



26.4.2024

TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON SÄHKÖPOSTIKOKOUS nro 7/2024 toimikausi 2023-2026 PÖYTÄKIRJA

Aika 19.-25.4.2024
Paikka Sähköpostikokous / Webropol
Osallistujat Sirkku Pikkujämsä, puheenjohtaja x

Jäsenet

Juha Auvinen -
Antti Hedman x
Teppo Heikkilä -
Tapani Hämäläinen, varapj. (poissa)-
Sirkku Jyrkkiö x
Eila Kankaanpää x
Tuula Kock x
Jarmo Koski x
Janne Leinonen, varapj. x
Heikki Lukkarinen x
Minna-Liisa Luoma -
Terhi Nevala x
Piia Rannanheimo, varapj. x
Valpuri Taulasalo x
Eija Tomás -

Varajäsenet

Riitta Aejmelaesus
Kati Kinnunen
Nina Erno-Ustinov
Vesa Jormanainen x
Nina Lindfors
Riitta Suhonen
Sari Raassina (poissa)
Jukka Kärkkäinen
Kirsi Vainiemi
Juuso Tamminen (poissa)
Eeva Reissell (poissa)
Juuso Heikkinen
Kari Punnonen
Hanna Suurmunne
Markus Paananen

Pysyvä sihteeristö

Hanna-Mari Jauhonen, pääsihteeri -
Ritva Bly, erityisasiantuntija -
Sari Koskinen, erityisasiantuntija x
Outi Salminen, erityisasiantuntija -
Leena Alanne, assistentti -
Katariina Klintrup, sivutoiminen sihteeri-

1. Avaus, kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus

Kokoukseen osallistuneiksi katsotaan ne esteettömät jäsenet tai heidän sijastaan varajäsenet, jotka ovat ilmoittaneet kantansa (hyväksyn/en hyväksy) määräaikaan 25.4.2024 klo 18 mennessä.



Kokous on päätösvaltainen, mikäli vähintään 10 jäsentä, tai estyneen jäsenen varajäsentä, osallistuu puheenjohtajan lisäksi kokoukseen.

Päätös: Todettiin kokous päätösvaltaiseksi.

Otakantaan ja Lausuntopalveluun hyväksyttävät suositusluonnokset ja kriteerit

2. Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (rTMS) ja aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS) lääkeresistentin masennuksen hoidossa, liitteet 2a-f), Sari Koskinen

Mielenterveys, päihde ja kipu -jaosto on valmistellut suositusluonnoksen ja sen liitteenä valmistelumuistion, jotka esitetään julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa.

Asian käsittely: Sähköpostikokoukseen osallistui puheenjohtajan lisäksi 10 varsinaista jäsentä ja yksi varajäsen. 10 osallistujaa ilmoitti hyväksyvänsä päätösesityksen. Yksi jäsen ilmoitti, ettei hyväksy päätösesitystä ja perusteli sitä seuraavasti: ”Olennainen vertailutieto relapsien määrästä tai vähenemisestä puuttuu vaikuttavuustiedoista. Hoidon kustannusvaikutus on kohtuuton verrattuna siihen, ettei suosituksessa oteta kantaa tai tuoda esiin, kauanko hoidon hoitovaikutus kestää ja estääkö se vakavan masennuksen uusiutumista vai ei.”

Sähköpostikokouksessa ei käyty enää keskustelua itse suosituksen sisällöstä, vaan jäseniltä tiedusteltiin heidän kantaansa, voidaanko suositus viedä ota kantaa palveluun.

Neuvosto käsittelee kokouksessaan 12.6.24 suosituksen lopullista hyväksymistä. Silloin neuvostolla on vielä mahdollisuus päättää tehdä suositukseen muutoksia tai palauttaa se jatkovalmisteluun.

Päätös: Hyväksyttiin enemmistön kannan mukaisesti suositusluonnos ja valmistelumuistio julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi -palvelussa.

3. Kokouksen päätös, 25.4.2024 klo 18

Puheenjohtaja Sirkku Pikkujämsä päätti sähköpostikokouksen 25.4.2024 klo 18.

Puheenjohtaja Sirkku Pikkujämsä

Erityisasiantuntija Sari Koskinen

LIITTEET Liite 2a. Suositusluonnos
Liite 2b. Valmistelumuistio



Liite 2c. NAK rTMS aikuiset
Liite 2d. NAK rTMS nuoret
Liite 2e. NAK tDCS aikuiset
Liite 2f. Osallistumisen perusraportti

JAKELU Neuvoston varsinaiset jäsenet

TIEDOKSI Neuvoston varajäsenet
Sihteeristö



Hyväksytty 25.4.2024 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa

Valmistelumuistio palveluvalikoimaneuvoston suositukseen

Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (rTMS) ja
aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS) lääkeresistentin
masennuksen hoidossa



Valmistelumuistion tarkoitus

Palkon suosituksen kokonaisuus koostuu varsinaisesta suosituksesta, sen tiivistelmästä sekä tästä valmistelumuistiosta. Valmistelumuistion tarkoitus on tuoda esille, mihin tietoon suositus perustuu, sekä miten suosituksen valmistelu on tapahtunut.

Suositus taustamateriaaleineen julkaistaan Palkon [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Sisällysluettelo

1	Suosituksen laatimisen perusteet.....	3
1.1	Terveysongelman määrittely	4
1.2	Sairauden kulku.....	6
1.3	Vaikutukset toimintakykyyn	7
2	Arvioitava menetelmä.....	8
2.1	Menetelmän kuvaus	8
2.1.1	Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (TMS)	8
2.1.2	Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS).....	10
2.2	Potilasryhmä	11
3	Nykyinen lääkeresistentin masennuksen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan.....	11
3.1	Nykyiset tutkimus- ja hoitokäytännöt	11
3.2	Käypä hoito –suositus	12
3.3	Muut kotimaiset suositukset	12
3.4	Arvio rTMS- ja tDCS –hoitojen tosiasiallisesta toteutumisesta	13
3.4.1	rTMS	13
3.4.2	tDCS	15
3.5	Ulkomaiset suositukset ja käytännöt	15
3.5.1	Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio	15
3.5.2	Transkraniaalinen tasavirtastimulaatio	17
4	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	18
4.1	rTMS lääkeresistentin masennuksen hoidossa	18

4.1.1	Aikuisten lääkeresistentin depression hoito rTMS:llä	18
4.1.2	Nuorten lääkeresistentin depression hoito rTMS:llä	19
4.1.3	Ikääntyneiden lääkeresistentin depression hoito rTMS:llä	20
4.1.4	Eri rTMS-menetelmien vaikuttavuus	20
4.1.5	rTMS:n turvallisuus	21
4.2	tDCS lääkeresistentin masennuksen hoidossa	22
4.2.1	Aikuisten lääkeresistentin depression hoito tDCS:llä	22
4.3	Nuorten lääkeresistentin depression hoito tDCS:llä	23
4.4	Ikääntyneiden lääkeresistentin depression hoito tDCS:llä	23
4.5	tDCS:n turvallisuus	23
4.6	Terveystieteiden ammattilaisten kokemukset ja näkemykset rTMS- ja tDCShoidoista 24	
5	Tilastotiedot	25
5.1	Potilaiden lkm, toimenpidemäärät, hoitokaudet, käynnit	25
5.2	Lääkeresistentin masennuksen esiintyvyys	27
5.3	Terveystieteiden kustannukset rTMS- ja tDCS-hoidoista	27
5.4	Sosiaaliturvan kustannukset	29
5.4.1	Maksetut sairauspäivärahat	29
5.4.2	Työkyvyttömyyseläkkeet	29
5.5	rTMS:n kustannusvaikuttavuus	30
5.5.1	Taloudellinen arviointi ja päätösanalyttinen mallintaminen	30
5.5.2	Mallin kuvaus ja parametrit	30
5.5.3	Tulokset	32

5.5.4	Herkkyysanalyysit	32
5.5.5	Skenaarioanalyysit	34
5.5.6	Johtopäätökset.....	35
5.5.7	Kustannusvaikuttavuus päivitetyillä yksikkökustannustiedoilla.....	35
5.6	tDCS:n ja kustannusvaikuttavuus.....	37
6	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	37
6.1	Järjestämiseen liittyvät näkökohdat.....	37
6.2	Eettiset näkökohdat rTMS:n ja tDCS:n käyttämisessä lääkeresistentin masennuksen hoitoon	39
6.2.1	Eettiset näkökohdat rTMS lääkeresistentin masennuksen hoitoon	39
6.2.2	Eettiset näkökohdat tDCS lääkeresistentin masennuksen hoitoon	41
7	Kansalaisnäkökulma ja potilaskokemus	43
8	Hoitohenkilökunnan näkemykset.....	43
9	Valmistelun vaiheet	44
10	Suosituksen valmisteluun ja hyväksymiseen osallistuneet.....	46

1 Suosituksen laatimisen perusteet

Masennus on yleinen mielenterveyshäiriö, jonka vuosiesiintyvyydeksi on arvioitu 5-7 % Suomessa (Markkula ym. 2015). Masennus heikentää yksilön elämänlaatua sekä työ- ja toimintakykyä. Masennustilojen aiheuttamat kustannukset poissaolojen, sairauspäivärahojen, työkyvyttömyyseläkemenojen sekä hoitojärjestelmän kuormituksen osalta ovat merkittäviä. (Depressio: Käypä hoito –suositus, 2022).

Oireiden lukumäärän ja vakavuuden perusteella masennustila voidaan jaotella lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan. Mitä vaikea-asteisempi masennustila on, sitä suurempi on riski

uusiutumiselle (Burcusa ja Iacono ym. 2007). Masennustilan vaikeusaste vaikuttaa masennuksen hoidon suunniteluun (Käypä hoito).

Hoitokeinoja ovat erilaiset lääkkeet, psykoterapia sekä erilaiset neuromodulaatiohoidot ja muut biologiset hoidot (Rovasalo, 2022). Hoitomenetelmien valinta ja porrastus riippuvat masennusjakson vaiheesta ja vaikeusasteesta (Depressio: Käypä hoito –suositus, 2022). Osa masennuspotilaista ei saa riittävää vastetta lääkityksestä tai psykoterapeuttisista hoidoista, joiden vaikutuksen koko on melko vaatimaton (Cohenin d 0.4).

Syksyllä 2021 Palko sai aihe-ehdotuksen Valvirasta transkraniaalisesta sarjamagneettistimulaatiosta (TMS) masennuksen hoidossa ja käsitteli kokouksessaan 15.12.2021 aiheen ottamista suositusvalmisteluun. rTMS-menettelyn teho on osoitettu useissa indikaatioissa, mutta menetelmän käytössä on alueellista vaihtelua. rTMS-laitetta ei ole hankittu kaikkiin sairaanhoitopiireihin eikä hoidon toteuttamista edellyttävää resurssia ole riittävästi järjestetty. Palko katsoi, että ennen päätöstä siitä, otetaanko aihe suositusvalmisteluun, oli syytä selvittää, miksi rTMS-hoitoa ei ole yhdenvertaisesti tarjolla eri sairaanhoitopiireissä, mihin indikaatioihin sitä eri sairaanhoitopiireissä tällä hetkellä käytetään sekä millaiset resurssit eri sairaanhoitopiireillä on. Näitä asioita kartoitettiin sairaanhoitopiireille huhti-toukokuussa 2022 lähetetyllä kyselylomakkeella.

Sairaanhoitopiireiltä kyselyyn saatujen vastausten valossa Palko hyväksyi kokouksessaan 15.06.2022 transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (rTMS) masennuksen hoidossa - aiheen ottamisen suositusvalmisteluun. Tämän lisäksi päätettiin tarkastella aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS)-menettelyn käyttöä masennuksen hoidossa. Suositusta alkoi valmistella mielenterveys- ja päihdepalvelujen jaosto (miepä-jaosto) syksyllä 2022. Vaikka rTMS- ja tDCS-hoitojen tieteellinen tutkimus ja kliininen käyttö ovat painottuneet tavallisen, keskivaikean ja vaikean, masennuksen hoitoon, jaosto rajasi suositusvalmistelussa tarkastelun koskemaan erityisen hankalahoitoista lääkeresistenttiä masennusta.

1.1 Terveysongelman määrittely

Masennus eli depressio on yleinen mielenterveyshäiriö, jonka keskeisinä oireina ICD-10 diagnoosijärjestelmän mukaan ovat masentunut mieliala, kiinnostuksen tai mielihyvän

kokemuksen heikkeneminen sekä voimavarojen väheneminen. Oireyhtymään kuuluu myös muita lisäoireita, kuten huomattava ruokahalun muutos ja painonlasku tai -nousu, unihäiriöt, perusteettomat itsetsyytökset, omanarvontunnon heikkeneminen, keskittymis- ja päätöksentekovaikeudet sekä toistuvat itsetuhoiset ajatukset. Diagnoosin tekemiseksi oireiden on kestettävä yhtäjaksoisesti vähintään kaksi viikkoa. (Rovasalo, 2022).

Masennustiloihin liittyy hyvin usein psykiatrasta samanaikaissairastavuutta kuten ahdistuneisuushäiriöitä (noin 50 %:lla potilaista), päihdehäiriöitä (10% - 30%) ja persoonallisuushäiriöitä (50 %), niin perusterveydenhuollon kuin erikoissairaanhoidon, potilailla (Melartin ym. 2002, Vuorilehto ym. 2005). Masennustiloihin liittyy myös kohonnut riski somaattiselle samanaikaissairastavuudelle (Momen ym. 2020), ja toisaalta moniin somaattisiin sairauksiin liittyy kohonnut riski masennukseen; esim. kroonisista kipupotilaista yli 50 %:lla esiintyy masennusta ja ahdistuneisuutta.

Suositus koskee vähintään keskivaikeaa lääkeresistenttiä (hoitoresistenttiä) masennusta nuorilla ja aikuisilla.

Läakeresistentistä masennuksesta puhutaan, kun kahdesta perättäisestä lääkehoitokokeilusta ei ole saatu selkeää hoitovastetta, jolla tässä tarkoitetaan yli 50 prosentin pienenemistä masennuksen vakavuuden arviointiasteikon oirepistemäärässä (Depressio: Käypä hoito –suositus, 2022). Läakeresistenttiä masennusta kutsutaan joskus myös hoitoresistentiksi masennukseksi (Taiminen, 2013). Tässä muistiossa käytetään systemaattisesti termiä ”lääkeresistentti masennus”.

Läakeresistentin masennuksen esiintyvyydeksi on arvioitu 11% - 30% kaikista masennuspotilaista. Laajassa suomalaisessa rekisteritutkimuksessa (TRIFI, Treatment resistant depression in Finland) kartoitettiin hoitoresistenttiä masennusta Suomessa. Tutkimuksessa oli mukana viiden vuoden (2004-2016) seurantajaksolla hieman alle 180 000 masennusta sairastavaa potilasta. Tämän tutkimuksen mukaan vähintään 11 % suomalaisista masennuspotilaista sairastaa hoitoresistenttiä masennusta.

Läakeresistentille masennukselle altistavat mm. nuorempi ikä sairastuessa, miessukupuoli sekä masennuksen vaikeusaste (Lähteenenvuo et al., 2022). McIntyre ym. (2023) esittivät, että jopa noin 30 % masennusjaksoista olisi lääkeresistenttejä eli tavanomaisin keinoin ei

saada hoitovastetta. Lääkeresistentin masennuksen ensisijaisia hoitomuotoja ovat kajoavammat sähköhoito (ECT) ja suonensisäinen ketamiini-infuusiohoito.

Suosituksessa tarkasteltavan lääkeresistentin masennuksen ICD-10-tautiluokituksen pääluokat ovat:

- F31 Kaksisuuntainen mielialahäiriö
- F32 Masennustila
- F33 Toistuva masennus

Bipolaariseen eli kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (F31) liittyy vaihtelevin välein vuorottelevat masennus- ja maniajaksot. Masennusta, johon ei liity mania- tai hypomaniavaiheita, kutsutaan unipolaariseksi masennukseksi. Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvät masennusjaksot ovat oirekuvaltaan samanlaisia kuin tavalliset masennustilat. Bipolaarinen masennus voi kuitenkin olla kestoaltaan hieman lyhyempi ja siihen liittyy unipolaarista masennusta useammin unisuutta, lihomista ja ruokahalun kasvua, liikkeen ja ajatusten hitautta ja psykoottisia oireita. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusoireiden on kestettävä yhtäjaksoisesti vähintään kaksi viikkoa, jotta oireet voidaan määritellä masennusjaksoksi. (Sadeniemi, 2021).

1.2 Sairauden kulku

Depression vaiheet ovat masennustilavaihe ja toipumisvaihe. Masennustilan kesto ja vaikeusaste ovat yhteydessä toipumisvaiheen kestoan. Mitä pitempi ja vaikea-asteisempi masennusjakso on, sitä pitempään toipuminen yleensä kestää.

Masennuksen toipumisvaiheelle on tyypillistä, että mieliala-oireet helpottavat ensimmäiseksi. Masennuksesta aiheutuneet kognitiiviset (esimerkiksi muisti-, tarkkaavuus ja keskittymisongelmat) ja toimintakykyhaasteet korjaantuvat vasta myöhemmin, joskus jopa useiden kuukausien viiveellä. (Rovasalo, 2022).

Masennuksella on suuri uusiutumisenriski. Vakavasta masennuksesta toipumisen jälkeen riski sairastua uuteen masennusjaksoon myöhemmin on noin 50 prosenttia. Kahden

masennusjakson jälkeen kolmannen sairastumisen todennäköisyys nousee yli 70 prosenttiin ja kolmannen jälkeen uusiutumisen todennäköisyys on yli 90 prosenttia. Uusiutumisriskiä voidaan pienentää huomattavasti asianmukaisella hoidolla. (Rovasalo, 2022). Osa potilaista ei reagoi lääkehoitoon, vaan jää lääkeresistentiksi.

1.3 Vaikutukset toimintakykyyn

Masennusta sairastavan toimintakyvyssä on huomattavaa vaihtelua masennuksen vaikeusasteen mukaan. Lievässä masennuksessa toimintakyvyn heikkeneminen on yleensä vähäistä. Huomattavimmat puutteet kognitiivisessa toimintakyvyssä vaikuttavat liittyvän tarkkaavaisuuteen ja toiminnanohjaukseen sekä tiedon prosessointinopeuden hidastumiseen. Masennuspotilas itse voi kokea oman toimintakykynsä heikommaksi, kuin se todellisuudessa on. Toipumisen myötä useimmat kognitiivisten kykyjen häiriöistä korjautuvat. Vaikeita, toistuvia tai psykoottisia masennusjaksoja sairastaneilla on todettavissa häiriöitä kognitiivisissa kyvyissä myös toipumisen jälkeen. (Depressio: Käypä hoito –suositus, 2022).

Toistuvat masennusjaksot aiheuttavat merkittävää kärsimystä potilaalle ja tämän läheisille. Sairauteen liittyy myös suurentunut riski itsemurhalle. Psykiatrisessa erikoissairaanhoidossa olevilla vaikea-oireisimmilla depressiopotilailla itsemurhariski on noin 20-kertainen yleisväestön riskiin verrattuna, ja perusterveydenhuollon depressiopotilailla riski on tätä pienempi, mutta edelleen kliinisesti merkittävä (Rovasalo, 2022).

Masennus on merkittävä syy alentuneelle työkykyisyydelle ja työkyvyttömyydelle (Rovasalo, 2022). Suurin osa masennusta sairastavista pystyy jatkamaan työssään ilman pitkää sairauspoissaoloa. Lievää masennusta sairastavien ei yleensä ole tarpeen jäädä pois töistä sairauspoissaololle. Keskivaikeaa masennusta sairastavien sairauspoissaolon tarve riippuu työn vaatimustasosta sekä mahdollisista työssäjaksamista tukevista järjestelyistä. Vaikeaa tai psykoottista masennusta sairastavien toimintakyky ei yleensä ole riittävää mihinkään työtehtäviin. (Depressio: Käypä hoito –suositus, 2022).

