meta-analyses, wat met name veroorzaakt wordt door het gebruik van geoptimaliseerde parameters (die in oudere onderzoeken nog niet duidelijk waren), zoals 20-30 behandlesessies (in de meta-analyse gemiddeld 13 sessies), hoger aantal pulsen per sessie en hogere intensiteit enz.

LANGETERMIJNEFFECTEN EN ONDERHOUDSBEHANDELING

Verschillende onderzoeken en meta-analyses hebben gunstige langetermijneffecten gerapporteerd van rTMS bij de behandeling van depressie. Een meta-analyse van 16 dubbelblinde RCT's met HF-rTMS op de DLPFC liet een significant effect met medium effectgrootte ($d = -0,5$) zien na follow-up van 1-16 weken zonder onderhoudssessies (Kedzior e.a. 2015). In een vervolgonderzoek van de openlabelstudie van Carpenter et al. (2012) werd ook een goede duurzaamheid van effecten gerapporteerd (Dunner e.a. 2014), waar 63% van de patiënten gedurende de langetermijnfollow-up van maximaal 12 maanden bleef voldoen aan de responscriteria. Vergelijkbare resultaten werden ook gerapporteerd door Donse e.a. (2018), die 60% aanhoudende remissie vonden na een follow-up van gemiddeld zes maanden. Bij deze laatste onderzoeken werden wel onderhoudssessies toegepast.

Doorgaans worden twee onderhoudsschema's onderscheiden, te weten regelmatige onderhoudssessies, waarbij het aantal behandelingen geleidelijk wordt teruggebracht naar 1-2 sessies per maand, of 'clusteronderhoud', waarbij zo'n 5-15 sessies binnen een paar weken worden aangeboden elke 3-6 maanden. Slechts in één RCT heeft men resultaten vergeleken van rTMS-onderhoudsbehandeling bestaande

FIGUUR 2 Respons en remissie op verschillende antidepressieve behandelingen en in verschillende stadia (niet behandelresistent (non-TRD), links, en behandelresistent (TRD), rechts)



Van links naar rechts: psychotherapie als monotherapie ((1) Cuijpers e.a. 2014); psychotherapie en antidepressivum ((2) Keller e.a. 2000); antidepressivum als eerste behandeling, antidepressivum na 1, 2 en 3 ineffectieve behandelingspogingen (STAR*D-trial; Rush e.a. 2006b), rTMS-monotherapie ((3) Carpenter e.a. 2012) en rTMS gecombineerd met psychotherapie ((4) Donse e.a. 2018). Verder onderscheid wordt gemaakt tussen niet-farmacologische behandelingen (psychotherapie en rTMS) alsmede de behandelde populatie (TRD vs. non-TRD). Onderzoeken betreffen de grootste openlabelstudies en/of meta-analyses, teneinde een goede vergelijking te geven van het te verwachten effect in de klinische praktijk

uit 1 sessie per maand in vergelijking met enkel observatie en zo nodig herintroductie van rTMS. Dit onderzoek liet geen significant verschil zien tussen beide condities, maar een niet-significante trend voor een snellere terugval en voor een grotere kans op rTMS-herintroductie (OR 1,2) voor de observatiegroep (Philip e.a. 2016).

In de praktijk worden beide onderhoudsschema's toegepast, en voor patiënten met een groot terugvalrisico kan een onderhoudsschema het overwegen waard zijn. Een belangrijk aspect is dat er tot nu toe nog geen gevallen van resistentie zijn beschreven in de literatuur ten gevolge van langdurige toepassing van rTMS.

Wij concluderen dat rTMS niet alleen effectief is gebleken in dubbelblind placebo-gecontroleerde studies en meta-analyses daarvan, maar dat de effecten ook generaliseren naar grote naturalistische groepen uit meerdere centra. Daarbij kunnen tevens de effecten over een periode van 6-12 maanden behouden blijven bij een meerderheid van patiënten, al dan niet gebruikmakend van onderhoudsrTMS. Deze effecten, in verhouding tot andere antidepressieve behandelingen bij depressie, zijn verder samengevat in **FIGUUR 2**.