Muiden mielenterveyden häiriöiden kuten ahdistuneisuus- ja persoonallisuushäiriöiden ja alkoholi/päihderiippuvuuden esiintyminen samanaikaisesti masennuksen kanssa on erittäin yleistä ja myös ne voivat vaikuttaa toimintakykyyn.

Masennus voidaan nähdä systeemisenä sairautena niiden neurobiologisten mekanismien, jotka selittävät, miten se vaikuttaa muihin lääketieteellisiin sairauksiin, kautta. Masennus voi lisätä jo todetun sairauden pahenemisen ja komplikaatioiden lisääntymisen riskiä. (Sotelo ym. 2017)

Useilla somaattisilla sairauksilla on selkeä yhteys masennustiloihin ja tämä, sekä psykiatrinen samanaikaissairastavuus, tulee huomioida hoidon suunnittelussa.

2 Arvioitava menetelmä

2.1 Menetelmän kuvaus

2.1.1 Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (TMS)

Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (rTMS) on kajoamaton neuromodulaatiohoitomuoto (eli hermoston toimintaa säätelevä), joka ei vaadi kajoavia toimenpiteitä, kuten leikkausta. Hoitomuotoa on tutkittu 1990-luvulta alkaen, ja kliinisessä käytössä se on ollut jo lähes 20 vuotta. Transkraniaalisella magneettistimulaatiolla hoidetaan mm. psykiatrisia ja neurologisia sairauksia, kuten masennusta ja neuropaattista kipua. Samalla hoitokerralla voidaan hoitaa useampia sairauksia (Jääskeläinen & Taiminen, 2020). Sairaanhoidopiireiltä saatujen vastausten mukaan rTMS-hoitoa käytetään useiden indikaatioiden/aiheiden perusteella sekä kliinisessä- että kokeilukäytössä. Suurin osa rTMS-hoitoa saavista potilaista saa hoitoa masennukseen ja/tai neuropaattiseen kipuun. rTMS on hyvin siedetty hoitomuoto ja tästä syystä sillä pyritään korvaamaan keskivaikean ja vaikean masennuksen sähköhoitoa, joka vaatii nukutuksen ja aiheuttaa osalle potilaista epämiellyttäviä, ohimeneviä, muistihäiriöitä (Taiminen & Jääskeläinen, 2020).

rTMS:ssä annetaan 1200-3000 magneettipulssia noin 20-30 minuuttia kestäväen hoitokerran aikana. Hitaalla (≤ 1 Hz, pulssia sekunnissa) taajuudella annettavat

magneettipulssit jarruttavat ja nopealla (yleensä 10-20 Hz) taajuudella aktivoivat aivokuorta ja siihen liittyviä hermoverkkoja. Theeta-purskehoidossa (TBS) hoidon kesto on huomattavasti lyhyempi, vain 3-6 minuuttia. Tällöin magneettipulssit annetaan 50 Hz:n tripletteinä, jotka toistuvat theetataajuudella. TBS voi olla jaksottaista ja kiihdyttävää (iTBS) tai jatkuvaa ja jarruttavaa (cTBS).

Transkraniaalista magneettistimulaatiota voidaan toteuttaa sekä neuronavigoivilla että ei-navigoivilla laitteilla. Navigoivilla laitteilla magneettipulssit voidaan kohdentaa haluttuun kohteeseen potilaan aivojen magneettikuvien mukaan 5-6 mm tarkkuudella. Magneettikuviin merkitään jännitekenttien suunnat ja hoidon kohteet. Navigoinnilla on hoitotuloksia parantava vaikutus sekä masennuksessa että neuropaattisessa kivussa. (Jääskeläinen & Taiminen). Tyypillisesti rTMS-hoidoissa käytetään 8-muotoista kela, joka mahdollistaa hoidon tarkan kohdennuksen. Syväkelat, kuten H-kela, ulottuvat 8-kelaa paremmin aivojen syviin rakenteisiin ja ovat parhaillaan tutkimuksen kohteena. (Jääskeläinen & Taiminen, 2020). Suomessa käytetään pääasiallisesti neuronavigoivia rTMS-laitteita, joitakin poikkeuksia lukuun ottamatta. Hoidon aloittaa klinisen neurofysiologian lääkäri tai psykiatri ja hoidon antamisen voi toteuttaa menetelmään perehdytetty sairaanhoitaja tai klinisen neurofysiologian laboratoriohoitaja.

rTMS-hoidon aloitus toteutetaan hoitoaiheesta riippuen 10-25 hoitokerran intensiivijaksona 2-5 viikon aikana. Potilas voi tarvittaessa asua hoitajakson ajan potilashotellissa tai vastaavissa. Mikäli potilas on saanut hoitovasteen, jatketaan yksilöllisesti suunniteltuun ylläpitohoitoon. Kertahoidon vaikutus ei ole pysyvä, vaan yhden hoitokerran teho on voimakkaammillaan kolmantena hoidon jälkeisenä päivänä. Hoitokertojen toistumisen myötä hoidon vaikutus kumuloituu ja teho voi kestää useita kuukausia sarjahoidon jälkeen. Mikäli oireiden voimakkuus on intensiivijakson aikana vähentynyt 30-50 prosenttia alkutilanteesta ja potilas itse kokee hyötynensä rTMS-hoidosta, voidaan harkita rTMS-ylläpitohoitoa. Ylläpitoehdossa hoitokertojen väli vaihtelee kahdesta kahdeksaan viikkoon ja hoitoväli määritetään yksilöllisen harkinnan mukaan. (Jääskeläinen & Taiminen, 2020). rTMS-/tDCS-hoidoilla voidaan saavuttaa osalla potilaista pysyvä hoitovaste, mikä ei kuitenkaan estä mahdollista masennus-relapsia. Osa potilaista tarvitsee jatkuvaa ylläpitohoitoa, kuten tehdään yleensä lääkehoidoissakin. Ylläpitohoitomuotona voi

kuitenkin olla toinen, halvempi ja helpompi neuromodulaatiohoito, kuten käytännössä tehdään Suomessa: tDCS-kotihoito ylläpidossa 6 kk rTMS-hoidon jälkeen.

Masennuksen hoidossa paras näyttö rTMS-hoidon tehosta on vasemman etuotsalohkon (DLPF, dorsolateral prefrontal) nopeataajuisella rTMS- ja iTBS –hoidolla, samoin kuin oikean DLPF:n Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS)

2.1.2 Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS)

Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS, transcranial direct current stimulation) on kajoamaton neuromodulaatiohoito, kuten transkraniaalinen magneettistimulaatiokin.

Tasavirtastimulaatiolla hoidetaan samoja sairauksia kuin transkraniaalisella sarjamagneettistimulaatiolla (1-2 mA). Aivojen tasavirtastimulaatio muuntelee elektrodien alla olevan aivokuoren hermosolujen spontaania aktivaatiotasoa: anodin alla aktivaatiotaso nousee, katodin alla spontaanien aktiopotentiaalien määrä vähenee. Hoitomuotoa on tutkittu useissa eri indikaatioissa esimerkiksi masennuksen, hermoperäisen kivun ja pakko-oireisen häiriön hoidossa. (Koho et al., 2021). Hoito tapahtuu potilaan hereillä ollessa ja haittavaikutukset ovat hyvin lieviä. tDCS-hoitoa annetaan kerrallaan noin 20-30 minuuttia viitenä päivänä viikossa. Tavallisesti hoito kestää muutamasta viikosta useaan kuukauteen. (Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS) depression akuuttihoito: Käypä hoito –suositus, 2020). tDCS-hoito voidaan toteuttaa sairaalassa tai potilaan kotona.

tDCS-hoitoa annetaan elektrodeilla, jotka kiinnitetään myssyn avulla pään iholle.

Masennuksen hoidossa anodi kiinnitetään iholle vasemman etuotsalohkon kohdalle, katodi vastaavaan kohtaan oikealle. Kostutettuihin elektrodityynyihin johdetaan heikkoa (1-3 mA) tasavirtaa. Aivojen tasavirtastimulaatio eroaa transkraniaalisesta sarjamagneettistimulaatiosta siten, että se lisää (anodi) tai vähentää (katodi) spontaanien aktiopotentiaalien laukeamisen todennäköisyyttä, mutta ei johda suoraan niiden syntyyn hermosoluissa. (Koho et al., 2021).

tDCS-hoidon etuna on, että hoito on helposti toteutettavissa kotona potilaan itsensä toimesta.

2.2 Potilasryhmä

Potilasryhmänä tässä suosituksessa ovat lääkeresistenttiä masennusta sairastavat potilaat. Masennus voi olla ainoa sairaus tai se voi esiintyä muun sairauden yhteydessä. Suosituksessa keskitytään diagnosoidun, sairaustasaisen masennuksen hoitoon.

Suositus koskee työikäistä aikuisväestöä. Se ei koske nuoria eikä ikäihmisiä.

3 Nykyinen lääkeresistentin masennuksen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

3.1 Nykyiset tutkimus- ja hoitokäytännöt

Hoidon aloittamisen lähtökohtana on kliiniseen tutkimukseen pohjautuva masennusdiagnoosi. Hoito jaetaan kolmeen vaiheeseen. Ensimmäinen vaihe on akuuttivaihe, jolloin hoidon tavoitteena on oireettomuus ja akuuttivaihe kestää siihen saakka, että oireettomuus on saavutettu. Toinen vaihe on jatkohoito, jolloin tavoitteena on estää oireiden palaaminen. Kolmas vaihe on ylläpitohoito, jonka tavoitteena on estää uusien masennusjaksojen puhkeaminen. (Depressio: Käypä hoito –suositus, 2022).

Masennuksen akuuttihoitona voidaan käyttää psykoterapiaa, lääkehoitoa tai näitä molempia yhtäaikaaisesti. Yksilöllisessä tilanteessa hoitona voidaan käyttää myös kirkasvalohoitoa, sähköhoitoa, transkraniaalista sarjamagneettistimulaatiota tai muita neuromodulaatiohoitomenetelmiä. Käytännössä hoitomuodon valintaa ohjaa masennuksen vakavuuden lisäksi myös eri hoitomuotojen saatavuus. Riippumatta masennuksen hoitomuodosta, potilas tarvitsee säännöllistä seurantaa akuuttivaiheen ajan sekä vähintään kuuden kuukauden ajan toipumisesta. Masennusjakson seurantakäynneillä pyritään arvioimaan hoitosuunnitelman toteutumista, oireista toipumista ja hoidon tuloksellisuutta. (Depressio: Käypä hoito –suositus, 2022).

Tavanomaiset masennuspotilaille hoidoksi käytetyt psykoterapia sekä lääkehoito eivät ole riittäviä hoitomuotoja kaikille potilaille. Kaikki potilaat eivät myöskään ole valmiita

lääkehoitoon, tai lääkkeiden sivuvaikutukset heikentävät merkittävästi hoitomyöntyvyyttä. Suomalaisen TRIFI-tutkimuksen löydösten mukaan hoitoresistenttiä masennusta hoidetaan liian pitkään monoterapialla (eli käytössä vain yksi lääke), jopa viidenteen hoitovaihtoehtoon saakka. (Lähtenvuo et al., 2022)

Psykoterapian saatavuus maassamme ei ole riittävää kaikille potilaille, jotka siitä hyötyisivät (Koho et al., 2021).

3.2 Käypä hoito –suositus

Depression Käypä hoito –suositus on julkaistu 29.01.2004 ja päivitetty viimeksi 29.06.2022. Suositusta varten on laadittu näytönastekatsaus ”Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (TMS) lääkeresistentissä depressiossa”, joka on julkaistu tammikuussa vuonna 2020. Sen mukaan transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (TMS) on vaikuttava hoitomuoto keskivaikeassa ja vaikeassa depressiossa näytönasteella A. (Näytönastekatsauksissa tutkimusten näytön vahvuuden ilmaisemiseen Käypä hoito käyttää seuraavia symboleja: A: vahva tutkimusnäyttö, B: kohtalainen tutkimusnäyttö, C: niukka tutkimusnäyttö.)

3.3 Muut kotimaiset suositukset

Yhtenäisissä kiireettömän hoidon perusteissa ei ole todettu lääkeresistentin masennuksen hoitoa erikseen eikä sen hoitoon suositeltavia menetelmiä (Yhtenäiset kiireettömän hoidon perusteet 2019).

Tiedossa ei ole, että lääkeresistentin masennuksen hoitamisesta rTMS:llä tai tDCS:llä olisi tehty Depression Käypä hoito –suosituksen lisäksi muita suosituksia.

3.4 Arvio rTMS- ja tDCS –hoitojen tosiasiallisesta toteutumisesta

3.4.1 rTMS

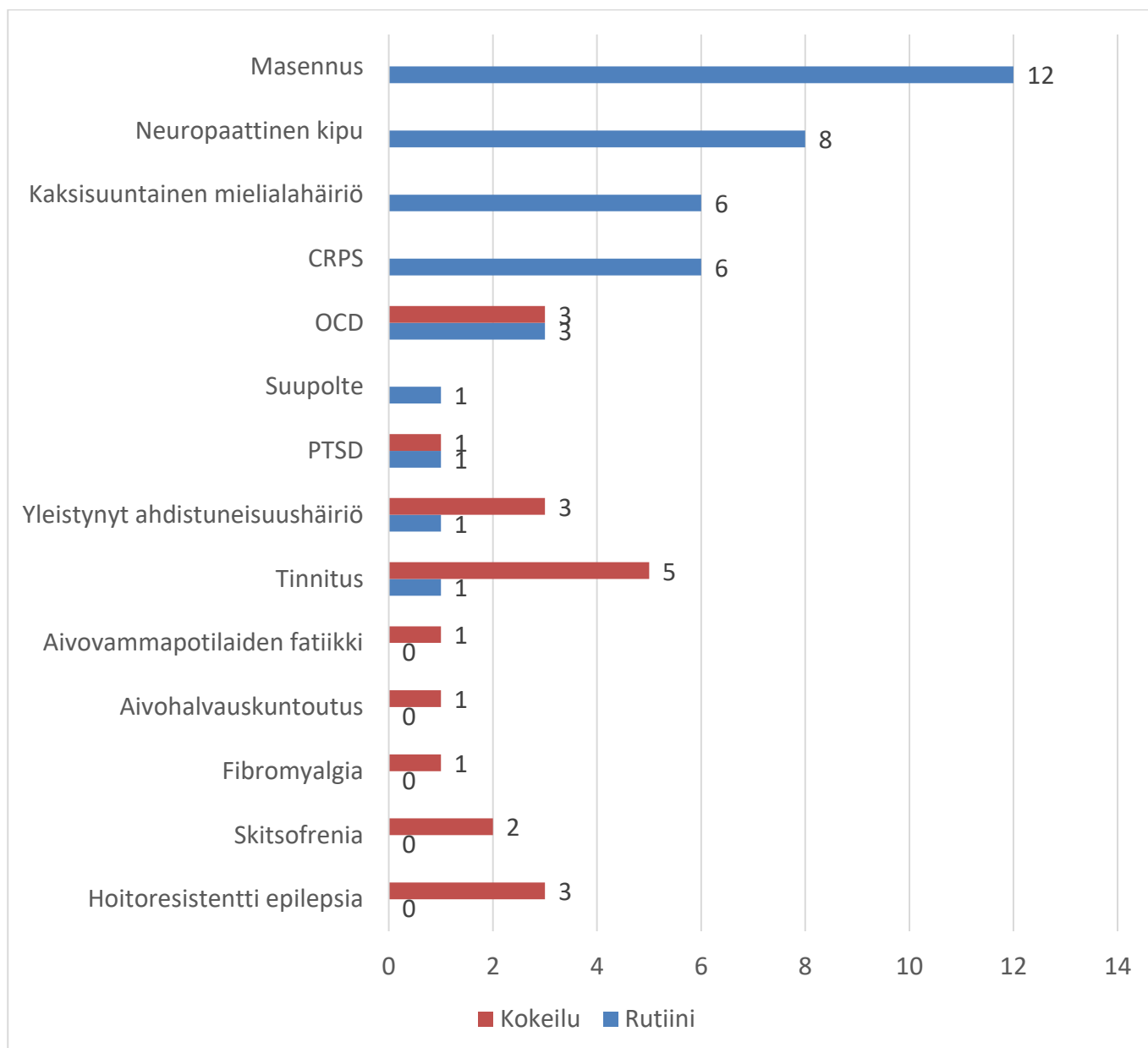
Sairaanhoitopiirien psykiatrian toimiala-/tulosaluejohtajille lähetettiin Webropol-kyselylomake huhti-toukokuussa 2022 ja heitä pyydettiin ohjaamaan kysely rTMS-hoidoista vastaavalle lääkärille. Kyselylomakkeella kartoitettiin laitteiden ja potilaiden lukumääriä, käyttöindikaatioita, perusteita hoidon aloittamiselle, käytön tarvetta ja vajaakäyttöä sekä syitä siihen, miksi laite ei osassa sairaanhoitopiirejä ole käytössä. Kyselyyn saatiin vastaukset 18 sairaanhoitopiiristä.

Vuonna 2022 transkraniaalista sarjamagneettistimulaatio -hoitoa annettiin 12 sairaanhoitopiirissä. Kahdeksaan sairaanhoitopiiriin ei ollut hankittu rTMS-laitetta, mutta niistä kahdessa laitehankinta oli suunnitteilla. Yhdeksässä sairaanhoitopiirissä toteutetaan rTMS-hoidon lisäksi myös tDCS-hoitoa.

Lähes kaikissa yksiköissä rTMS-hoidon aloittamiseen päädytään tilanteessa, jossa potilas ei ole saanut riittävää hoitovastetta lääkehoitoon ja/tai psykoterapiaan, tai haittavaikutusten vuoksi muut hoitovaihtoehdot eivät ole sopineet.

Hoitojen tarjonta ei ole riittävää suhteessa hoitojen tarpeeseen potilasmäärän ja -ryhmien kasvusta sekä henkilökunnan ja resurssien riittämättömyydestä johtuen. Laitteen vajaakäyttöä on paikoittain johtuen henkilökunnan riittämättömyydestä sekä joskus johtuen siitä, ettei menetelmän mahdollisuuksia tunneta riittävän hyvin ja siksi ei tunnisteta hoidosta mahdollisesti hyötyviä potilaita.

Keväällä 2022 sairaanhoitopiireille lähetettyyn kyselyyn saatujen vastausten perusteella rTMS-hoito on sairaanhoitopiireissä käytössä masennuksen, neuropaattisen kivun, kaksisuuntaisen mielialahäiriön, monimuotoisen alueellisen kiputilan (CRPS), pakko-oireisen häiriön (OCD), suupolteen, traumaperäisen stressihäiriön (PTSD), yleistyneen ahdistuneisuushäiriön sekä tinnituksen ja epilepsian hoidossa sekä aivohalvauskuntoutuksessa. Menetelmän käyttöindikaatiot vaihtelivat sairaanhoitopiireittäin. (kuva 1)



Kuva 1: rTMS:n käyttö (kuinka monessa sairaanhoitopiirissä käytössä, lkm) eri indikaatioissa rutiini- ja kokeilukäytössä v.2022. n= 12 sairaanhoitopiiriä

Lähde: sairaanhoitopiireille 5/2022 lähetetty kysely

Suurin osa kyselyyn vastanneista yksiköistä ei voi tarjota rTMS-hoitoja riittävästi hoidon tarpeeseen nähden henkilökuntavajeen, potilaiden määrän kasvun, ylläpitohoidon tarpeen kasvun, teknisten ongelmien sekä laitehankinnan puuttuvan rahoituksen vuoksi.

Potilaan keskimääräinen odotusaika, rTMS-hoidon tarpeen toteamisesta sen aloittamiseen, vaihteli yksiköittäin. Lyhin odotusaika masennuksen rTMS-hoitoon oli 1 kk. Pisin jonotusaika oli yhdeksästä kuukaudesta yli 12 kuukauteen. Jonotusajat vaihtelevat myös käyttöindikaation mukaan.

3.4.2 tDCS

Sairaanhoitopiireille toukokuussa lähetetyssä kyselyssä kysyttiin, toteutetaanko ylläpitohoitoa transkraniaalisella tasavirtastimulaatio -laitteella (tDCS), jota potilaan on mahdollista käyttää kotona. Vastausten mukaan tDCS:ää toteutetaan ylläpitohoitona yhdeksässä yksikössä.

3.5 Ulkomaiset suositukset ja käytännöt

3.5.1 Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio

Pohjoismaat:

RUOTSISSA on laadittu keskivaikean tai vakavan masennuksen hoitoa varten kansallinen suositus ” Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. Stöd för styrning och ledning”, jossa terveydenhuollon tulisi mm.:

- tarjota sähköshokkihoitoa aikuisille (prioriteetti 1)
- tarjota masennuslääkkeiden käyttöä aikuisille (prioriteetti 1)
- tarjota litiumihoitoa masennuslääkkeiden lisänä aikuisille, joilla on hoidolle resistentti, vaikea masennus (prioriteetti 2).
- tarjota rTMS-hoitoa aikuisille (prioriteetti 3).
- psykodynaaminen lyhytterapia ei ole ensisijaisia hoitomuotoja (prioriteetti 7)
- valohoitoa kehoitetaan välttämään (prioriteetti ”ickegöra”)
- suosituksessa annetaan prioriteetteja myös mm. eri lääkehoidoille ja niille yhdistettynä erilaisiin psykososiaalisiin menetelmiin

Toistuva transkraniaalinen magneettistimulaatio (rTMS) on vaihtoehto masennuslääkkeiden tai ECT:n käytölle henkilöillä, joilla on keskivaikea tai vaikea masennus.

Prioriteettiluokitus on etusijajärjestys, jossa ensisijaiset tehtävät toimet ovat prioriteetiltaan 1 ja prioriteetin 10 toimet ovat vähiten kiireellisiä tai suositeltuja (niistä saatava hyöty on

hyvin vähäinen riskiin nähden tai ne eivät ole kustannustehokkaita). Masennuksen ja ahdistuneisuushäiriön hoitoon käytetään ensisijaisesti toimia, joiden prioriteetti on 1–3 ja vain poikkeustapauksissa 8–10-prioriteeteiksi luokiteltuja toimia. Suositusta on päivitetty 2021. (Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom)

Norjan terveysturvallisuuden on laatinut yleisen, hyvän aikuisten psyykkisen hoidon linjauksen (Psykisk helsevern for voksne), jossa ei mainita rTMS-menetelmää. (Helsedirektoratet v. 2015)

Tanskan terveysturvallisuuden on julkaissut kansalliset kliiniset ohjeet, jotka auttavat varmistamaan yhdenmukaiset ja ammattitaitoiset hoitopalvelut koko Tanskassa. rTMS-menetelmää sivuavia suosituksia ei löytynyt. (The Danish Health Authority, Sundhedsstyrelsen v.2023)

Eurooppalaisten rTMS-asiantuntijoiden kokoama näytönastekatsaus ja siihen perustuvat suositukset rTMS-menetelmän käytöstä on julkaistu vuonna 2014 ja päivitetty katsaus vuonna 2020. Näytönastekatsauksessa transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio on arvioitu varmasti tehokkaaksi masennuksen (HF-rTMS vasemmalle DLPFC, dorsolateral prefrontal, 8-kelaa tai H1-kelaa käyttäen) ja neuropaattisen kivun hoidossa (HF-rTMS M1 kivun vastakkaiselle puolelle). (Lefaucheur et al., 2014; Lefaucheur et al., 2020).

Vuonna 2016 julkaistussa kanadalaisessa aikuisten masennuspotilaiden hoitosuosituksessa rTMS-hoitoa suositellaan ensilinjan hoitona potilaille, joilla on takana yksi epäonnistunut masennuslääkehoito. Kanadan suosituksessa sähköhoitoa (ECT) suositellaan toisen linjan hoitomuotona, ensilinjan hoitomuotona tietyissä tapauksissa ja tasavirtastimulaatiohoitoa (tDCS) kolmannen linjan hoitomuotona. (Milev et al., 2016). Kanadassa laadittiin vuonna 2019 selvitys: ”yhteenveto ja kriittinen arviointi masennuspotilaille annettavasta sarjamagneettistimulaatiosta”, jossa päivitettiin aiemman suosituksen tutkimustietoa. Selvityksestä saadun evidenssin nähtiin tukevan vahvasti aiemmin annettua suositusta ([CADTH rTMS update 2019](#)).

Alankomaissa Zorginstituut Nederland on suositellut vuodesta 2017 alkaen, että terveysvakuutusten tulisi korvata transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio -hoito hoitoresistentin masennuksen hoidossa. Vuonna 2011 päätös oli negatiivinen, mutta vuoden 2017 päivityksessä kanta muuttui myönteiseksi siten, että terveysvakuutusten tulisi hyväksyä rTMS korvattavaksi hoitoresistentin masennuksen hoidossa. ([Zorgverzekerars Nederland 2017](#))

Isossa-Britanniassa NICE on arvioinut, että transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio on masennuksen hoidossa riittävän turvallinen ja toimiva hoitomuoto, jotta hoitoja voidaan toteuttaa paikallisessa terveydenhuoltojärjestelmässä (NHS). Menetelmään ei depression hoidossa liity vakavia haittavaikutuksia ja sen tehosta on riittävää näyttöä lyhyellä aikavälillä. Hoidosta saatavissa hyödyissä on vaihtelua ihmisten välillä. NICE pitää tärkeänä, että saadaan lisää tutkimustuloksia antotavasta ja -alueesta, potilasjoukosta sekä ylläpitohoidoista ja hoitojen pitkäaikaisvaikuttavuudesta. Suositusta ei ole päivitetty vuoden 2015 jälkeen. (NICE, 2015a).

3.5.2 Transkraniaalinen tasavirtastimulaatio

Ruotsin kansallisessa ”Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom” – suosituksessa ei tDCS-menetelmää mainita.

Isossa-Britanniassa NICE on arvioinut, että transkraniaalinen tasavirtastimulaatio masennuksen hoidossa on turvallinen hoitomuoto, jonka tehosta on jonkin verran näyttöä. Kuitenkin epävarmuutta liittyy siihen, mitä antotapaa tulisi käyttää, mikä hoitokertojen lukumäärä tulisi olla sekä mikä on vasteen kesto. Tästä syystä NICE ohjeistaa, että menetelmää tulisi käyttää ainoastaan erityistilanteissa huomioiden mm. potilaan suostumus ja mahdollinen tutkimuskäyttö. NICE pitää tärkeänä, että saadaan lisää tutkimustuloksia antotavasta ja -alueesta, potilasjoukosta sekä ylläpitohoidoista ja hoitojen pitkäaikaisvaikuttavuudesta. Suositusta ei ole päivitetty vuoden 2015 jälkeen. (NICE, 2015b).

Eurooppalaisen asiantuntijaryhmän vuonna 2017 julkaisemat näyttöön perustuvat suositukset transkraniaalisen tasavirtastimulaation käytöstä antoivat B-näytönasteen

tDCS-menetelmän (tDCS of the left DLPFC, vähintään 10 hoitokertaa, 2mA, 20-30min) masennusta lievittävä teholle niille, lääkkeitä käyttäville tai ei-käyttäville masennuspotilaille, joilla ei ollut lääkeresistenssiä. Lääkeresistenttiä masennusta sairastaville potilaille arvioitiin B-tason näytönasteella, että samasta hoitomuodosta ei ole tehoa. (Lefaucheur et al., 2017).

4 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Duodecim/Käypä hoito -toimitus päivitti toimeksiantona näytönastekatsaukset:

- Onko transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (TMS) tehokas ja turvallinen aikuisten lääkeresistentin depression hoidossa?
- Onko transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (TMS) tehokas ja turvallinen nuorten lääkeresistentin depression hoidossa?

ja laati yhden uuden näytönastekatsauksen:

- Onko transkraniaalinen tasavirtastimulaatio (tDCS) tehokas ja turvallinen aikuisten lääkeresistentin depression hoidossa?

Onko transkraniaalinen tasavirtastimulaatio tehokas ja turvallinen nuorten lääkeresistentin depression hoidossa? - katsauksen laatimista varten ei löytynyt tutkimuksia, joten siihen liittyvää näytönastekatsausta ei voitu laatia.

4.1 rTMS lääkeresistentin masennuksen hoidossa

4.1.1 Aikuisten lääkeresistentin depression hoito rTMS:llä

Sarjoittainen korkeajaksoinen transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (rTMS) vasemmalle dorsolateraaliseen prefrontaalialueelle (BA46/9) näyttää lisäävän remission saavuttaneiden (n. 10 %-yksiköllä) ja vasteen saavuttaneiden (n. 20 %-yksiköllä) määrää lumehoitoon (sham) verrattuna aikuisten lääkeresistentin depression hoidossa, kun arviointi on tehty hoitjakson päättyessä (2-6 viikon kuluttua hoidon aloituksesta). (Duodecim/Käypä hoito. Näytönastekatsaus)

Tutkimustietoa löytyy eniten suuritaajuisesta transkraniaalisesta sarjamagneettistimulaatiosta annettuna vasemmalle dorsolateraaliseen prefrontaalialueelle. rTMS-hoidon eri modalityetteja on verrattu ainakin yhdessä meta-analyysissä ja verkostometa-analyysissä. Tulokset ovat ristiriitaisia. Tutkimuksissa hoitoa on käytetty iäkkäämmille kuin Suomessa tyypillisesti käytetään.

Näytön asteeksi on arvioitu B¹. (Duodecim/Käypä hoito. Näytönastekatsaus)

Näytönastekatsauksessa todettiin, että optimaalisesta hoitoprotokollasta ei saatu tietoa. Voidaan kuitenkin todeta, että hoidon kohdealueita ja optimaalista pulssimäärää (1200-1500 p/hoitokerta) lukuun ottamatta masennuksen rTMS-tutkimuksissa käytetyt hoitoprotokollat ovat vaihdelleet. Ison kiinalaisen meta-analyysin perusteella optimaalinen pulssimäärä korkeajaksoisessa rTMS-hoidossa on 1200-1500 p/hoitokerta (Teng ym. 2017).

4.1.2 Nuorten lääkeresistentin depression hoito rTMS:llä

Saattaa olla, että sarjoittainen transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (rTMS) verrattuna lumehoittoon (sham) ei lisää vasteen saaneiden määrää eikä vähennä depressio-oireita 12-21 -vuotiaiden nuorten lääkeresistentin depression hoidossa, kun arviointi on tehty hoitajakson päättyessä, mutta luotettava näyttö puuttuu. Saattaa olla, että rTMS on turvallista ja haitat ovat vähäisiä. (Duodecim/Käypä hoito. Näytönastekatsaus)

Kontrolloimattomissa avoimissa tutkimuksissa osa potilaista on hyötynyt rTMS-hoidosta. Yhden pienen satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen (RCT), jonka harhan riski on pieni, mukaan rTMS- ja lume-hoitoryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa niiden potilaiden osuudessa, joka saivat hoidosta vasteen tai depression oireittareiden

^{1, 2} Näytön asteen luokitus / Käypä hoito -toimitus

Koodi	Näytön aste	Selitys
A	Vahva näyttö	Useita menetelmällisesti tasokkaita tutkimuksia, joiden tulokset ovat samansuuntaisia.
B	Kohtalainen näyttö	Ainakin yksi menetelmällisesti tasokas tutkimus tai useita kelpollisia tutkimuksia.
C	Heikko näyttö	Ainakin yksi kelpollinen tieteellinen tutkimus.
D	Hyvin heikko näyttö	Asiantuntijoiden tulkinta (paras arvio) tiedosta, joka ei täytä tieteelliseen tutkimukseen perustuvan näytön vaatimuksia.

pisteiden keskimääräisessä muutoksessa. Aikuisilla tehtyjen tutkimusten mukaan hoito lisää vasteen ja remission saaneiden määrää. Näiden tutkimusten perusteella tässä nuorilla tehdyssä tutkimuksessa käytetty hoitoprotokolla (hoitokelan paikka) ei ole optimaalinen.

Näytön asteeksi on arvioitu D². (Duodecim/Käypä hoito. Näytönastekatsaus)

4.1.3 Ikääntyneiden lääkeresistentin depression hoito rTMS:llä

Vähäisen tutkimustiedon takia menetelmän vaikuttavuudesta ikääntyneiden lääkeresistentin masennuksen hoitoon ei voida esittää tutkimusnäyttöä.

4.1.4 Eri rTMS-menetelmien vaikuttavuus

Eurooppalaisessa näytönastekatsauksessa vuodelta 2014 ja päivitys vuodelta 2020 (Lefaucheur ym.) tarkasteltiin transkraniaalista sarjamagneettistimulaatiota useissa eri käyttöindikaatioissa. Katsaus antoi A-luokan näytönasteen korkeataajuiselle rTMS-hoidolle annettuna vakavaan masennukseen sekä dTMS-hoidolle (= deep rTMS, syväkelalla) annettuna vasemmanpuoleiselle DLPFC-alueelle (dorsolateral prefrontal), B-luokan näytönasteen matalataajuiselle rTMS-hoidolle annettuna oikeanpuoleiselle DLPFC-alueelle vaikeassa masennuksessa ja bilateraaliseen oikeanpuoleiselle matalataajuiselle ja vasemmanpuoleiselle suuritaajuiselle hoidolle. (taulukko 1)

Taulukko 1. Transkraniaalisen sarjamagneettistimulaation vaikuttavuuden näytönaste eri toteutustavoilla masennuksen hoidossa

Depression	Definite antidepressant efficacy of HF-rTMS of the left DLPFC in major depression using a figure-of-8 coil or a H1-coil (Level A)
Depression	Definite antidepressant efficacy of deep HF-rTMS over the left DLPFC in major depression (Level A)
Depression	Probable antidepressant efficacy of LF-rTMS of the right DLPFC in major depression (Level B)
Depression	Probable antidepressant efficacy of bilateral right-sided LF-rTMS and left-sided HF-rTMS of the DLPFC in major depression (Level B)
Depression	Probable antidepressant efficacy of bilateral right-sided cTBS and left-sided iTBS of the DLPFC in major unipolar depression (Level B), while unilateral right-sided cTBS is possibly ineffective (Level C)
Depression	Possibly no differential antidepressant efficacy between: right LF-rTMS vs. left HF-rTMS, bilateral vs. unilateral rTMS of the DLPFC, and rTMS performed alone vs. combined with antidepressants (Level C)

In all other conditions, there is "no recommendation", which means the absence of sufficient data to make a recommendation, but not the evidence for an absence of effect. Recommendations that change from our previous work (Lefaucheur et al., 2014) are shown in bold.

Masennuksen hoitoon voidaan käyttää myös matalataajuisia sarjamagneettistimulaatiota oikealle dorsolateraaliseen prefrontaaliseen aivokuorelle. Edellisessä katsauksessaan Lefaucheur ym. (2014) antoivat tälle rTMS-hoitomuodolle näytönasteen B. Matalataajuisen rTMS oikealle dorsolateraaliseen prefrontaaliseen aivokuorelle –menetelmällä oli suotuista masennusoireita vähentävä vaikutus lumehoitoon verrattuna, mutta se oli tilastollisesti vähemmän vaikuttava, kuin korkeataajuisella rTMS vasemmalle dorsolateraaliseen prefrontaaliseen aivokuorelle annettu hoito. Tästä syystä näytönaste B jätettiin voimaan. (Lefaucheur et al. 2020).

Hidastaaajuisella rTMS:llä, joka voi olla parempi vaihtoehto silloin, kun masennukseen liittyy kliinisesti merkittävä ahdistuneisuushäiriö (Lefaucheur ym. 2020, Taiminen & Jääskeläinen, 2020). Masennuksen hoidossa rTMS-hoidon vaikutuksen koko on Cohenin d-lukuna 0.6-0.7. rTMS:n kliiniset vaikutukset perustuvat hoitokohdealueeseen liittyvien hermoverkkojen toiminnan muovautumiseen, hemisfäärien välisen toiminnallisen tasapainon korjaantumiseen sekä välittäjäaineiden vapautumiseen (mm. dopamiini, sisäsyntyiset opioidit, serotoniini, GABA).

4.1.5 rTMS:n turvallisuus

Transkraniaalisella sarjamagneettistimulaatiolla ei ole merkittäviä haittavaikutuksia, kun noudatetaan turvasuosituksia. Uusia/yllättäviä haittavaikutuksia ei ole raportoitu myöskään vuosia jatkuneissa ylläpitohoidoissa (esim. aivohalvauspotilailla, masennuksessa, kivussa).

Epileptinen kohtaaminen on mahdollinen, mutta erittäin harvinainen haittavaikutus. Sen riski kasvaa, kun annetaan korkeajaksoista (high-frequency) stimulaatiota suurilla intensiteeteillä ja isoilla pulssimäärillä potilaille, joiden kouristuskynnys on alentunut neurologisen sairauden tai lääkityksen vuoksi. Tyypillisiä rTMS-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ovat epämiellyttävät tuntemukset, jotka johtuvat lihaksen tai tuntohermojen aktivaatiosta sekä väsymys, huono olo ja jännitystyypinen päänsärky. Pään alueella olevat magneettisesti aktiiviset metalliset vierasesineet, sydämentahdistin sekä kaulan ja pään alueella sijaitsevat kehonsisäiset implantit ovat ehdottomia vasta-aiheita rTMS-hoidolle. Raskaus ja epilepsia voivat olla vasta-aiheita. (Jääskeläinen & Taiminen, 2020).

4.2 tDCS lääkeresistentin masennuksen hoidossa

4.2.1 Aikuisten lääkeresistentin depression hoito tDCS:llä

Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS) aikuisilla lääkeresistenttiä depressiota sairastavilla potilailla verrattuna lumehoittoon ilmeisesti lievittää kohtalaisesti depression astetta tätä suositusta varten tilatun näytönastekatsauksen, jossa oli 5 tutkimusta, mukaan. 2/5 tutkimuksessa depressiopisteet eivät kuitenkaan merkittävästi alenneet. tDCS lisäsi kliinisen vasteen saaneiden potilaiden osuutta noin 15-20 %-yksiköllä ja remission saaneiden potilaiden osuutta vajaalla 10 %-yksiköllä verrokkiryhmiin nähden kahdessa 24 potilasta sisältäneessä tutkimuksessa. Kolmessa tutkimuksessa tutkimusryhmät olivat pieniä ja seuranta-ajat noissa tutkimuksissa korkeintaan 30 päivää. 3/5 tutkimuksen voima ei ollut riittävä kliinisesti merkittävien erojen havaitsemiseen. Näytön asteeksi on arvioitu B. (Duodecim/Käypä hoito. Näytönastekatsaus)

Hyödylliset vaikutukset saattavat tulla esiin useita viikkoja hoidosta. Elektrodien sijoittelua lukuun ottamatta (anodi vasemmalle, katodi oikealla etuotsalohkon kohdalle) hoitoprotokollat ovat vaihdelleet eri tutkimuksissa (hoidon kesto 20-30 min, virran määrä 1-2 mA). (Duodecim/Käypä hoito. Näytönastekatsaus)

Näytönastekatsauksen laatimisen jälkeen julkaistiin RCT-tutkimus vakavaa masennusta sairastavien potilaiden itselleen kotioloissa antamasta tasavirtastimulaatiosta (Borrione

ym. 2024). Tutkimuksessa pyrittiin selvittämään ovatko täysin valvottomat, kotikäyttöinen, tDCS yhdistettynä digitaaliseen psykologiseen interventioon ja tDCS yhdistettynä digitaaliseen psykologiseen lumeinterventioon tehokkaita vakavan masennuksen hoidossa. Niitä verrattiin hoitoon, jossa potilas antoi itselleen lume tDCS:ää ja toteutti digitaalista psykologista lumeinterventiota. Tutkimuksen johtopäätöksenä oli, että kotikäytössä valvottomat tDCS yhdistettynä digitaaliseen psykologiseen interventioon tai digitaaliseen psykologiseen lumeinterventioon eivät olleet kontrolli-interventiota tehokkaampia vakavan masennuksen hoidossa kyseisessä tutkimuksessa.