Veiligheid en bijwerkingen

Een mogelijke bijwerking van rTMS is het ontstaan van een epileptisch insult ten gevolge van de stimulatie. Het gaat dan in de meeste gevallen om een éénmalig insult, zonder verdere gevolgen. Hoewel voor deze problematiek slechts casuïstiek voorhanden is, hebben Rossi e.a. toch aanbevelingen opgesteld voor stimulatieparameters (zoals frequentie van stimulatie (Hz), intensiteit van stimulatie (als percentage van de *motor threshold* (MT), duur van een stimulatietrein) en ook andere risicofactoren waar men rekening mee moet houden (zoals slaapdeprivatie, acute onttrekking van benzodiazepinen etc.).

Sinds de publicatie van deze en voorgaande veiligheidsrichtlijnen (Wassermann 1998; Rossi e.a. 2009) zijn er slechts enkele gerapporteerde gevallen bekend van epileptische insulten. Momenteel is de kans op een insult ten gevolge van rTMS op basis van de wereldwijde onderzoeksliteratuur 0,007% (20 insulten/300.000 sessies) en de kans op een insult in de klinische praktijk 0,003% (7 insulten/250.000 sessies) per sessie. Daarmee is de kans op een insult vergelijkbaar of lager dan bij voorschrijving van antidepressiva (George e.a. 2013). Derhalve zijn deze richtlijnen van belangrijke waarde om deze kans zo klein

TABEL 1 Veilige rTMS-stimulatieparameters op basis van de richtlijn (Rossi e.a. 2009).

Frequentie (Hz)	Intensiteit (% van de MT)				
	90%	100%	110%	120%	130%
1	> 1800	> 1800	> 1800	> 360	> 50
5	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
10	> 5	> 5	> 5	4,2	2,9
20	2,05	2,05	1,6	1,0	0,55
25	1,28	1,28	0,84	0,4	0,24

De veilig geachte maximale stimulatie duur (in s) van treintjes van rTMS-stimulatie als functie van frequentie en intensiteit (uitgedrukt in percentage van de motor threshold (MT)). Ter illustratie, bij een HF-rTMS-protocol van 10 Hz en een intensiteit van 120% van de MT, wordt een stimulatie duur van 4,2 s per stimulatietrein veilig geacht. Zo'n stimulatietrein wordt dan meestal gescheiden door een intertrein-interval (ITI) van ongeveer 25 s, waarna een volgende trein van 4,2 s stimulatie plaatsvindt

mogelijk te houden. Thans gelden als exclusiecriteria voor rTMS: epilepsie in de voorgeschiedenis, intracraniale aanwezigheid van (magnetiseerbare) metalen, een pacemaker en cochleair implantaat.

Het belangrijkste aspect van deze consensusverklaring geven we weer in **TABEL 1**, namelijk welke rTMS-stimulatieparameters als 'veilig' beschouwd kunnen worden. Hierin wordt duidelijk dat in het algemeen hogere frequenties; hogere intensiteiten en langere stimulatieblokken als risicovoller worden gezien. Over het algemeen wordt LF-rTMS als veilig beschouwd; HF-rTMS is veilig indien men rekening houdt met de richtlijnen in **TABEL 1**.

Deze veiligheidsrichtlijnen voorzien nog niet in de beoordeling van de veiligheid van nieuwere 'patterned-rTMS'-stimulatieprotocollen zoals de zogenaamde *theta-burst*-stimulatie (TBS) (waarbij triplets met een frequentie van 50 Hz worden aangeboden) alsmede 'accelerated rTMS', waarbij meerdere sessies op een dag worden uitgevoerd. Een grootschalige multicenter-RCT bij 385 patiënten met een depressie liet zien dat TBS vergelijkbare effectiviteit en veiligheid heeft als HF-rTMS (Blumberger e.a. 2018).

Stimulatieparameters

De volgende stimulatieparameters lijken het meest gebruikt in recente trials die gunstige effecten hebben laten zien van rTMS bij depressie: intensiteit: 110-120% van de motor threshold; frequentie: 1, 10 of 20 Hz; totaal aantal stimuli: 1200-3000 per behandeling. Wat betreft de duur van een trein en het intertreininterval (ITI) hangen de variabelen zoals beschreven af van de gekozen frequentie.