Näytönastekatsaukseen ei sisällynyt katsaus (Fregni ym. 2021), jossa tDCS:ää on suositeltu akuutin keskivaikean ja vaikean masennuksen hoitona, jos ensimmäinen lääke ei ole tehonnut tai jos potilas on ollut lääkevastainen. Katsauksen mukaan menetelmää voidaan pitää ehdottomasti vaikuttavana (taso A) keskivaikean ja vaikean masennuksen hoidossa.

4.3 Nuorten lääkeresistentin depression hoito tDCS:llä

Vähäisen tutkimustiedon takia menetelmän vaikuttavuudesta nuorten lääkeresistentin masennuksen hoitoon ei voida esittää tutkimusnäyttöä.

4.4 Ikääntyneiden lääkeresistentin depression hoito tDCS:llä

Vähäisen tutkimustiedon takia menetelmän vaikuttavuudesta ikääntyneiden lääkeresistentin masennuksen hoitoon ei voida esittää tutkimusnäyttöä.

4.5 tDCS:n turvallisuus

Hoitoon liittyy vain vähäisiä haittavaikutuksia (Duodecim/Käypä hoito. Näytönastekatsaus). tDCS-hoito on turvallinen hoitomuoto, jonka tyypilliset haittavaikutukset ovat hyvin lieviä. Yleisin hoidon haittavaikutus on lievä paikallinen ihoärsytys tai pistely päänahan iholla sekä lievä päänsärky.

4.6 Terveysthuollon ammattilaisten kokemukset ja näkemykset rTMS- ja tDCShoidoista

- rTMS ja tDCS tulisi olla osa psykiatrian (depression hoidon) valikoimaa
- Hoidoille kova tarve
- Etenkin masennus yleistä ja paljon potilaita, jotka eivät hyödy muista hoidoista
- rTMS-hoidon tarjontaa tulisi pystyä lisäämään koko maassa
- Resurssipula tuo haasteita hoidon tarjoamiselle
- Laitteita tarvitaan merkittävä määrä lisää
- Nopeiden (3 min) thetapurskehoitojen (iTBS) lisääntyminen tulee parantamaan hoitokapasiteettia
- Ylläpito-hoidon kriteerit tiukaksi ja hoitoaika lyhyemmäksi
- Suosittava intensiivihoidoja, jolloin kokonaisuutena saadaan hoidettua enemmän potilaita
- rTMS:n teho heikkenee masennuksen keston, hoitoyritysten ja komorbiditeettien määrän kasvaessa.
- rTMS ei ole kustannusvaikuttavaa ensilinjan hoitona vaan siinä tulisi suosia lyhytterapioita ja lääkitystä
- rTMS- ja tDCS-ylläpito-hoidosta tarvitaan lisää RCT-tutkimuksia
- Suosituksessa huomioitava käyttöaiheet ja priorisointi riittävällä tarkkuudella ja tieteellinen kirjallisuus huomioiden
- Hoitoresistentissä masennuksessa korostuvat persoonallisuushäiriöt, joiden psykoterapeuttisen hoidon mahdollisuudet tulisi arvioida ennen neuromodulaatiohoitoja
- tDCS-hoito on saatava mahdollisimman pian tarjolle, huomattavasti laajemmin ja koko Suomeen
- tDCS tulisi saada perustasolle: masennushoidon aloitukset tulisi pystyä tekemään perusterveydenhuollossa, työterveyshuollossa sekä YTHS:ssa
- Hoito olisi helppo ja turvallinen toteuttaa tk:ssa ja siitä pitäisi saada arkipäivää
- Hoidon aloitus mahdollisimman varhaisessa vaiheessa on odotettavissa olevan paremman vasteen vuoksi perusteltua

- tDCS ei tehoa psykiatrian erikoissairaanhoidon potilaiden hoitoresistenttiin ja komplisoituneeseen masennukseen
- Erikoissairaanhoidon voisi toteuttaa tDCS-hoitoa muilla psykiatrisilla indikaatioilla
- tDCS-hoidon toteuttaminen on myös kustannustehokasta
- Masennuksen hoitoon tarvittavien tDCS-laitteiden määrää voidaan verrata CPAP-laitteiden olemassa olevaan määrään, joka VSSHP:n alueella on 37000
- tDCS-hoidon vaikuttavuutta tulee korostaa ja terveydenhuoltohenkilökunnan tietoisuutta hoidosta lisätä
- tDCS-hoito olisi hyvä vaihtoehto jos esim. kahdesta adekvaatista lääkekokeilusta ei tule merkittävää vastetta
- Myös ECT-hoidon saatavuutta ja tarvetta tulisi kartoittaa
(lokakuussa 2022 sh-piireille lähetetty kysely)

5 Tilastotiedot

5.1 Potilaiden lkm, toimenpidemäärät, hoitokaudet, käynnit

Hilmoon ilmoitetut toimenpiteet tehtiin kaikki julkisella sektorilla. Diagnooseilla F31-F33 rTMS:llä tai tDCS:llä hoitoa saaneiden potilaiden sekä tehtyjen toimenpiteiden määrät kasvoivat huomattavasti vuodesta 2019 vuoteen 2023 (taul. 2).

Taulukko 2: Transkraniaalinen magneettistimulaatio- ja transkraniaalinen tasavirtastimulaatio-hoitoja saaneiden yli 17-vuotiaiden potilaiden (Dg F31-33) ja tehtyjen toimenpiteiden lukumäärät vuosina 2019-2023

	Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio IFB02		Transkraniaalinen tasavirtastimulaatio IFB04	
Vuosi	Potilaiden lkm	Toimenpiteiden lkm	Potilaiden lkm	Toimenpiteiden lkm
2019	310	5751	53	670
2020	353	6266	74	730

2021	594	8970	147	923
2022	782	10637	235	1123
2023	720	11677	219	1731

Lähde: THL / Hilmo ja tietoihin on lisätty Varsinais-Suomen hv-alueen lukumäärät / rTMS:

2019: 75 pt, 1548 hoitoa (toimenpidettä), 2020: 89 pt, 1516 hoitoa, 2021: 144 pt, 1991 hoitoa, 2022: 221 pt, 2233 hoitoa, 2023: tieto puuttuu. Varsinais-Suomen hv-alueen tDCS-toimenpiteiden lukumäärät puuttuvat.

Noin 660 potilasta sai rTMS:llä hoitoa masennukseen v. 2022 sairaanhoitopiireille lähetettyyn kyselyyn saatujen vastausten perusteella (taul.3). Vastauksista ei ole erotettavissa lääkeresistenttiä masennusta sairastaneiden osuutta.

Taulukko 3. rTMS:llä masennukseen hoitoa saaneiden potilaiden lkm sairaanhoitopiireittäin v. 2022.

Sairanhoitopiiri	Potilaiden lkm
Pohjois-Savo	45
OYS Psykiatria	101
Pohjois-Karjala	30
HUS KNF	-
Etelä-Pohjanmaa KNF	40
Pirkanmaa	70
Varsinais-Suomi	63
OYS KNF	Jokunen potilas
Päijät-Häme	70
HUS Psykiatria	200
Vaasa	40
Yhteensä	659

Lähde: v. 2022 sairaanhoitopiireille lähetetty kysely.

Kyselyn mukaan vuonna 2022 rTMS:llä hoidettiin 659 masennuspotilasta ja Hilmo-tilastojen mukaan 782 potilasta. Ero johtunee puutteista kyselyyn vastaamisessa ja eroissa potilasryhmän määrittelemisessä.

rTMS-hoitoa annetaan pääasiassa yli 18-vuotiaille ja neljässä Palkon kyselyyn vastanneessa yksikössä sitä sai lisäksi muutama alle 18-vuotias.

5.2 Lääkeresistentin masennuksen esiintyvyys

Aikuisista ja nuorista 5-7 % sairastaa masennusta. Yli 65-vuotiaiden osalta masennuksen esiintyvyys on hieman tätä vähäisempää. Masennus on yleisempää naisilla kuin miehillä. Perusterveydenhuollon asiakkaista arvioidaan noin 10 prosentilla olevan masennus, mutta heistä vain osa hakee siihen hoitoa. Psykiatrian erikoissairaanhoidossa noin 50 prosentilla on masennus. (Depressio: Käypä hoito –suositus, 2022). Arviolta 20-30 % masennusjaksoista on lääkeresistentejä (Taiminen T., 2017 ja McIntyre et al, 2023). Em. osuutta käyttäen olisi niistä, joilla on masennus päädiagnoosina, lääkeresistenttiä masennusta sairastavia varovastikin arvioiden v. 2023 tilaston (taul. 4) pohjalta n. 13 400-20 100 potilasta.

Taulukko 4. Psykiatristen potilaiden, joilla on päädiagnoosina F31-F33, lukumäärä erikoissairaanhoidossa v. 2020-2023.

Päädiagnoosi	2020	2021	2022	2023
Kaksisuuntainen mielialahäiriö (F31)	11 687	12 322	11 201	10 810
Masennustila (F32)	38 335	41 091	36 441	34 859
Toistuva masennus (F33)	24 869	27 835	24 285	21 452
Yhteensä	74 891	81 248	71 927	67 121

Lähde: THL, Terveystieteiden tutkimuskeskus Hilmo (päivitetty 11.3.2024)

5.3 Terveystieteiden tutkimuskeskus rTMS- ja tDCS-hoidoista

TMS-hoidon laitekustannukset vaihtelevat laitteesta riippuen. Ei-navigoivan rTMS-laitteen hinta on noin 40-60 t€ ja navigoivan laitteen hinta noin 100 t€. Joissain laitteissa kelan uusiminen vuosittain maksaa noin 15-20 t€.

tDCS-laitteen hinta tarvikkeineen on noin 2000 € ([Sooma](#)). tDCS-hoidon aloituksesta ja seurannasta terveydenhuoltojärjestelmälle aiheutuvien kustannusten on arvioitu olevan 389 €/hoitajakso/potilas.

Hoidon kustannuksiin sisällytetään laitteen käyttökustannukset, henkilöstökustannukset, hoitopaikan tila- ja muut sivukustannukset. Nopeasti kehittyvät laitteet ja uudet hoitoprotokollat tehostavat rTMS-hoidon toteuttamista säästäten terveydenhuollon kustannuksia, kun hoitojen kesto lyhentyä ja laitteiden hinnat halpenevat.

Yhden hoitokerran kustannukset vaihtelevat hoitopaikoittain. HUS-psykiatriassa rTMS- tai tDCS-toimenpiteen sisältäneiden käyntien kustannukset vaihtelivat vuonna 2023 käynnin keston mukaan. Esim. 10-19 minuuttia kestäneen käynnin kustannus v. 2023 oli 92 € ja 30-39 min kestäneen käynnin kustannus 155 €.

Kuopion yo-sairaalassa yhden hoitokerran kustannukset olivat noin 200 €. Neljän viikon masennuksen hoitajaksole Kuopion yo-sairaalassa tulee hintaa noin 4000 €.

Jos yhden rTMS- ja tDCS-hoidon hintana käytetään HUSin ja Kysin v. 2023 hintojen keskiarvoa (178 €), olisi Hilmon mukaan tehtyjen rTMS-toimenpiteiden (v.2023 yht. 11 700 tmp) kokonaiskustannus ollut 2,08 m€ ja vastaavasti sairaalassa annettujen tDCS-toimenpiteiden (v.2022 yht.1300 tmp) kustannus ollut 0,308 m€. Laskelmaan liittyy epävarmuutta, koska Hilmo-tiedoissa ovat mukana kaikki rTMS- tai tDCS-hoitoa saaneet riippumatta diagnoosista. Potilasmäärän suuruusluokka vastaa kuitenkin aiempien sairaanhoitopiirien itse antamia tietoja.

Potilas maksaa itse kustakin yhdensuuntaisesta matkasta matkakustannukset omavastuusuuden, 25 € (v. 2024), täyttymiseen saakka. Jos vuoden aikana yhteenlasketut matkakustannukset ylittävät 300 euroa (ns. matkakatto vuonna 2024), jäävät matkakulut yhteiskunnan korvattaviksi. Matkakustannukset voivat olla potilaalle merkittävä taloudellinen menoerä, jos matka hoitopaikkaan on pitkä tai, jos käyntejä kertyy paljon.

5.4 Sosiaaliturvan kustannukset

5.4.1 Maksetut sairauspäivärahat

Vuonna 2023 masennusperusteisilla diagnooseilla (F31-33) oli 43 042 henkilöä sairauspäivärahakaudella ja 8 112 henkilöä osasairauspäivärahakaudella. Maksettujen sairauspäivärahojen kustannukset olivat vuonna 2023 yhteensä 150,2 m€ ja osasairauspäivärahojen kustannukset yhteensä 19,6 m€. Vuonna 2023 diagnooseilla F31-33 alkaneiden koko- ja osa-aikaisten sairauspäivärahakausien kesto oli keskimäärin 65 arkipäivää. (Lähde: Kelasta pyydetty tilasto)

Vuonna 2023 lääkeresistentin masennuksen perusteella oli arvioiden (30% kaikista F31-33 –diagnoosin saaneista potilaista) 13 000 henkilöä sairauspäivärahakaudella ja 2 400 henkilöä osasairauspäivärahakaudella. Lääkeresistenttiä masennusta sairastaville maksettujen sairauspäivärahojen kustannukset olivat vuonna 2023 arviolta yhteensä 45 m€ ja osasairauspäivärahojen kustannukset yhteensä 5,7 m€. Vuonna 2023 diagnooseilla F31-33 alkaneiden koko- ja osa-aikaisten sairauspäivärahakausien kesto oli keskimäärin 65 arkipäivää.

5.4.2 Työkyvyttömyyseläkkeet

Masennusdiagnooseilla F31-33 työkyvyttömyyseläkkeen (sisältäen Kelan ja työeläkkeet) saajia vuoden 2022 lopussa oli yhteensä 36 564 (v. 2020 yht. 38 811 ja v. 2021 yht. 37 786) henkilöä. Vuonna 2022 masennusdiagnoosin (F31-33) perusteella aiheutuneet työkyvyttömyyseläkemenot olivat 587 m€ (v.2023 rahanarvoon muutettuna). (Lähde: Kelasta pyydetty tilasto)

Lääkeresistentin masennuksen perusteella oli vuoden 2022 lopussa työkyvyttömyyseläkkeen (sisältäen Kelan ja työeläkkeet) saajia arvioiden yhteensä 11 000 henkilöä. Tälle ryhmälle maksettiin työkyvyttömyyseläkettä noin 176 m€ (v.2023 rahanarvoon muutettuna).

Ruotsissa on arvioitu v. 2021, että masennuksen hoitamisessa terveydenhuollon suorien kustannusten osuus terveyden- ja sosiaalihuollon kokonaiskustannuksista on vain vähäinen (12–35%). Sen sijaan epäsuorat kustannukset, kuten sairauspoissaolojen ja eläkkeiden kustannukset muodostavat isomman osuuden. Useiden tutkimusten mukaan nämä kustannukset olivat noin 65 000–160 000 kruunua (5 800–14 300 €) henkeä kohden vuodessa. (Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom).

5.5 rTMS:n kustannusvaikuttavuus

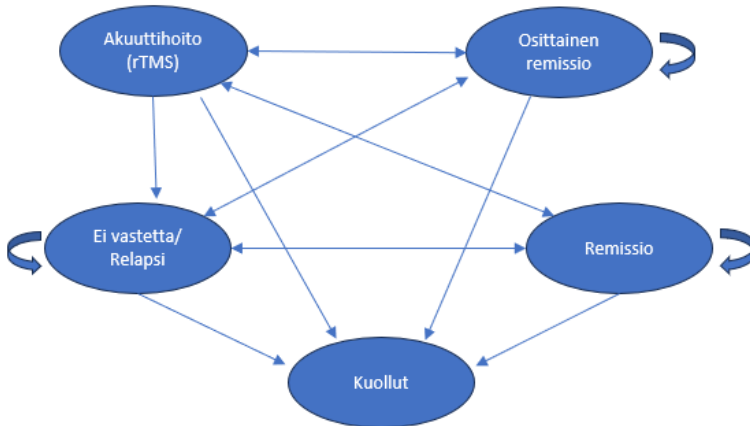
Anna-Kaisa Vartiainen teki Palkon toimeksiannosta mallinnuksen rTMS-hoidon kustannusvaikuttavuudesta lääkeresistentin masennuksen hoidossa. Jäljempänä kappaleissa 5.5.1 - 5.5.6 on esitelty mallia ja sillä saadut tulokset.

5.5.1 Taloudellinen arviointi ja päätösanalyttinen mallintaminen

Taloudellisessa arvioinnissa verrataan vähintään kahden vaihtoehdon aikaansaamia vaikutuksia ja kustannuksia. Taloudellisessa arvioinnissa kustannukset kuvaavat resurssien arvoa ja analyysieihin sisällytettävät kustannukset ovat riippuvaisia valitusta näkökulmasta. Taloudellista arviointia on mahdollista toteuttaa päätösanalyttisen mallintamisen keinoin. Mallipohjainen arviointi mahdollistaa eri lähteistä saatujen tietojen yhdistämisen. Mallintaminen mahdollistaa kustannusvaikuttavuuden arvioinnin Suomen palvelujärjestelmään kansainvälisen vaikuttavuustiedon pohjalta ja suomalaisia kustannustietoja ja palvelurakennetta hyödyntäen. Tässä arvioinnissa käytetään päätösanalyttisen mallintamisen menetelmänä Markov-mallia (tilasiirtymämalli).

5.5.2 Mallin kuvaus ja parametrit

Analyysin lähtöoletuksena työikäinen hoitoresistentti masennuspotilas (major depressive disorder, vakava masennustila), jolle annetaan rTMS-hoito (interventiomalli) lääkehoidon lisänä vs. pelkällä lääkehoidolla jatkava potilas (kontrollimalli). Mallissa lasketaan kertyneet terveyshyödyt sekä kustannukset vuoden ajalta. Vuosi on jaettu 2 kk:n sykleihin. Interventiomalli on havainnollistettu kuviossa 2.



Kuvio 2. Markov-mallin perusrakenne (alkuperäinen Zemplényi ym. 2022).

Siirtymätodennäköisyydet tilojen välillä sekä tilojen terveyshyödyt (QALY, laatupainotettu elinvuosi) ja kustannukset on saatu aikaisemmasta tutkimuskirjallisuudesta (RCT-tutkimukset, meta-analyysit, kansainväliset taloudelliset arvioinnit), julkisesti saatavilla olevista lähteistä (kuten Käypä hoito- suositus, yksikkökustannusraportti) sekä asiantuntija-arvioista. rTMS-hoito vaikuttaa siirtymätodennäköisyyksiin interventiomallissa. Mallin tilasiirtymissä sekä kustannuksissa on lisäksi huomioitu potilaiden mahdollinen sairaalaan joutuminen, ylläpitohoidon (rTMS/ei rTMS) vaikutus, rTMS-hoidon ensikertaisuus/useampi akuuttijakso. Yhden hoitajakson on oletettu tässä mallinnuksessa olevan 20 hoitokertaa. Arvioinnin näkökulmana on käytetty yhteiskunnan näkökulmaa, jolloin perusmallissa huomioidaan sekä terveydenhuollon suorat kustannukset (rTMS-hoidon yksikkökustannus 67 €/hoitokerta, sairaalaan joutuminen, lääkehoidon vaihtamisen kustannus), että tuottavuuskustannukset (epäsuorat kustannukset, kuten sairauspoissaolot, työkyvyttömyyseläkkeet). Tuottavuuskustannukset on estimoitu kirjallisuuden avulla saatujen arvioiden mukaan depressiopotilaiden palvelujenkäytöstä ja kustannuksista sekä työllisyydestä ja työkyvystä. Yksikkökustannusten arvioinnissa on oletettu, että hoito toteutuu terveydenhuollon yksikössä, jossa laitteiston käyttövolyyymi on suurempaa. Yksikkökustannukseen sisältyy henkilöstökulut, tarvikkeet, laitteen poisto sekä hallinnon ja tilakustannusten vyörytys. Koko hoitajaksole jyvittyy lisäksi pään MRI-kuvaus. Mallissa ei huomioitu ECT-hoitoa, sillä sen käyttö Suomessa on hyvin rajallista. ECT-hoitoa käytetään hyvin vaikeiden tapausten hoidossa ja tässä 1-vuoden mallinnuksessa

potilaiden oletettiin saavan rTMS-hoitoa ensimmäistä kertaa mallin alkaessa, jolloin se ei usein ole suora vaihtoehto ECT-hoidolle. Tulos ilmoitetaan inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteenä (ICER) ja tulosten epävarmuutta arvioidaan yksisuuntaisella (yksittäisen parametrin epävarmuus) sekä probabilistisella (koko mallin epävarmuus) herkkyysanalyysillä. Lisäksi tuloksia havainnollistetaan tekemällä kolme erilaista skenaarioanalyysiä muuttamalla analyysin kannalta tärkeitä oletuksia (näkökulma, aikahorisontti ja rTMS- hoidon yksikkökustannuksen muutos).