Voor LF-rTMS wordt meestal continue stimulatie zonder ITI gebruikt, en voor HF-rTMS worden meestal ITI van 25-60 s gebruikt. Recentelijk heeft de FDA ook protocollen met een ITI van 11 s goedgekeurd omdat hierbij geen nadelige effecten op veiligheid en effectiviteit zijn waargenomen (https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/K160703.pdf).

Voor de behandeling van depressie worden intensiteiten van lager dan 100% MT, minder dan 600 stimuli per sessie en bij HF-rTMS een ITI korter dan 11 s afgeraden.

PLAATSBEPALING VAN STIMULATIELOCATIE EN SPOELORIËNTATIE

Historisch is voor het bepalen van de rTMS-stimulatielocatie van de DLPFC vaak de 5 centimeterregel gebruikt (George e.a. 1995). Hierbij wordt stimulatie toegepast op een gebied 5 cm anterior, van de primaire motorschors (het 'duimgebied'). Deze regel houdt geen rekening met individuele verschillen in schedelgrootte en andere anatomische verschillen, en gebruik van deze methode wordt op dit moment afgeraden.

Recent is de Beam-F3/F4-methode voorgesteld als nieuwe methode (Beam e.a. 2009) die wel rekening houdt met individuele verschillen in schedelgrootte en is gebaseerd op de 10-20 eeg-locatie F3 of F4. Gratis software om deze methode eenvoudig toe te passen is te vinden op: <http://www.clinicalresearcher.org/software.htm>. Van deze methode is aangetoond dat deze tot een adequate bepaling leidt met een minimale discrepantie vergeleken met MRI-neuro-genavigeerde locatiebepaling (Mir-Moghtadaei e.a. 2015).

Nieuwe ontwikkelingen zijn dat men kijkt naar op fMRI-gebaseerde plaatsbepaling op basis van zogenaamde 'bio-types' (Drysdale e.a. 2016) of op basis van patronen van functionele connectiviteit (Fox e.a. 2012) of *neuro-cardiac-guided* TMS (Iseger e.a. 2017). Deze ontwikkelingen zijn veelbelovend, maar nog niet prospectief gevalideerd.

Een vaak onderbelicht aspect in de toepassing van rTMS is de *oriëntatie* van de spoel. Het is bekend van primaire motorschorsstimulatie dat de oriëntatie van de spoel een groot verschil kan maken (*angular sensitivity*) en dat een wijziging in de oriëntatie van 45 graden het verschil maakt tussen het wel of niet observeren van een MEP (Rotem e.a. 2014). Vergelijkbaar onderzoek voor de DLPFC gebruik makend van *near infra-red spectroscopy* (NIRS) liet zien dat er alleen een bloeodoxygenatierespons gemeten kon worden onder een hoek van 45 graden ten opzichte van de middenlijn (zie **FIGUUR 1A** voor de juiste oriëntatie; (Thomson e.a. 2013)). De meeste klinische onderzoeken naar rTMS hebben tot nu toe ook een 45 gradenoriëntatie gebruikt, derhalve is de aanbeveling dat voor de toepassing van rTMS bij depressie deze oriëntatie van 45 graden ten opzichte van de middellijn wordt gebruikt.

Combinatietherapie

De meeste onderzoeken laten zien dat rTMS als monotherapie werkzaam is. Over combinatiebehandelingen zijn minder gegevens bekend. In een recent Nederlands onderzoek is gebleken dat een combinatie van rTMS met psychotherapie leidt tot aanzienlijk betere klinische effecten, met 55% remissie (Donse e.a. 2018) in vergelijking met 31-37% remissie in vergelijkbare studie met rTMS als monotherapie (zie **FIGUUR 2**; Carpenter e.a. 2012; Fitzgerald e.a. 2016). Deze resultaten zijn in lijn met een placebogecontroleerd onderzoek waarbij rTMS gecombineerd met een taak die tot specifieke ACC-activatie leidt ook tot een hogere effectiviteit leidde (Li e.a. 2014), wat een synergetisch of additief effect suggereert tussen endogene activatie van specifieke netwerken en rTMS. Dit is in overeenstemming met een verhoogde effectiviteit van combinatiebehandelingen zoals antidepressiva en psychotherapie ('praten en pillen'), zie ook **FIGUUR 2**.