5.5.3 Tulokset

Perusanalyysin ICER on 5 614 €/QALY (taulukko 5.). Suomessa ICER- luvulle ei ole määritetty summaa, jonka yhteiskunta olisi valmis maksamaan potilaan hoidosta yhtä laatupainotettua elinvuotta kohden (maksuhalukkuus). Kansainvälisesti käytettyyn raja-arvoon peilattaessa n. 23 000 €/QALY, tulosta voidaan pitää matalana ja näin ollen rTMS-hoitoa mahdollisesti kustannusvaikuttavana hoitona pelkkään lääkehoitoon verrattuna työikäisellä hoitoresistentillä masennuspotilaalla yhteiskunnan näkökulmasta tarkasteltuna vuoden aikana.

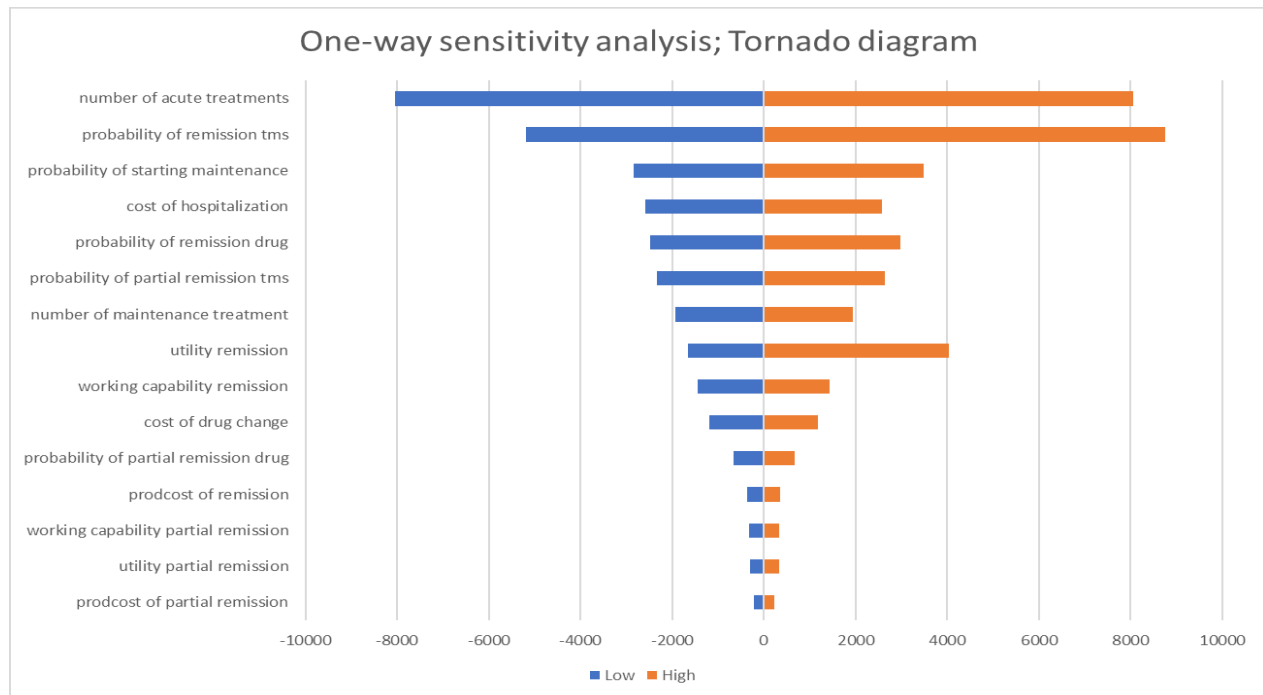
Taulukko 5. Perusanalyysin tulokset

	<i>Kustannukset (€)</i>	<i>Vaikuttavuus (Qaly)</i>	<i>ICER</i>
<i>Kontrolli</i>	14 798	0,56	
<i>Interventio</i>	15 030	0,61	5 614€ / Qaly

5.5.4 Herkkyysanalyysit

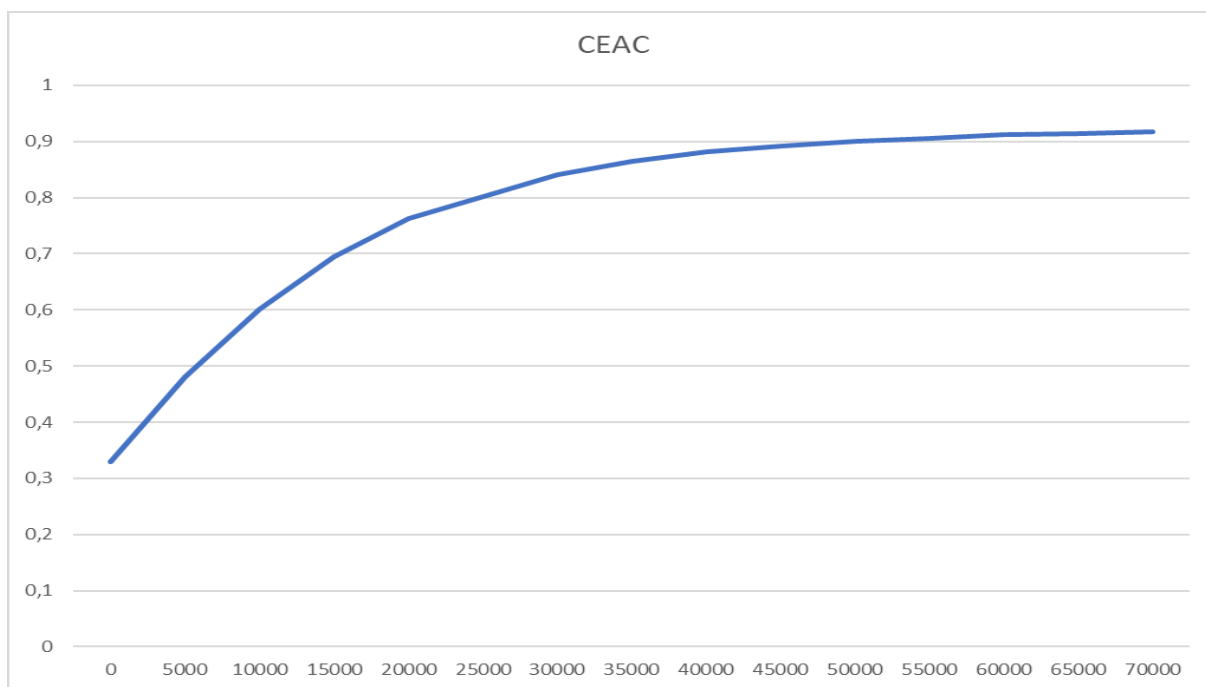
Yksisuuntainen herkkyysanalyysi osoitti (kuvio 3), että rTMS-hoidon annetut hoitokerrat (ts. yksikköhinta) aiheuttavat eniten vaihtelua tulokseen, eli yksikkökustannus-estimaattiin

sisältyy eniten epävarmuutta. Epävarmuudella tarkoitetaan tilannetta, jolloin mallin parametreista hoitokertojen määrää yhden hoitajakson aikana tai hoidon yksikköhintaa muutetaan, analyysin tuloksen (ICER-luvun) vaihtelu on suurinta.



Kuvio 3. Yksisuuntaisen herkkyyssanalyysin tulokset; Tornado-diagrammi

Probabilistisen herkkyyssanalyysin mukaan maksuhalukkuuden ollessa esim. 23 000 €/QALY, on rTMS-hoidolla lähes 80 % todennäköisyys olla kustannusvaikuttava (kuvio 4). Herkkyyssanalyysissä mallin parametrien annetaan vaihdella ennalta määriteltujen jakaumien mukaan yhtäaikaaisesti ja analyysi simuloidaan 1000 kertaa. Lähes 80 % näistä tuloksista tuottaa ICER-luvun, joka on alle 23 000 €/QALY. Perusmallin tulokset ovat herkkyyssanalyysin perusteella siis melko pysyviä kaikkien mallin parametrien vaihdellessa yhtäaikaaisesti.



Kuvio 4. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäkäyrä

5.5.5 Skenaarioanalyysit

Skenaarioanalyysijä tehtiin havainnollistamaan tulosten muuttumista, jos analyysin kannalta olennaisia oletuksia muutetaan (kustannusnäkökulman muutos, yksikköhinnan muutos, aikahorisontin muutos). Ensimmäisessä skenaariossa tuloksia tarkasteltiin ottamalla huomioon ainoastaan suorat terveydenhuollon kustannukset, jolloin ICER on 24 835 €/ QALY. Yksisuuntaisen herkkyyssanalyysin tuloksen perusteella testattiin lisäksi tilannetta (skenaario 2), jossa rTMS- hoidon yksikkökustannus on noin 30 % prosenttia korkeampi (100 €) ja tulokseksi saatiin ICER n. 29 000 €/ QALY (yhteiskunnan näkökulma). Kolmantena skenaarioanalyysinä suoritettiin analyysi kolmen vuoden aikahorisontille, jolloin rTMS-hoito lääkehoidon lisänä dominoi, eli on sekä halvempi, että vaikuttavampi kuin pelkästään lääkehoito.

5.5.6 Johtopäätökset

Pääanalyysin tulos osoitti, että rTMS-hoito on mahdollisesti kustannusvaikuttava lääkehoidon lisänä verrattuna pelkkään lääkehoitoon työikäisillä hoitoresistenteilla masennuspotilailla (vaikea/keskivaikea) vuoden aikana yhteiskunnan näkökulmasta tarkasteluna, kun hoidon yksikkökustannus on <100 €. Mielenterveysongelmien ollessa yleinen syy sairauspoissaoloille ja työkyvyttömyyseläkkeille, on epäsuorien kustannusten huomioiminen erityisen tärkeää taloudellisessa arvioinnissa, kun se koskettaa masennuksen hoidossa käytettäviä menetelmiä. Analyysin tulokset ovat samansuuntaisia kansainvälisen kirjallisuuden kanssa ja menetelmän on osoitettu olevan kustannusvaikuttava (esim. Zemplényi ym. 2022, Ngyuen & Gordon 2015, Voigt ym. 2020). Tuloksiin tulee kuitenkin suhtautua varauksella; hoidon yksikkökustannuksen suuruus on merkittävä tekijä tuloksen kannalta. Jotta yksikkökustannuksen pitäminen maltillisena on mahdollista, edellyttää se kohtalaisen suurta käyttövolyymia. Hoitomenetelmän ja laitteiden jatkuva kehittyminen voi jatkossa vaikuttaa yksikköhintaan suotuisasti, sillä laitteiden kehittyminen muun muassa tehostaa hoidon antamista ja hoitoajat lyhenevät. Lisäksi voidaan todeta, että ajallisen tarkastelujakson pidentyessä kolmeen vuoteen, rTMS-hoito voi muuttua kustannuksia säästäväksi yhteiskunnan näkökulmasta arvioituna. Tulos johtuu sairauspoissaolojen sekä työkyvyttömyyseläkkeiden vähentymisestä hoidolla saavutetun parantuneen työkyvyn kautta. Kuitenkin pidemmän aikavälin tarkastelussa täytyy huomioida pitkän aikavälin vaikuttavuustiedon puutteet sekä mallin rajallisuus tarkasteltujen hoitomuotojen suhteen.

5.5.7 Kustannusvaikuttavuus päivitetyillä yksikkökustannustiedoilla

Kustannusvaikuttavuusmallinnuksen mukaan rTMS-hoito on mahdollisesti kustannusvaikuttava, kun yksikkökustannus on alle 100 €. Koska alkuperäisessä mallinnuksessa käytetty yksikkökustannus on huomattavasti pienempi kuin kahdesta hoitoa antavasta yksiköstä saatu yksikkökustannus, teetettiin laskelma laatupainotettujen elinvuosien kustannuksesta myös korkeammilla yksikköhinnoilla.

Kahdelta hyvinvointialueelta saatiin rTMS-menetelmän antamisen yksikkökustannus, mikä oli HUSissa 155 €, kun käynnin kesto oli noin 30 min ja KYSissä käynnin pituudesta

riippumatta 200 €. Kun tehdään kustannusvaikuttavuusmallinnuksessa esitettyä vastaava laskelma HUSin ja KYSin sekä näiden keskiarvohinnalla, kun yksi hoitojakso sisältää 20 hoitokertaa saadaan laatupainotettujen elinvuosien, Qalyien, hinnoiksi:

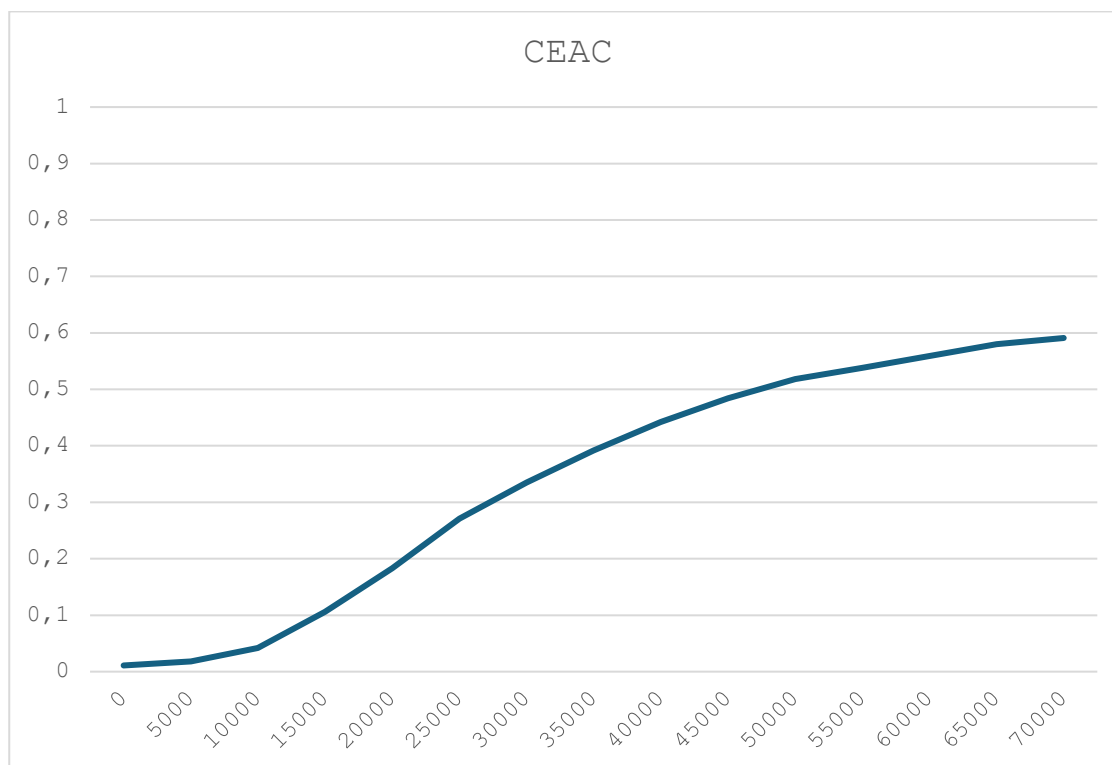
178 € keskihinnalla ICER = 85 133 €/QALY

155€ HUS ICER = 68 656 €/QALY

200€ KYS ICER = 100 894 €/QALY

3-vuoden perusanalyysi keskihinnalla (178€) tuottaa inkrementaaliselle kustannusvaikuttavuussuhteelle arvon ICER= n. 51 000€/QALY. ICER madaltuu kolmen vuoden aikana, mutta ICERin pitäisi olla alle 23 000€ (kansainvälisesti käytetty raja-arvo), jotta voitaisiin sanoa, että on hoito kustannusvaikuttavaa. Pitkän aikavälin vaikutuksista ei voida sanoa paljoakaan, kun yksikköhinta on 178 € ja antokertoja on 20. Hoito on kustannusvaikuttavuuden näkökulmasta hyvin kriittisesti herkkä yksikkökustannuksen ja hoitokertojen määrän vaihteluille. Yhteenvetona voidaan todeta, että korkealla keskihinnalla ja 20 kerran hoitojaksoilla hoito ei näytä kovin kustannusvaikuttavalta.

Hyväksyttävyysskäyrän mukaan lähes 25 % tuloksista tuottaa ICER-luvun, joka on alle 23 000 €/QALY ja lähes 60 % näistä tuloksista tuottaa ICER-luvun, joka on alle 70 000 €/QALY (kuvio 5).



Kuvio 5. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrä

5.6 tDCS:n ja kustannusvaikuttavuus

tDCS:n kustannusvaikuttavuudesta ei kirjallisuudesta löytynyt tietoa.

6 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

6.1 Järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Transkraniaalisen magneetti- ja tasavirtastimulaation tarjoamista on jouduttu rajaamaan eri hyvinvointialueilla johtuen mm. hoitoa saavien potilaiden määrän kasvusta, koulutetun henkilökunnan riittämättömyydestä sekä uusien potilasryhmien lisääntymisen johdosta. Jonotusajat hoitoihin ovat pitkiä ja niissä on paljon vaihtelua eri hyvinvointialueiden välillä. Pisimmillään potilas voi joutua odottamaan hoitoon pääsyä yli 12 kuukauden ajan.