Derhalve kunnen we een combinatie van rTMS en psychotherapie aanbevelen, maar niet strikt vereisen, aangezien het niet ethisch is om patiënten een effectieve behandeling – of vergoeding daarvan – te onthouden indien zij psychotherapie weigeren of daar niet toe in staat zijn. Verhoging van de effectiviteit van rTMS op basis van synergetische effecten van rTMS enerzijds en medicatie en cognitieve gedragstherapie anderzijds is een interessante ontwikkeling, die echter nog niet systematisch is onderzocht, en waarvoor toekomstig wetenschappelijk onderzoek een plaats dient te krijgen.

Voorspellers van behandelsucces

Er zijn momenteel geen duidelijke en gerepliceerde biomarkers bekend die respons of non-respons op rTMS voorspellen. Psychotische depressie en ECT-non-respons zijn wel duidelijk gerelateerd aan non-respons op rTMS, waarbij een patiënt met een psychotische depressie mogelijk juist beter reageert op ECT (Berlim e.a. 2013) en rTMS bij patiënten met een niet-psychotische depressie de voorkeur geniet wanneer ECT nog niet is geprobeerd.

Indicatiestelling rTMS-behandeling

In het algemeen hebben alle onderzoeken zich gericht op de behandeling van therapieresistente depressie en zijn er geen systematisch gecontroleerde onderzoeken gedaan naar de toepassing bij patiënten met een depressie die geen medicatie of psychotherapie hebben geprobeerd. In de VS geldt de FDA-goedkeuring voor patiënten die ten minste 1 adequate poging met antidepressiva hebben ondergaan. Vanuit het STAR*D-onderzoek is bekend dat na het niet reageren op 1 adequate poging met antidepressiva, de kans op respons van 49% naar 29% daalt en voor remissie van 37% naar 31% (Rush e.a. 2006a); zie ook **FIGUUR 2** voor een vergelijking.

Aangezien, zoals in het voorgaande beschreven, de kans van slagen van rTMS-monotherapie in de meeste studies hoger ligt dan 31% remissie, is de aanbeveling – in lijn met de situatie in de VS – om rTMS toe te passen bij patiënten met een niet-psychotische depressie die ten minste 1 adequate poging met medicatie en psychotherapie hebben ondergaan, of bij patiënten die antidepressieve medicatie niet tolereren of daar principiële bezwaren tegen hebben.

Een suggestie is om systematisch behandelresistentie in kaart te gaan brengen, middels bijvoorbeeld de DM-TRD-vragenlijst (Peeters e.a. 2016) of de MSM (van Belkum e.a. 2018), door meer data te verzamelen teneinde de relatie tussen behandelresistentie en succes van de behandeling systematischer in kaart te brengen.

Uitvoering van rTMS

De rTMS dient uitgevoerd te worden door adequaat geschoolde professionals en ten minste door, of onder supervisie van, een BIG-geregistreerde specialist zoals psychiater, klinisch psycholoog of GZ-psycholoog. Daarbij dient een epilepsieprotocol aanwezig te zijn. In België – volgend op een advies van de Hoge Gezondheidsraad – zijn zowel artsen als klinisch psychologen toegelaten om rTMS-behandelingen uit te voeren binnen de wet van 10 mei 2015 (vroegere KB n°78 m.b.t. de Gezondheidszorgberoepen). Hierin is gesteld dat klinisch psychologen autonoom mogen handelen voor zover dit valt onder het toepassingsgebied van de klinische psychologie.