Hyvinvointialueilla koetaan ylläpitohoidon kuormittavan yksiköitä ja pidentävän hoitojonoa itse hoitosarjaan. (kysely)

Kotona annettu tDCS-hoito on koettu positiivisena ja hyvänä vaihtoehtona haja-asutusalueella, kun välimatkat hoitopaikkaan ovat pitkiä. Kaikki potilaat eivät kuitenkaan halua siirtyä rTMS-ylläpitohoidosta tDCS-ylläpitohoitoon, koska pelkäävät voinnin huononemista. Ylläpitohoidon tarve on pitkä (1-2 vuotta) ja tarvetta uusille tDCS-laitteille on. (kysely)

Osaan sairaanhoitopiireistä ei ole hankittu rTMS-laitetta ollenkaan. Laitteen hankkimattomuuden taustalla on henkilökunnan riittämättömyys, potilaiden lähettäminen toiseen yksikköön saamaan hoitoa, riittämätön näyttö hoidon vaikuttavuudesta/hyödyllisyydestä sekä laitehankintaan tarvittavan rahoituksen puuttuminen. (kysely)

Siun sotesta kuvattiin rTMS- ja tDCS –hoitojen tilannetta näin: ”Pohjois-Karjalassa (eli v. 2018 lähtien Siun soten alueella) on yksi Suomen korkeimmista psykiatrian sairastavuuksista. Psykoosien ja masennuksen osalta olemme synkimpiä alueita. Tällä hetkellä Siun sotessa olisi tarve kolmelle rTMS-laitteelle. Laitteita on käytössä yksi. Kilpailutus toisen laitteen osalta on meneillään, mutta on epävarmaa, saadaanko se. Kokemuksemme navigoivasta laitteesta on positiivinen ja hoitotulokset ovat olleet hyviä. Ylläpitohoitoon ja jonotusajan hoitoon tarjoamme potilaille tDCS-vaihtoehtoa kuuden viikon kotihoitona. Osa potilaista saa siitä hyödyn jo jonotusvaiheessa. Kaikki eivät halua siirtyä rTMS-ylläpitohoidosta tDCS-ylläpitohoitoon, koska pelkäävät voinnin huononemista. Meillä on 13 tDCS-laitetta, mutta niitä tarvittaisiin n. 3-4 kertaa enemmän, koska ylläpitohoidon tarve näillä hoitoresistenteillä potilailla on ollut pitkä, n. 1-2 vuotta. Kokemuksemme tDCS-hoidosta on ollut lähestulkoon pelkästään positiivinen. Kotihoito on hyvä ratkaisu haja-asutusalueella, jossa matkat hoitopaikkaan (rTMS-hoitoonkin) on pitkät. tDCS-hoidon osalta tarvittaisiin näytönasteen päivitys. Eurooppalaisittain näytönaste on A, mutta Suomen masennuksen Käypä hoitosuosituksessa vielä B”

6.2 Eettiset näkökohdat rTMS:n ja tDCS:n käyttämisessä lääkeresistentin masennuksen hoitoon

Eettisiä kysymyksiä työstettiin jaostossa etiikan asiantuntija Susanne Uusitalon johdolla. Analyysi tehtiin ns. perustasoisena arviona, jolloin Eunet-HTA-mallissa kuvattujen ns. korttien keskeiset arvokysymykset tunnistettiin jaoston jäsenille suunnatuissa ennakkokyselyissä, jaoston keskusteluissa ja kirjallisuuteen tutustumalla. Suositusvalmistelussa keskityttiin näin valikoituneisiin, keskeisiin eettisiin näkökulmiin.

6.2.1 Eettiset näkökohdat rTMS lääkeresistentin masennuksen hoitoon

Hyötyjen ja haittojen suhde

Lääkeresistentti masennus vaikuttaa monella eri tapaa potilaan elämänlaatuun ja toimintakykyyn. Sen vuoksi myös hoidon vaikutuksia on hyvä tarkastella monipuolisesti niin lyhyellä kuin pitkälläkin aikavälillä ja verrata sitä muiden käytössä olevien hoitomuotojen hyötyihin ja haittoihin. rTMS on additiivinen hoito ja näin sen tuoma yhteisvaikutus jonkin muun menetelmän kanssa voi tehostaa masennuksen hoitoa.

Keskeinen haaste potilaan kannalta liittyy hoidon edellyttämiin mahdollisiin aika- ja matkaresursseihin ja hoitoon pääsyyn, jonka toteutumisessa voi olla isojaakin alueellisia eroja. Hyötyinä menetelmän kohdalla ovat sen lievät haittavaikutukset ja se, että se voi antaa vasteen, kun muut hoitomuodot eivät ole vastetta saaneet aikaiseksi. Se voi myös lievittää häpeää ja stigmaa, joka liittyy masennukseen ja sen hoitoon.

Masennuksen luonteesta johtuen, potilaan jaksamisessa ja toimintakyvyssä voi olla suuria haasteita, mutta rTMS hoitoon liittyvien sosiaalisten kontaktien jatkuvuus voi tukea hoitoon sitoutumista.

Autonomia eli itsemääräämisoikeus

Varsinkin sellaisissa lääkeresistentin masennuksen tapauksissa, joissa menetelmästä saadaan vastetta, kun masennus on heikentänyt yksilön kykyä tehdä ja toteuttaa itselleen

merkityksellisiä päätöksiä omasta elämästään, menetelmän käyttö voi tukea potilaan autonomiaa. Hoitomahdollisuuksien lisääntyminen voi lisätä toiveikkuutta.

Ihmisen kunnioittaminen

Jaosto ei katsonut näiden kysymysten tuovan lisäarvoa keskitason eettiseen analyysiin.

Oikeudenmukaisuus ja yhdenvertaisuus

Terveystieteiden palveluvalikoiman tulee mahdollistaa väestötasolla paras mahdollinen terveyshyöty huomioiden yhteiskunnan käytettävissä olevat voimavarat. rTMS edellyttää terveydenhuoltoyksiköltä paljon resursseja ja kaikilla alueilla ei ole riittävästi resursseja vastaamaan hoidon tarpeeseen. Tämä tarkoittaa, ettei alueellinen yhdenvertaisuus toteudu. Oikeudenmukaisen resurssien jaon kohdalla on myös tärkeää huomioida terveydenhuolto kokonaisuutena ja masennuksen hoidon kaikki vaiheet perusterveydenhuollosta erikoissairaanhoidon.

Menetelmä edellyttää myös resursseja potilailta ja ihmisten erilaiset tilanteet luovat lisähaasteen yhdenvertaisuuden toteutumiselle. Samankaltaisia eettisiä kysymyksiä hoitoon sitoutumisesta on esimerkiksi huumeriippuvuuden tai syövän hoidossa. Hoidot sitovat paikkaan ja edellyttävät omaehtoisuutta sairaalakäyntien toteutumisessa ja näin myös ajankäyttöä matkoihin.

Tekijöitä, jotka estävät ryhmää tai henkilöä pääsemästä hoidon piiriin tunnistettiin useita. Suurin osa näistä liittyy resursseihin ja toteuttamiseen liittyviin haasteisiin. Yksityissektorin hyödyntäminen voi tuoda palvelunjärjestäjälle lisäresursseja, mutta samalla se voi heikentää potilaiden alueellista yhdenvertaisuutta.

Psykiatrinen hoito suunnitellaan yksilöllisen tarpeen mukaan tapauskohtaiseen harkintaan perustuen. Yksityisellä sektorilla aloitetut hoidot eivät välttämättä noudata samoja perusteita kuin julkisella puolella. Jos potilas on aloittanut hoidon yksityisellä eikä hänellä

välttämättä ole varaa jatkaa hoitoja yksityisellä, siirtyminen julkiselle voi aiheuttaa katkoksen hoidon jatkumiselle hoitosuunnitelman mukaisesti.

Lainsäädäntö

Jaosto ei kokenut näiden kysymysten tuovan lisäarvoa keskitason eettiseen analyysiin.

Eettiset tekijät itse menetelmän arvioon liittyen

Lääkeresistentistä masennuksesta kärsiville potilaille menetelmä on tärkeä lisä hoitovalikoimaan. Jaosto näkee merkityksellisenä, miten masennuksen hoitoon ohjatut resurssit jakautuvat palvelujärjestelmässä (perusterveydenhuollosta erikoissairaanhoidon). Valmisteltava suositus voi vaikuttaa koko masennushoidon ketjun priorisointiin.

6.2.2 Eettiset näkökohdat tDCS lääkeresistentin masennuksen hoitoon

Hyötyjen ja haittojen suhde

Lääkeresistentti masennus vaikuttaa monella eri tapaa potilaan elämänlaatuun ja toimintakykyyn. Sen vuoksi myös hoidon vaikutuksia on hyvä tarkastella monipuolisesti niin lyhyellä kuin pitkälläkin aikavälillä ja verrata sitä muiden käytettävissä olevien hoitomuotojen hyötyihin ja haittoihin. tDCS on additiivinen hoito ja näin eri menetelmien tuoma yhteisvaikutus voi tehostaa masennuksen hoitoa. Toisin kuin rTMS, tDCS ei kuormita potilasta matkoilla suurissa määrin ja hoidon toteutumista voidaan myös tarkkailla etänä, mutta sen käyttö edellyttää potilaalta omaa toimintakykyä.

Hyötyinä menetelmän kohdalla ovat sen lievät haittavaikutukset ja se, että se voi antaa vasteen, kun muut hoitomuodot eivät ole vastetta saaneet aikaiseksi. Se voi myös lievittää häpeää ja stigmaa, joka liittyy masennukseen ja sen hoitoon.

Autonomia eli itsemääräämisoikeus

Hoitomahdollisuuksien lisääntyminen voi lisätä toiveikkuutta ja myös mahdollisuuksia vaikuttaa omaan hoitoonsa. tDCS antaa potilaalle itselleen mahdollisuuden valita milloin ja missä hoito tapahtuu. Se ei esimerkiksi edellytä potilasta pysymään tiettyjen terveydenhuoltopalveluntarjoajien lähellä. Menetelmän käyttö edellyttää potilaalta jossain määrin toimintakykyä, koska potilas itse säännöstelee hoidon. Tämä voi luoda painetta ja lisätä turhautumista ja tyytymättömyyttä, jos arjessa suoriutumisessa on haasteita masennuksen vuoksi.

Ihmisen kunnioittaminen

Jaosto ei katsonut näiden kysymysten tuovan lisäarvoa keskitason eettiseen analyysiin.

Oikeudenmukaisuus ja yhdenvertaisuus

Terveydenhuollon palveluvalikoiman tulee mahdollistaa väestötasolla paras mahdollinen terveyshyöty huomioiden yhteiskunnan käytettävissä olevat voimavarat. tDCS edellyttää terveydenhuoltoyksiköltä jonkin verran resursseja ainakin käyttöönottoon ja henkilökunnan ja potilaiden koulutukseen, vaikka menetelmän käyttö voi vähentää sairaalakäyntejä ja siihen tarvittavia resursseja.

Tekijät, jotka estävät ryhmää tai henkilöä pääsemästä hoidon piiriin tunnistettiin liittyvän resursseihin ja toteuttamiseen liittyviin haasteisiin. Menetelmä edellyttää potilailta toimintakykyä ja omatoimisuutta, jotka voivat masennuksen vuoksi olla heikentyneet.

Lainsäädäntö

Jaosto ei kokenut näiden kysymysten tuovan lisäarvoa keskitason eettiseen analyysiin.

Eettiset tekijät itse menetelmän arvioon liittyen

Lääkeresistentistä masennuksesta kärsiville potilaille menetelmä on tärkeä lisä hoitovalikoimaan. Jaosto näkee merkityksellisenä, miten masennuksen hoitoon ohjatut resurssit jakautuvat palvelujärjestelmässä (perusterveydenhuollosta erikoissairaanhoidon). Valmistettava suositus voi vaikuttaa koko masennushoidon ketjun priorisointiin.

7 Kansalaisnäkökulma ja potilaskokemus

rTMS-hoidon vaikutusta potilaiden hyvinvointiin ja nukkumiseen, niin hyödyllisiä vaikutuksia kuin haittavaikutuksia, oli arvioitu opinnäytetyönä toteutetussa kyselytutkimuksessa. Tutkimus antoi viitteitä siitä, että rTMS-hoito on turvallinen ja hyvin siedetty hoitomuoto. Se aiheuttaa vain lieviä haittavaikutuksia. Hoidolla näyttäisi olevan suotuista vaikutus potilaiden mielialaan, muttei potilaiden unirytmien, unenlaatuun tai kipuihin. (Väisänen 2016)

8 Hoitohenkilökunnan näkemykset

Sairaanhoitopiireille v. 2022 lähetettyyn kyselyyn saaduissa vastauksissa tuotiin esiin potilasnäkökulmaa rTMS-hoitoihin henkilöstön kertomana:

- Vähän haittavaikutuksia, hyvin siedettyä.
- Osa potilaista kokee kivuliaana, voi johtaa hoidon keskeytymiseen.
- Osalle potilaista hyöty erittäin hyvä, osa hyötyy jnk verran, osa ei hyödy ollenkaan
- Hyödyt suurempia kuin haitat
- Pääosin potilaat erittäin tyytyväisiä, myös hoitojen ollessa toimimattomia
- Intensiivijaksolla usein hyvä hyöty, hiipuu nopeasti
- Intensiivijaksot saatetaan kokea raskaiksi erityisesti, jos pitkä matka hoitopaikkaan
- Osa kokee hoitojen myötä tulleen struktuurin ja aktivoitumisen hyödyllisenä myös hoidollisesti
- Pitkiä hoitonoja harmitellaan ja koetaan kohtuuttomina
- Motivaatio hoitoihin kuitenkin hyvä
- Harvoin valitetaan johtoon pitkistä hoitonoista

- Priorisointi on koettu epäoikeudenmukaisena (hoidon saantia rajattu, eri indikaatiot ensin)

Yhdessä vastauksessa tuotiin esille, että pitkän jonotusajan vuoksi on jouduttu tekemään kaksi erillistä hoitojonoa. Ensimmäisenä prioriteettina ovat alle 30-vuotiaat, joilla on hoitoresistentti masennus, joka on kestänyt alle kaksi vuotta ja, joiden oletetaan hyötyvän hoidosta niin, että paluu opiskelemaan tai työelämään mahdollistuu. Alle 30-vuotiaiden hoitojono on noin kuusi kuukautta ja yli 30-vuotiaat joutuvat odottamaan hoitoonpääsyä yli vuoden ajan.

Osa vastaajista oli kommentoinut tDCS-hoitoja tarkemmin myös lisätietokenttään: HUS:ssa koettiin, että tDCS-hoito ei oikein sovellu lääkeresistentin masennuksen hoitoon, kun taas Siun sotien alueella tDCS-hoito koettiin positiivisena ja hyvänä vaihtoehtona haja-asutusalueella, kun välimatkat hoitopaikkaan ovat pitkiä. Siun sotessa haasteena nähtiin kuitenkin se, että kaikki potilaat eivät halua siirtyä rTMS-ylläpito-hoidosta tDCS-ylläpitohoitoon, koska pelkäävät voimien huononemista tai eivät halua sitoutua pitkään ylläpitohoitoon (1-2 vuotta).

9 Valmistelun vaiheet

Loppuvuodesta 2021 Palko sai Valviralta aihe-ehdotuksen transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio –menetelmän (rTMS) käytöstä masennuksen hoidossa sekä harkinnan mukaan muissa käyttöindikaatioissa.

15.12.2021 Palkon kokouksessa todettiin, että ennen päätöstä suositusvalmistelun aloittamisesta, halutaan kerätä tietoa menetelmän nykykäytänteistä ja käytön alueellisista eroista.

27.4.-23.5.2022 Palkon sihteeristö keräsi Miepä-jaoston avustuksella Webropol-kyselylomakkeella sairaanhoitopiireistä tietoja rTMS-laitteiden ja potilaiden lukumääristä,

käyttöindikaatioista, hoidon aloittamisen perusteista, käytön tarpeesta ja vajaakäytöstä sekä syitä siihen, miksi laite ei osassa sairaanhoitopiirejä ole käytössä. Lisäksi kyselyssä kysyttiin, toteutetaanko ylläpitohoitoa myös tDCS-laitteella.

15.06.2022 Palkon kokouksessa esiteltiin kyselyn tulokset. Kokouksessaan Palko päätti, että aloitetaan Miepä-jaoston toimesta suositusvalmistelu transkraniaalisesta sarjamagneettistimulaatiosta (rTMS) masennuksen ja kroonisen kivun hoidossa sekä aivojen tasavirtastimulaatiosta (tDCS) masennuksen hoidossa.

24.8.2022 jaoston kokouksessa keskusteltiin suositusvalmistelun aloittamisesta ja työsuunnitelmasta. Päätettiin tilata kustannus-vaikuttavuus –mallinnus Itä-Suomen yliopistosta. Mallinnus valmistui marraskuussa 2023.

15.12.2022 Palkon kokouksessa päätettiin rajata krooninen kipu neuropaattiseen kipuun ja hyväksyttiin suosituksen alustava työsuunnitelma.

2.2.2023 Palko päätti erottaa neuropaattisen kivun suosituksen lääkeresistentin masennuksen suosituksesta omakseen.

2.5.2023 Tehtiin toimeksianto näytönastekatsausten päivittämisestä / uusien laatimisesta Duodecimin kanssa

xx Otakantaa kommentoiminen

xx Palko hyväksyi suosituksen

10 Suosituksen valmisteluun ja hyväksymiseen osallistuneet

Jaoston kokoonpano valmistelun aikana:

Mielenterveys, päihteet ja kipu -jaosto

Puheenjohtaja: Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto

Jäsenet:

- Kaisa M. Hartikainen, neurologian erikoislääkäri, dosentti, käyttämisneurologian tutkimusryhmän johtaja, Pirkanmaan hyvinvointialue, Tampereen yliopisto
- Sanna Hautala, professori, Lapin yliopisto, 1.2.2024 saakka
- Jarmo Hietala, LT, Psykiatrian professori, Turun Yliopisto
- Kirsi Honkalampi, kliinisen psykologian professori, Itä-Suomen yliopisto
- Satu Jääskeläinen, Kuvantamisen tulosryhmän palvelujohtaja, Kliinisen neurofysiologian palvelualuejohtaja, ylilääkäri, professori, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Miia Kaartinen, LT, aluehallintoylilääkäri, Länsi- ja Sisä-Suomen aluehallintovirasto (30.6.23 saakka)
- Mari Kantanen, psykologian maisteri (PsM), neuropsykologian erikoispsykologi (PsL), HUS
- Tuula Kieseppä, erityisasiantuntija, sosiaali- ja terveysministeriö
- Ismo Linnosmaa, professori, Itä-Suomen yliopisto, 31.12.2023 saakka
- Minna-Liisa Luoma, johtava asiantuntija, THL
- Mervi Rantsi, FT, Itä-Suomen yliopisto
- Terhi Saaranen, hoitotieteen ja terveystiedon professori, TtT, KM, sh, th, Itä-Suomen Yliopisto
- Juha Veijola, psykiatrian professori, Oulun yliopisto, ylilääkäri Pohjois-Pohjanmaan hyvinvointialue
- Helena Vormaa, lääkintöneuvos, sosiaali- ja terveysministeriö

Suosituksen lopulliseen hyväksymiseen Palkon kokouksessa osallistuneet:

xx – lisätään, kun suositus on hyväksytty

LUONNOS

Lähteet:

Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS) depression akuuttihoiossa. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (viitattu 20.10.2022). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S ym. 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

Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE ym. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391:1683-1692

Borrione L, Cavendish BA, Aparicio LVM, Luethi MS, Goerigk S, Ramos MRF, Moran NKS, Carneiro AM, Valiengo L, Moura DO, de Souza JP, Batista MP, da Silva VA, Klein I, Suen P, Gallucci-Neto J, Padberg F, Razza LB, Vanderhasselt M-A, Lotufo PA, Bensenor IM, Fregni F, Brunoni AR <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38170541/>

Burcusa S, Iacono W. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev.* 2007 Dec; 27(8):959-85. doi: 10.1016/j.cpr.2007.02.005. Epub 2007 Mar 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17448579/>

CADTH: rapid response report: summary with critical appraisal. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Patients with Depression: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines – An Update. ([CADTH rTMS update 2019](#))

Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN.

Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers. 2017 Feb 16;3:17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2. PMID: 28205574; PMCID: PMC5371025.

Danish Health Authority, Sundhedsstyrelsen: <https://www.sst.dk/en/english>

Depressio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (viitattu 19.10.2022). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, Carvalho S, Leite J, Simis M, Brunelin J, Nakamu-ra-Palacios EM, Marangolo P, Venkatasubramanian G, San-Juan D, Caumo W, Bikson M, Brunoni AR; Neuromodulation Center Working Group. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. Int J Neuropsychopharmacol. 2021 Apr 21;24(4):256-313. doi: 10.1093/ijnp/pyaa051. PMID: 32710772; PMCID: PMC8059493.

Haanpää, M. Neuropaattisen kivun näyttöön perustuva hoito. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 2004;120(2):213-220

Haanpää, M. Neuropaattisen kivun hoito-opas. www.terveyskirjasto.fi Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim 18.6.2007.

Hagelberg N, Harno H, Saijonkari M ym. HALO-katsaus. Transkraniaalinen magneettistimulaatio neuropaattisen kivun hoidossa. Suom Lääkäril 2017;72:214.

Heiskanen, T. Pitkäaikainen kipu. www.terveyskirjasto.fi. Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim 06.09.2022.

Helsedirektoratet. <https://www.helsedirektoratet.no/tema/psykisk-helse>

Jääskeläinen, S. & Taiminen, T. Sarjamagneettistimulaatio kivun ja neurologisten sairauksien hoidossa. *Suom Lääkäril* 2020; 75:2845-2850a.

Kalso, E. Miksi kipu pitkittyy ja voiko sitä ehkäistä? *Suom Lääkäril* 2018;18:1119-1126.

Kipu. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Anestesiologiyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (viitattu 03.11.2022). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Koho, P., Valtavaara, T., Lehto, S., Taiminen, T., Roisko, R., Jääskeläinen, E. & Halt, A. Aivojen tasavirtastimulaation teho masennuksen hoidossa. *Suom Lääkäril* 2021;76:349-353c.

Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014 Nov;125(11):2150-2206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021. Epub 2014 Jun 5. PMID: 25034472.

Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P, Mylius V, Nitsche MA, Padberg F, Palm U, Poulet E, Priori A, Rossi S, Sackmann M, Vanneste S, Ziemann U, Garcia-Larrea L, Paulus W. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017 Jan;128(1):56-92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087. Epub 2016 Oct 29. PMID: 27866120.

Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipović SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Langguth B, Leocani L, Londero

A, Nardone R, Nguyen JP, Nyffeler T, Oliveira-Maia AJ, Oliviero A, Padberg F, Palm U, Paulus W, Poulet E, Quartarone A, Rachid F, Rektorová I, Rossi S, Sahlsten H, Schecklmann M, Szekely D, Ziemann U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). Clin Neurophysiol. 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. Epub 2020 Jan 1. Erratum in: Clin Neurophysiol. 2020 May;131(5):1168-1169. PMID: 31901449.

Lähteenvuo, M., Taipale, H., Tanskanen, A., Rannanpää, S. & Tiihonen, J. Courses of treatment and risk factors for treatment-resistant depression in Finnish primary and special healthcare: A nationwide cohort study. Journal of Affective Disorders. Volume 308, 2022:236-242. ISSN 0165-0327. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.010>.

Markkula N, Suvisaari J, Saarni SI, ym. Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up - results from the Finnish Health 2011 Survey. J Affect Disord 2015;173:73 - 80.

McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, Gorwood P, Ho R, Kasper S, Kennedy SH, Ly-Uson J, Mansur RB, McAllister-Williams RH, Murrough JW, Nemeroff CB, Nierenberg AA, Rosenblatt JD, Sanacora G, Schatzberg AF, Shelton R, Stahl SM, Trivedi MH, Vieta E, Vinberg M, Williams N, Young AH, Maj M. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. World Psychiatry. 2023 Oct;22(3):394-412. doi: 10.1002/wps.21120. PMID: 37713549; PMCID: PMC10503923. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10503923/>

Melartin T, Rytsälä HJ, Leskelä US, Lestelä-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsä ET. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. J Clin Psychiatry 2002 Feb; 63(2):126-34.

Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, Modirrousta M, Patry S, Vila-Rodriguez F, Lam RW, MacQueen GM, Parikh SV, Ravindran

AV; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. Can J Psychiatry. 2016 Sep;61(9):561-75. doi: 10.1177/0706743716660033. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27486154; PMCID: PMC4994792.

Momen NC, Plana-Ripoll O, Agerbo E, Benros ME, Børghlum AD, Christensen MK, Dalsgaard S, Degenhardt L, de Jonge P, Debost J-C P G, Fenger-Grøn M, Gunn JM, Iburg KM, Kessing LV, Kessler RC, Laursen TM, Lim CCW, Mors O, Mortensen PB, Musliner KL, Nordentoft M, Pedersen CB, Petersen LV, Ribe AR, Roest AM, Saha S, Schork AJ, Scott KM, Sievert C, Sørensen HJ, Stedman TJ, Vestergaard M, Vilhjalmsen B, Werge T, Weyerer N, Whiteford HA, Prior A, McGrath JJ. Association between Mental Disorders and Subsequent Medical Conditions. N Engl J Med, 2020 Apr 30; 382(18):1721-1731.

Mutz J, Edgumbe DR, Brunoni AR ym. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. Neurosci Biobehav Rev 2018;92:291-303.

Mutz J, Vipulanathan V, Carter B ym. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2019;364:l1079.

National Institute for Health and Care Excellence. (2015a). Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression [NICE Guideline No. IPG542].
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg542>.

National Institute for Health and Care Excellence. (2015b). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression. [NICE Guideline No. IPG530].
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg530>.

Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. Socialstyrelsen. Sverige.
<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2021-4-7339.pdf>

Rovasalo, A. Masennustila eli depressio. www.terveyskirjasto.fi. Lääkärikirja Duodecim.
Kustannus Oy Duodecim 25.01.2022.

Rovasalo A ja Melartin T. Älä anna masennuksen tarttua. Lääketieteellinen Aikakauskirja.
Duodecim. 2009;125(16):1767-8.

Sadeniemi, M. Kaksisuuntainen mielialahäiriö. www.terveyskirjasto.fi. Lääkärikirja
Duodecim. Kustannus Oy Duodecim 7.12.2021.

Sotelo JL, Nemeroff CP. Depression as a systemic disease. Personalized Medicine in
Psychiatry, Volumes 1–2, 2017, Pages 11-25, ISSN 2468-1717,
<https://doi.org/10.1016/j.pmip.2016.11.002>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S246817171630014X>)

Taiminen, T. Ketamiini masennuksen hoitona. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim.
2017;133(1):52-60. <https://www.duodecimlehti.fi/duo13478>

Taiminen, T. Lääkeresistentin masennuksen hoito. www.terveyskirjasto.fi. Lääkärikirja
Duodecim. 2013;129(20):2149-56.

Taiminen, T. & Jääskeläinen, S. Sarjamagneettistimulaation mahdollisuudet psykiatriassa
ja tulevaisuuden näkymät. Suom Lääkäril 2020;76:2853-2858a.

Teng S, Guo Z, Peng H ym. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation
over the left DLPFC for major depression: Session-dependent efficacy: A meta-analysis.
Eur Psychiatry 2017;41:75-84

Vuorilehto M, Melartin T, Isometsä E. Psychol Med 2005 May; 35(5):673-82. doi: 10.1017/s0033291704003770. Depressive disorders in primary care: recurrent, chronic, and co-morbid.

Väisänen O. rTMS-hoidon seuranta; dokumentointi ja hoidon vaikutukset. Tampereen yliopisto, Lääketieteen yksikkö. Opinnäytetyö 2016.

Yhtenäiset kiireettömän hoidon perusteet 2019. Sosiaali- ja terveysministeriö 02.04.2019. Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2019:2 <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-4036-9>

Näytönastekatsaus

Otsikko: Onko transkraniaalinen magneettistimulaatio tehokas ja turvallinen aikuisten lääkeresistentin depression hoidossa?

Kirjoittaja: Raija Sipilä

Päiväys: 4.9.2023

Yhteenveto tutkimusnäytöstä

Sarjoittainen korkeafrekventtinen transkraniaalinen magneettistimulaatio (rTMS) vasemmalle dorsolateraalille prefrontaalikorteksille näyttää lisäävän remission saavuttaneiden (n. 10 %-yksiköllä) ja vasteen saavuttaneiden (n. 20 %-yksiköllä) määrää lumehoitoon (sham) verrattuna aikuisten lääkeresistentin depression hoidossa, kun arviointi on tehty hoitajakson päättyessä (2-6 viikon kuluttua hoidon aloituksesta).

Eniten on tutkimusta korkeafrekventtisestä transkraniaalisesta magneettistimulaatiosta vasemmalle dorsolateraalille prefrontaalikorteksille. TMS-hoidon eri modalityetteja on verrattu ainakin yhdessä meta-analyysissä [1] ja verkostometa-analyysissä [2]. Tulokset ovat ristiriitaisia. Tutkimuksissa hoitoa on käytetty iäkkäämmille kuin Suomessa tyypillisesti käytetään. Optimaalista hoitoprotokollaa ei tiedetä.

Näytön aste: B

Tutkimusten PICO

Viite	Tutkimustyyppi	Potilaat	Interventio ja vertailu	Lopputulosmuuttujat	Harhan riski
1.	Systemaattinen katsaus ja meta-analyysi, joka sisälsi 58 RCT:tä	Aikuiset (vähintään 18-vuotiaat), joilla on uni- tai bipolaarinen hoitoresistentti depressio.	rTMS monoterapiana tai depressiolääkityksen kanssa, vähintään 10 hoitokertaa vs. lumehoito (sham)	Muutos depression oireittareiden pisteissä lähtötilanteeseen verrattuna, remission saavuttaneet, vasteen saavuttaneet (vähintään 50 % vähenemä depression oireipisteytyksessä), relapsit ja haittatapahtumat. Lopputulosmuuttujat arvioitu hoitajakson päättyessä (2-6 viikkoa) ja 3-12 viikon seurannan jälkeen.	matala
2.	Verkostometa-analyysi, joka sisälsi 37 RCT:tä	Aikuiset (vähintään 18-vuotiaat), joilla on uni- tai bipolaarinen hoitoresistentti depressio.	rTMS vs. toinen aktiivinen hoito tai lume (sham)	Vasteen saaneet (vähintään 50 % vähenemä depression oireipisteytyksessä), remission saavuttaneet,	matala

Viite	Tutkimustyyppi	Potilaat	Interventio ja vertailu	Lopputulospuuttajat	Harhan riski
				muutos depression oireittareiden pisteissä.	
3.	Systemaattinen katsaus ja meta-analyysi, sisälsi 3 RCT:tä	Aikuiset (vähintään 18-vuotiaat), joilla on hoitoresistentti depressio	dTMS muiden hoitojen kanssa tai monoterapiana vs. lume	Ensisijainen: Muutos depression ja ahdistuneisuuden oireittareiden pisteissä. Toissijaiset: Remission saavuttaneet, vasteen saavuttaneet (vähintään 50 % vähenemä depression oireittaretyksessä).	matala
4.	RCT, n=29	Aikuiset (22–80 -vuotiaat), joilla vähintään keskivaikea hoitoresistentti depressio	SNT vs. lume (sham)	Ensisijainen: MADRS pisteet seuranta-ajan lopussa (5 viikkoa). Toissijaiset: vasteen (vähintään 50 % vähenemä MADRS-pisteissä) saaneiden ja remission (MADRS-pisteet enintään 10) saavuttaneiden osuudet, QIDS-SR, HDRS, YMRS, SSI, haittatapahtumat. Mittaukset 0 (T0), 1 (T1), 2 (T2), 3 (T3) ja 4 (T4) viikkoa hoidon jälkeen	kohtalainen
5.	RCT, n=30	Aikuiset (18–50 -vuotiaat), joilla vähintään keskivaikea hoitoresistentti depressio (DSM-5 kriteerit)	rTMS vs. lume	MADRS, HDRS, WCST, Stroop test, TMT A-B, DST, VMPT. Mittaukset tehtiin heti hoidon päätyttyä.	matala

BDI=Beck Depression Inventory; CDRS-R= the Children’s Depression Rating Scale–Revised; CGI-S=the Clinical Global Impressions–Severity of Illness scale; DSSS=Depression and Somatic Symptoms Scale; DST=Digit Span Test; HDRS =the Hamilton Depression Rating Scale; MADRS=the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; QIDS-A17-SR=the Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Adolescent (17-Item)–Self-Report version; RCT=satunnaistettu kontrolloitu tutkimus; SNT=Stanford neuromodulation therapy, SSI= the Scale for Suicide Ideation; dTMS=Deep brain stimulation; rTMS= sarjoittainen transkraniaalinen magneettistimulaatio, repetitive transcranial magnetic stimulation; TMT A-B = Trail Making Test A-B;

WCST=Wisconsin Card Sorting Test; VMPT=Verbal Memory Process Test; YMRS=The Young Mania Rating Scale.

Lisätietoa tutkimuksista

Viite	Huomioita
1.	Systemaattista katsausta varten tehtiin haku seitsemästä tietokannasta 2014-8/2019. Alkuperäistutkimuksia tunnistettiin hakutulosten systemaattisista katsauksien viitelistoista ja myös harmaata kirjallisuutta etsittiin. Katsausta varten haettiin RCT-tutkimuksia. Yksi tutkija teki tutkimusten valinnan abstrakteista ja artikkelien kokoteksteistä. Mukana oli hyvin erilaisia rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) modaliteetteja ja hoitoprotokollia. Tutkijat analysoivat tulokset eri modaliteettien mukaan. Mukana olleiden tutkimusten lopputulosmittarien arviointiaika vaihteli 1–12 viikkoa, tyypillinen aika arvioida lopputuloksia oli 2–6 viikkoa hoidon aloituksesta eli hoitajakson päättyessä. Potilaiden iän keskiarvo vaihteli välillä 27–65 vuotta, ja oli tyypillisimmin välillä 40–50 vuotta. Hoitoresistentin depression määritelmä vaihteli. Käytetty motorinen kynnys vaihteli välillä 80–120, taajuus välillä 1–20 Hz, hoitokertojen määrä akuuttivaiheessa välillä 10–30 ja pulssien määrä välillä 300–120240. Osalla potilaista oli antidepressanttilääkitys käytössä. Raportista ei pysty arvioimaan kuinka suuri lääkitystä käyttävien osuus oli. Herkkyysanalyysissä lääkitysstatuksesta riippumatta TMS-ryhmässä vasteen saaneiden osuus oli suurempi kuin lumeryhmässä. Useissa tutkimuksissa harhan riski Cochrane-arvioinnin eri osaluilla oli epäselvä. Katsauksessa raportoidaan kahden vanhemman systemaattisen katsauksen alaryhmäanalyysit: Antidepressanttilääkityksen käyttö [6]: weighted mean difference (WMD) 3,64 (95 % luottamusväli 1,52-5,76), I² 69,6 % ja ilman lääkitystä WMD 2,47 (0,90-4,05), I² 15,3 % Taajuus [6]: 20 Hz WMD 6,05 (2,46–9,64), I² = 77,5 % ja < 20 Hz WMD 2,11 (1,10–3,12), I² = 0 % Intensiteetti [6]: > 100 % motorisesta kynnyksestä WMD 2,39 (1,28–3,50), I² = 0 % ja < 100% motorisesta kynnyksestä WMD: 4,08 (1,30–6,87), I² = 0 % Hoitokertojen määrä [6]: 15–30 kertaa WMD: 3,51 (1,43–5,59), I² = 75,2 % ja < 15 kertaa WMD 3,09 (0,74–5,44), I² = 36,5 %. Pulssien määrä [7]: > 16,000 WMD 2,22 (1,11–3,33), I² = 0 %; 10,000–16,000 WMD 3,41 (–1,13 -7,96), I² = 45,7 % ja ≤ 10,000 WMD 4,49 (–1,85-10, 83), I² = 54,3 %
2.	Hoitoresistentin depression määritelmä: potilas ei ollut saanut vastetta vähintään kahdesta depressiolääkkeestä, joita oli käytetty asianmukaisilla annoksilla ja riittävän pitkään. Sisäänottokriteerit täyttävät tutkimukset olivat vuosilta 1999-2020. Potilaiden iän keskiarvo vaihteli 23,5–67 välillä. Interventiot vaihtelivat ja niiden kesto vaihteli 1–9 viikon välillä (pääosin 2–6 viikkoa). Osalla potilaista oli antidepressanttilääkitys käytössä. Raportista ei pysty arvioimaan kuinka suuri lääkitystä käyttävien osuus oli. Useissa tutkimuksissa harhan riski oli epäselvä satunnaistamisen osalta. Kahden tutkimuksen harhan riski oli suuri ja niitä ei sisällytetty meta-analyysiin. Vain suorien vertailujen tulokset meta-analyysistä on sisällytetty tämän näytönastekatsauksen tulostaulukoihin.

Viite	Huomioita
3.	Katsausta varten tehtiin kirjallisuushaku viidestä tietokannasta heinäkuuhun 2019 asti. Hoitoresistentin depression määritelmänä käytettiin Favan tai Maudsleyn luokittelua. Katsaukseen otettiin mukaan myös kontrolloimattomat kliiniset tutkimukset. Katsauksen sisäänottokriteerit täytti 15 tutkimusta, joista 3 oli RCT:tä. Tämän näytönastekatsauksen tulostaulukoissa raportoidaan vain RCT-tutkimusten perusteella tehtyjen meta-analyyysien tuloksia. Potilaiden iän keskiarvo vaihteli välillä 45–65 vuotta. Protokolla: kaikissa tutkimuksissa taajuus oli 18 ja intensiteetti 120 %, hoidon kesto oli 20 minuuttia kahdessa ja 61 minuuttia yhdessä tutkimuksessa. Vastaavasti pulssien määrä oli 1980 ja 6012. Hoitokertojen määrä oli kaikissa 20. Yhdessä tutkimuksessa dTMS annettiin monoterapiana ja kahdessa muussa potilailla oli myös antidepressanttilääkitys käytössä. Raportista ei pysty arvioimaan kuinka suuri lääkitystä käyttävien osuus oli. Alaryhmäanalyyysissä syvä TMS -hoidon vaikutus oli suurempi lääkkeitä käyttävien ryhmässä.
4.	Keskivaikean tai vaikean depression määritelmä: vähintään 20 pistettä HDRS-17- (the 17-item Hamilton Depression Rating Scale) ja MADRS- (the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) oiremittareilla. Hoitoresistentin depression määritelmä: kohtalainen tai vaikea-asteinen hoitoresistenssi Maudsleyn luokittelulla. Potilaiden tuli jatkaa samalla depressiolääkityksellä tai olla ilman lääkettä neljä viikkoa ennen tutkimuksen alkua ja tutkimuksen ajan. Potilaiden iän keskiarvo oli noin 50 vuotta, potilaat olivat keskimäärin sairastaneet depressiota 23–30 vuotta ja MADRS-pisteiden keskiarvo oli 31–35. SNT-ryhmän potilailla näytti olevan enemmän depressiolääkkeitä käytössä, mutta tilastollista analyysia erosta ryhmien välillä ei oltu tehty ja pienen potilasmäärän vuoksi kliinistä merkitystä on vaikea arvioida. Sellaisia potilaita, joilla ei ollut yhtään psykotrooppista lääkettä käytössä oli SNT ryhmässä yksi (7 %) ja lumeryhmässä 4 (27%) Protokolla: Päivittäin 10 hoitokertaa, 18000 pulssia päivässä viitenä peräkkäisenä päivänä 90 %:n intensiteetillä potilaan motorisesta lepokynnyksestä. Neuronavigaatiota käytettiin kelan paikan asettamiseksi. Tutkimus keskeytettiin puolessa välissä aktiivisen hoitoryhmän suuren vaikutuksen (vrt. lumeryhmään) perusteella, eli kun 30 oli rekrytoitu.
5.	Satunnaistamisen tapaa ei kuvattu. Tutkimuksessa oli myös terveiden kontrollien kohortti. Heidän tuloksiaan ei esitetä tämän näytönastekatsauksen tulostaulukoissa. Lääkeresistentin depression määritelmä: potilas ei ollut saanut vastetta vähintään kahdelle depressiolääkkeelle 8 viikon hoidon aikana. Vähintään yhden kokeillun lääkkeen tuli olla ollut SNR-estäjä (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor). Potilailla ei saanut olla psykoottisia oireita. Protokolla: 20 hoitokertaa korkeafrekventtistä (10 Hz) hoitoa, vasen DLFPC, 110 % motorisella kynnsarvolla, perhoskela, 25 peräkkäistä sarjaa, 40 pulssia sarjassa 20 sekunnin välein. Yksi hoitokerta päivässä. Kaikki tutkittavat jatkoivat depressiolääkitystä entisellä annostuksella, mutta lääkittyjen osuutta ei raportoida. Potilaiden iän keskiarvo oli noin 40 vuotta, potilaat olivat sairastuneet keskimäärin 30-vuotiaana.