CONCLUSIE

rTMS is een effectieve en veilige behandeling voor patiënten met een depressieve stoornis die ten minste 1 adequate poging met antidepressiva en psychotherapie hebben ondergaan, of antidepressieve medicatie niet tolereren, waarbij 60% van de patiënten na 6-12 maanden nog respons laten zien op de behandeling. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of rTMS mogelijk ook een rol kan spelen voordat antidepressieve medicatie overwogen wordt. Ook moet men nagaan hoe rTMS beter geïntegreerd en geoptimaliseerd kan worden door combinatiebehandelingen met psychotherapie en/of medicatie, biomarkers ter voorspelling van behandelresultaten en andere stimulatie-doelen dan de DLPFC. rTMS gericht op de DLPFC dient als eerste keuze protocol gezien te worden bij de behandeling van depressie, gebruikmakend van hoogfrequente rTMS (links), of als alternatief laagfrequente rTMS (rechts). Stimulatieprotocollen dienen gebruik te maken van meer dan 1000 pulsen per sessie voor gemiddeld 20-30 sessies, aangeboden in 2-5 sessies per week. Contra-indicaties voor rTMS zijn epilepsie, intracraniale aanwezigheid van (magnetiseerbare) metalen, pacemaker en cochleair implantaat.

✍ Noralie Krepel, onderzoeker en promovendus, las teksten van een eerdere versie van dit artikel, en Menno Oosterhoff, psychiater, was betrokken bij de totstandkoming van de Stichting Hersenstimulatie.

LITERATUUR

- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437): 1106-7.
- Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul* 2009; 2: 50-4.
- Belkum SM van, Geugies H, Lysen TS, Cleare AJ, Peeters FPML, Penninx BWJH, e.a. Validity of the maudslay staging method in predicting treatment-resistant depression outcome using the netherlands study of depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2018; 79: doi:10.4088/JCP.17m11475.
- Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depress Anxiety* 2013; 30: 614-23.
- Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med* 2014; 44: 225-39.
- Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: Response enhancement by combined magneto-electrical technique. *Neurosurgery* 1987; 20: 110-6.
- Blumberger FV-R, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, Knyahnytska Y, e.a. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): A randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1683-92.
- Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, Boyadjis T, Brock DG, Cook IA, e.a. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: A multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depress Anxiety* 2012; 29: 587-96.
- Chen J, Zhou C, Wu B, Wang Y, Li Q, Wei Y, e.a. Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Res* 2013; 210: 1260-4.
- Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E, Andersson G, Hollon SD, van Straten A. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2014; 159: 118-26.
- Donse L, Padberg F, Sack AT, Rush AJ, Arns M. Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: Clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stimul* 2018; 11: 337-345.
- Downar J, Geraci J, Salomons TV, Dunlop K, Wheeler S, McAndrews MP, e.a. Anhedonia and reward-circuit connectivity distinguish nonresponders from responders to dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 176-85.
- Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, e.a. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 2016; doi: 10.1038/nm.4246.
- Dunner DL, Aaronson ST, Sackeim HA, Janicak PG, Carpenter LL, Boyadjis T, e.a. A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder: durability of benefit over a 1-year follow-up period. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 1394-401.
- Feffer K, Fettes P, Giacobbe P, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, Downar J. 1 Hz rTMS of the right orbitofrontal cortex for major depression: Safety, tolerability and clinical outcomes. *European Neuropsychopharmacol* 2018; 28: 109-17.
- Feinsod, M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E. Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety* 1998; 7: 65-8.
- Fitzgerald PB, Hoy K, Gunewardene R, Slack C, Ibrahim S, Bailey M, Daskalakis ZJ. A randomized trial of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant major depression. *Psychol Med* 2010; doi: 10.1017/S0033291710001923.
- Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ, Daskalakis ZJ. A study of the pattern of response to rtms in depression. *Depress Anxiety* 2016; 33: 746-53.

- Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 595-603.
- George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, e.a. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: A sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 507-16.
- George MS, Taylor JJ, Short EB. The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26: 13-8.
- George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Bassar P, e.a. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995; 6: 1853-6.
- Iseger TA, Padberg F, Kenemans JL, Gevitz R, Arns M. Neuro-cardiac-guided TMS (NCG-TMS): Probing DLPFC-SGACC-vagus nerve connectivity using heart rate - first results. *Brain Stimul* 2017; 10: 1006-8.
- Kedzior KK, Reitz SK, Azorina V, Loo C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: A systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials. *Depress Anxiety* 2015; 32: 193-203.
- Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, e.a. 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.
- Klein E, Kolsky Y, Puyerosky M, Koren D, Chistyakov A, Feinsod M. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: A double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1451-4.
- Kreuzer PM, Schecklmann M, Lehner A, Wetter TC, Poepl TB, Rupprecht R, e.a. The ACDC pilot trial: Targeting the anterior cingulate by double cone coil rTMS for the treatment of depression. *Brain Stimul* 2015; 8: 240-6.
- Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, e.a. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 2150-206.
- Li C-T, Hsieh J-C, Huang H-H, Chen M-H, Juan C-H, Tu P-C, e.a. Cognition-modulated frontal activity in prediction and augmentation of antidepressant efficacy: A randomized controlled pilot study. *Cerebral Cortex* 2014; doi: 10.1093/cercor/bhu191.
- Mir-Moghtadaei A, Caballero R, Fried P, Fox M. D, Lee K, Giacobbe P, e.a. Concordance between BeamF3 and MRI-neuronavigated target sites for repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul* 2015; 8: 965-73. doi:10.1016/j.brs.2015.05.008
- O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, e.a. 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.
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348: 233-7.
- Pascual-Leone A, Tarazona F, Keenan J, Tormos JM, Hamilton R, Catala MD. Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. *Neuropsychologia* 1999; 37: 207-17.
- Peeters FPML, Ruhe HG, Wichers M, Abidi L, Kaub K, van der Lande HJ, e.a. The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD): An extension of the Maudsley staging method. *J Affect Disord* 2016; 205: 365-71.
- Philip NS, Dunner DL, Dowd SM, Aaronson ST, Brock DG, Carpenter LL, e.a. Can medication free, treatment-resistant, depressed patients who initially respond to TMS be maintained off medications? A prospective, 12-month multisite randomized pilot study. *Brain Stimul* 2016; 9: 251-7.
- Rossi S, Hallett M, Rossini, PM, Pascual-Leone A, The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 2008-39.
- Rotem A, Neef A, Neef NE, Agudelo-Toro A, Rakhmievitch D, Paulus W, Moses E. (2014). Solving the orientation specific constraints in transcranial magnetic stimulation by rotating fields. *PLoS One* 2014; 9: e86794.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, e.a. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006a; 163: 1905-17.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, e.a. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006b; 163: 1905-17. doi:10.1176/appi.ajp.163.11.1905.
- 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.
- Schutter DJLG. (2010). Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychol Med* 2010; 40: 1789-95.
- Schutter DJLG, Laman DM, van Honk J, Vergouwen AC, Koerselman GF. Partial clinical response to 2 weeks of 2 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to the right parietal cortex in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 643-50.

- Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. 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.
- Thomson RH, Cleve TJ, Bailey NW, Rogasch NC, Maller JJ, Daskalakis ZJ, e.a. Blood oxygenation changes modulated by coil orientation during prefrontal transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 2013; 6: 576-81.
- Wassermann EM. (1998). 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. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1-16.

SUMMARY

Consensus statement on the application of rTMS in depression in the Netherlands and Belgium

M. ARNS, C. BERVOETS, P. VAN EIJDHOVEN, C. BAEKEN, O.A. VAN DEN HEUVEL, A. ALEMAN, D.J.L.G. SCHUTTER, Y. VAN DER WERF, S. VAN BELKUM, I.E. SOMMER, R. VAN RUTH, B. HAARMAN, J. SPIJKER, A.T. SACK

BACKGROUND Since 2017, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has become eligible for reimbursement for the treatment of therapy-resistant depression in the Dutch healthcare system.

AIM To initiate a guideline in the Netherlands and Belgium for the safe and effective application of rTMS for the treatment of depression.

METHOD Based on literature review, existing guidelines and consensus among Dutch rTMS experts, recommendations were developed regarding the implementation of rTMS as a treatment of depression. All available evidence was weighed and discussed among all co-authors and recommendations were reached by consensus among the group.

RESULTS rTMS targeting the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) should be seen as a first choice in the treatment of depression using high-frequency rTMS (left) or, as an alternative, low-frequency rTMS (right). Stimulation protocols should use more than 1000 pulses per session for an average of 20-30 sessions, offered in 2-5 sessions per week. Contraindications for rTMS include epilepsy, intracranial presence of (magnetisable) metals, pacemaker and cochlear implant.

CONCLUSION rTMS, performed by competent professionals is an effective and safe treatment for depression.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)6, 411-420

KEY WORDS brain stimulation, depression, neuromodulation, rTMS