Tulokset

Lopputulospotilaat 1: Vasteen saaneet (vähintään 50 % vähenemä depression oireipisteityksessä)

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) interventoryhmässä	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) kontrolliryhmässä	Riskin ero (95% LV)
Korkeafrekventtinen rTMS vasen DLPFC					
1.	Korkeafrekventtinen rTMS vasen DLPFC 29 RCT:tä (766/719)	Heti hoidon jälkeen	250 (32,6)	96 (13,4)	0,24 (0,15–0,32); NNT 4.
	Korkeafrekventtinen rTMS vasen DLPFC 8 RCT:tä (233/223)	3–12	57 (24,5)	23 (10,3)	Riskisuhde 2,26 (1,44–3,54)
2.	HFL-sup-rTMS 11 RCT:tä (Yhteensä 200 potilasta)	Heti hoidon jälkeen	NA	NA	Riskisuhde 4,35 (2,41–7,87)
	HFL-sub-rTMS (12 RCTs (Yhteensä 213 potilasta)	Heti hoidon jälkeen	NA	NA	Riskisuhde 2,24 (1,03–4,87)
Näytön aste: kohtalainen Näytön laatua on alennettu ristiriidan (heterogeenisyys) vuoksi.					
Muu modaliteetit					
1.	Matalafrekventtinen rTMS oikea DLPFC 10 RCT:tä (172/174)	Heti hoidon jälkeen	79 (45,9)	55 (31,6)	0,19 (0,03–0,35)
	Bilateraalinen rTMS 10 RCT:tä (211/192)	Heti hoidon jälkeen	63 (30,0)	22 (11,5)	0,17 (0,09–0,26)
	cTBS 2 RCT:tä (30/29)	Heti hoidon jälkeen	8 (26,7)	6 (20,7)	Riskisuhde 1,26 (0,51–3,13)
	iTBS 2 RCT:tä (37/40)	Heti hoidon jälkeen	10 (27,0)	3 (7,5)	0,17 (0,02–0,33)
	bilateraalinen TBS 2 RCT:tä (31/31)	Heti hoidon jälkeen	19 (61,3)	6 (19,4)	0,43 (0,22–0,65)
	Syvä TMS 3 RCT:tä (134/142)	Heti hoidon jälkeen	57 (42,5)	31 (21,8)	0,21 (0,10–0,31)
2.	LFRHFL-sup-rTMS 10 RCT:tä (Yhteensä 118 potilasta)	Heti hoidon jälkeen	NA	NA	Riskisuhde 2,36 (1,26–4,40)

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) interventoriyhmässä	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) kontrolliryhmässä	Riskin ero (95% LV)
3.	Syvä TMS 3 RCT:tä (198/219)	Heti hoidon jälkeen	NA	NA	OR 1,367 (1,018-1,835)
4.	SNT 1 RCT 14/15	4 viikkoa hoidon jälkeen	T0: (71,4) T1: (71,4) T2: (78,6) T3: (63,3) T4: (64,3)	T0: (13,3) T1: (13,3) T2: (6,7) T3: (6,7) T4: (6,7)	NA

Näytön aste: heikko

Näytön laatua on alennettu alkuperäistutkimusten harhan riskin, epäsuoruuden (vaihtelevat interventiot), epätarkkuuden (laajat luottamusvälit) ja ristiriidan (heterogeenisyys) vuoksi.

DLPFC=dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi; rTMS= sarjoittainen transkraniaalinen magneettistimulaatio, repetitive transcranial magnetic stimulation; TBS= thetapurskestimulaatio, theta-burst stimulation; cTBS= jatkuva thetapurskestimulaatio; iTBS= intermittoiva thetapurskestimulaatio; HAM-D =the Hamilton Depression Rating Scale; LV=luottamusväli; RCT=satunnaistettu kontrolloitu tutkimus; SNT=Stanford neuromodulation therapy; HFL-sup=high-frequency left sup-threshold; HFL-sub=high-frequency left sub-threshold; LFRHFL=low-frequency right- high-frequency left

Lopputulospuuttaja 2: Muutos depressiomittareiden pisteissä

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika ja mittari	Muutoksen keskiarvo (95% LV) interventoriyhmässä	Muutoksen keskiarvo (95% LV) kontrolliryhmässä	Keskiarvojen ero (mean difference) (95% LV)
Korkeafrekventtinen rTMS vasen DLPFC					
1.	Korkeafrekventtinen rTMS vasen DLPFC 6 RCT:tä (172/169)	Heti hoidon jälkeen, HDRS	-6,4— -14,72	-0,2— -10,5	-5,08 (-8,89— -1,28)
5.	rTMS 15/15	Heti hoidon jälkeen, HDRS ja MADRS	HAM-D -15,6	-8,46	NA
			MADRS -22,13	-14,13	NA

Näytön aste: matala

Näytön laatua on alennettu ristiriidan (heterogeenisuus) ja epätarkkuuden vuoksi (laajat luottamusvälit) vuoksi.

Muut modaliteetit

1.	Matalafrekventtinen rTMS oikea DLPFC 7 RCT:tä (96/101)	Heti hoidon jälkeen, ei raportoitu	NA	NA	-3,04 (-5,58-0,51)
	Bilateraalinen rTMS 1 RCT (40/41)	Heti hoidon jälkeen, HDRS	-6,8	-5	-1,8 (-4,47— 0,87)
	cTBS 1 RCT (15/15)	Heti hoidon jälkeen, HDRS	22,5 %:n alenema pisteissä (vaihteluväli 13,3 % - -70 %)	17,4 %:n alenema pisteissä (vaihteluväli 30 % - -84.6 %)	NA

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika ja mittari	Muutoksen keskiarvo (95% LV) interventoryhmässä	Muutoksen keskiarvo (95% LV) kontrolliryhmässä	Keskiarvojen ero (mean difference) (95% LV)
	iTBS (15/15)	Heti hoidon jälkeen, HDRS	42,3 %:n alenema pisteissä (vaihteluväli 4,3 % - -88,9 %)	17,4 %:n alenema pisteissä (vaihteluväli 30 % - -84.6 %)	p=0,002
	bilateraalinen TBS (15/15)	Heti hoidon jälkeen, HDRS	52,5 %:n alenema pisteissä (vaihteluväli -15 % - -92,3 %)	17,4 %:n alenema pisteissä (vaihteluväli 30 % - -84.6 %)	p=0,002
	syvä TMS	Heti hoidon jälkeen ja 8 viikon kuluttua hoidon aloituksesta, HDRS	Pisteiden keski-arvo 4 vko: 14,08 (SD 8,99) 8 vko: NA	Pisteiden keski-arvo 4 vko: 18,96 (SD 9,83) 8 vko: NA	4 vko: -4,88. p=0,03 8 vko: -2,76 (p=0,22)
3.	Syvä TMS 3 RCT:tä (198/219)	Heti hoidon jälkeen, HDRS	NA	NA	Hedgesin g = -0,756, (-1,600 – 0,087)
4.	SNT 1 RCT 14/15	4 viikkoa hoidon jälkeen, MADRS	Alenema pisteissä (%) T0: 62,0 T1: 70,9 T2: 62,4 T3: 57,8 T4: 52,5	Alenema pisteissä (%) T0: 14,3 T1: 20,6 T2: 10,4 T3: 10,9 T4: 11,1	ES, Cohenin d T0: 1,7 T1: 1,4 T2: 1,8 T3: 1,5 T4: 1,4

Näytön aste: heikko

Näytön laatua on alennettu epäsuoruuden (vaihtelevat interventiot ja potilasjoukot), ristiriidan (heterogeenisuus) ja epätarkkuuden vuoksi (laajat luottamusvälit) vuoksi.

DLPFC=dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi; rTMS= sarjoittainen transkraniaalinen magneettistimulaatio, repetitive transcranial magnetic stimulation; TBS= thetapurskestimulaatio, theta-burst stimulation; cTBS= jatkuva thetapurskestimulaatio; iTBS= intermittoiva thetapurskestimulaatio; HDRS=the Hamilton Depression Rating Scale; LV=luottamusväli; RCT=satunnaistettu kontrolloitu tutkimus; SNT=Stanford neuromodulation therapy; ES=effect size; MADRS=the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

Lopputulostuottaja 3: remission saavuttaneet

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) interventoryhmässä	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) kontrolliryhmässä	Riskiero (Risk difference) (95% LV)
Korkeafrekventtinen rTMS vasen DLPFC					
1.	Korkeafrekventtinen rTMS vasen DLPFC	Heti hoidon jälkeen	90 (16,5)	37 (7,0)	0,13 (0,06–0,21); NNT 8

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) interventoryhmässä	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) kontrolliryhmässä	Riskiero (Risk difference) (95% LV)
	17 RCT:tä (547/530)				
2.	HFL-sup-rTMS 11 RCT:tä (Yhteensä 200 potilasta)	Heti hoidon jälkeen	NA	NA	Riskisuhde 3,22 (1,24-8,32)
	HFL-sub-rTMS (12 RCTs (Yhteensä 213 potilasta)	Heti hoidon jälkeen	NA	NA	Riskisuhde 4,02 (1,62-9,94)

Näytön aste: kohtalainen

Näytön laatua on alennettu epätarkkuuden (laajat luottamusvälit) vuoksi.

Muut modalityteetit

1.	Matalafrekventtinen rTMS oikea DLPFC 7 RCT:tä (131/136)	Heti hoidon jälkeen	30 (22,9)	15 (11,0)	0,16 (-0,01-0,31)
	Bilateraalinen rTMS 7 RCT (173/155)	Heti hoidon jälkeen	37 (21,4)	19 (12,3)	0,15 (0,06-0,25)
	Syvä TMS 3 RCT:tä (134/142)	Heti hoidon jälkeen	46 (34,3)	21 (14,8)	0,20 (0,10-0,29)
2.	LFRHFL-sup-rTMS 10 RCT:tä (Yhteensä 118 potilasta)	Heti hoidon jälkeen	NA	NA	Riskisuhde 2,42 (0,65-8,97)
3.	3 RCT:tä (198/219)	Heti hoidon jälkeen	NA	NA	OR 1,601 (1,151-2,225)
4.	SNT 1 RCT (14/15)	4 viikkoa hoidon jälkeen	T0: (57,1) T1: (64,3) T2: (50,0) T3: (57,1) T4: (42,9)	T0: (0) T1: (6,7) T2: (6,7) T3: (6,7) T4: (0)	NA

Näytön aste: heikko

Näytön laatua on alennettu epäsuoruuden (vaihtelevat interventiot ja potilasjoukot), ristiriidan (heterogeenisyys) ja epätarkkuuden (laajat luottamusvälit) vuoksi.

DLPFC=dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi; rTMS= sarjoittainen transkraniaalinen magneettistimulaatio, repetitive transcranial magnetic stimulation; TBS= thetapurskestimulaatio, theta-burst stimulation; cTBS= jatkuva thetapurskestimulaatio; iTBS= intermittoiva thetapurskestimulaatio; HAM-D =the Hamilton Depression Rating Scale; LV=luottamusväli; RCT=satunnaistettu kontrolloitu tutkimus; SNT=Stanford neuromodulation therapy; NA=not available

Lopputulospöytäkirja 4: haattatapahtumat

HTA-raportin mukaan [1] 31 tutkimusta raportoi haattatapahtumista. Haattatapahtumissa ei ollut eroa TMS- ja lumeryhmien välillä. Haitat olivat lieviä, kuten päänsärkyä ja epämiellyttävää tunnetta päänahassa. Tutkimuksissa käytettiin erilaisia mittareita ja vain harvoin validoituja mittareita. Seuranta-aika oli lyhyt. Näytön laatu on kohtalaista.

Cole ym [4] tutkimuksessa aktiivihoidon ryhmässä raportoitiin enemmän päänsärkyä.

References

1. Anonymous. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for People With Treatment-Resistant Depression: A Health Technology Assessment. Ontario Health Technology Assessment Series. 21(4):1-232, 2021.
2. Li J, Cui L, Li H. Optimal parameter determination of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating treatment-resistant depression: A network meta-analysis of randomized controlled trials. Frontiers in psychiatry Frontiers Research Foundation. 13:1038312, 2022
3. Hung YY, Yang LH, Stubbs B, Li DJ, Tseng PT, Yeh TC, Chen TY, Liang CS, Chu CS. Efficacy and tolerability of deep transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 99:109850, 2020 04 20.
4. Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, Stimpson KH, Nejad R, Barmak F, et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): a Double-Blind Randomized Controlled Trial. American journal of psychiatry. 2022;179(2):132-41.
5. Yildiz T, Oguzhanoglu NK, Topak OZ. Cognitive outcomes of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a randomized controlled study. Turkish journal of medical sciences. 2023;53(1):253-63.
6. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, Tu HA, Palimaka S, Bowen JM, et al. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. J Psychiatry Neurosci. 2019;44(3):151-63.
7. Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ont Health Technol Assess Ser. 2016;16(5):1-66.

Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (rTMS) ja aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS) lääkeresistentin masennuksen hoidossa - suositusluonnos kommentoitavana

Terveystieteiden tutkimuskeskus (PALKO) on kokouksessaan 25.4.2024 hyväksynyt alustavasti suositusluonnoksen ”Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (rTMS) ja aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS) lääkeresistentin masennuksen hoidossa”.

Ennen suosituksen lopullista hyväksymistä PALKO antaa asiasta kiinnostuneille mahdollisuuden kommentoida luonnosta otakantaa.fi –palvelussa 27.5.24 saakka.

Suositusluonnoksen mukaan transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio kuuluu terveydenhuollon palveluvalikoimaan lääkeresistentin masennuksen hoidossa aikuisilla sen jälkeen, kun potilasta on ensin hoidettu vähintään kahdella asianmukaisesti toteutetulla lääkehoidolla ja psykoterapialla tai muulla vaikuttavaksi todetulla psykososiaalisella menetelmällä ja ne eivät ole potilasta auttaneet, tai niitä ei ole perustellusti voitu potilaan hoidossa käyttää. Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS) ei kuulu terveydenhuollon palveluvalikoimaan lääkeresistentin masennuksen hoidossa aikuisilla.

Lääkeresistentti masennus on vakava sairaus, joka vaikuttaa monella tavoin potilaan elämänlaatuun ja heikentää merkittävästi toimintakykyä. Siihen liittyy vakavia oireita, joista keskeisimpiä ovat masentunut mieliala, kiinnostuksen tai mielihyvän kokemuksen heikkeneminen sekä voimavarojen väheneminen, josta seuraa työ- ja toimintakyvyn heikentymistä. Lääkeresistentti masennus on luonteeltaan keskivaikeaa tai vaikeaa. Kyseessä on kohtalaisen iso potilasryhmä. Vuosittain on hoidettavana 6 000-20 000 lääkeresistenttiä masennusta sairastavaa potilasta.

rTMS-hoitoa ei ole yhdenvertaisesti tarjolla eri sairaanhoitopiireissä ja sen käytössä on alueellista vaihtelua. tDCS-menetelmän käyttö lääkeresistentin masennuksen hoitoon on vähäistä. Suosituksella halutaan vahvistaa yhdenvertaista lääkeresistentin masennuksen hoitamista vaikuttavilla menetelmillä eri hyvinvointialueilla. Suosituksen avulla kohdennetaan rTMS-menetelmän käyttöä aikuispotilaiden osalta perustellulle kohderyhmälle silloin, kun potilas ei ole saanut lääkehoidosta tai psykososiaalisista menetelmistä apua. Myös tDCS-menetelmän osalta on käyty systemaattisesti läpi tutkimuksia, mutta tutkimusnäyttöä sen vaikuttavuudesta lääkeresistentin masennuksen hoidossa ei ole löytynyt riittävästi, joten sen käyttöä rajoitetaan suosituksella.

Suositus on kohdennettu terveydenhuollon järjestäjille, palveluntuottajille ja terveydenhuollon ammattilaisille hoidettaessa potilaita, jotka sairastavat lääkeresistenttiä masennusta.

Suositusluonnos on kommentoitavana otakantaa-palvelussa, josta löytyvät myös valmistelumuistio sekä sen liitteinä Palkon hankkimat näytönastekatsaukset. Palko pyrkii hyväksymään lopullisen suosituksen kesäkuun aikana.

Linkki Palkon otakantaa-sivulle:

<https://www.otakantaa.fi/fi/hankkeet/...>

Kommentointiaika päättyy 27.5.2024.

Lisätietoja antaa erityisasiantuntija Sari Koskinen, sari.koskinen@gov.fi tai 02951 63409.

PALKO toimii sosiaali- ja terveysministeriön yhteydessä ja sen tehtävänä on antaa suosituksia terveydenhuollon menetelmien kuulumisesta julkisesti rahoitettuun terveydenhuoltoon. Lisätietoja terveydenhuollon palveluvalikoimasta voit lukea [PALKOn kotisivuilta www.palveluvalikoima.fi](http://www.palveluvalikoima.fi)

Näytönastekatsaus

Otsikko: Onko transkraniaalinen tasavirtastimulaatio tehokas ja turvallinen aikuisten lääkeresistentin depression hoidossa?

Kirjoittaja: Jorma Komulainen

Päiväys: 19.10.2023

Yhteenveto tutkimusnäytöstä

Transkraniaalinen tasavirtastimulaatio (tDCS) aikuisilla lääkeresistenttiä depressiota sairastavilla potilailla verrattuna lumehoitoon ilmeisesti lievittää kohtalaisesti depression astetta, lisää klinisen vasteen saaneiden potilaiden osuutta noin 15-20 %-yksiköllä ja remission saaneiden potilaiden osuutta vajaalla 10 %-yksiköllä.

Hoitoon liittyy vain vähäisiä haittavaikutuksia. Hyödylliset vaikutukset saattavat tulla esiin useita viikkoja hoidosta. Optimaalista hoitoprotokollaa ei tunneta.

Näytön aste: B

Tutkimusten PICO

Viite	Tutkimustyyppi	Potilaat	Interventio ja vertailu	Lopputulospoimuuttujat	Harhan riski
1	RCT, n=24	Unipolaarinen lääkeresistentti depressio (DSM-IV, vähintään 2 lääkekokeilua), MADRS vähintään 25, keski-ikä 61,8 vuotta. Essitalotraami lääkitys (10-20 mg/vrk) vähintään 4 viikon ajan ja jatkuen hoidon ja seurannan ajan.	tDCS + essitalopraami vs. lume (sham) + essitalopraami 5 päivänä. Yksityiskohdat, ks. taulukko alla.	Depression aste (HDRS, MADRS, BDI), ahdistus (HAMA, STAI-A/STAI-B), klininen vaste (vähintään 50 % lasku HDRS-pisteissä), remissio (HDRS-pisteet enintään 8). Mittaukset ennen hoitoa (T1), heti hoidon päätyttyä (T2), 12 vrk (T3) ja 30 vrk (T4) päästä hoidon päättymisestä.	Suuri
2	RCT, n=24	24-62 vuotiaita depressiopotilaita (SCID-IV), HRSD-17 vähintään 21, ei psykoottisia oireita, vähintään 2 lääkekokeilua. Stabiili lääkehoito vähintään 4 viikkoa ennen tutkimusta ja tutkimuksen aikana.	tDCS vs. lume (sham). 15 * 20 min 3 viikon jaksossa arkipäivisin. Yksityiskohdat, ks. taulukko alla.	Primaari: HRSD-17 muutos. Sekundaariset: remissio (HRSD-10 korkeintaan 7), klininen vaste (50 % aleneminen HRSD-17 pisteissä). Mittaukset ennen hoitoa (T1) ja viikko hoidon jälkeen (T2).	Suuri
3	RCT, cross-over, n=22	Unipolaari (n=20) tai bipolaari (n=2) depressio (DSM-IV). Keski-ikä 57 v	tDCS vs. lume (sham) 10 * 20 min arkipäivittäin. Ei wash-out jaksoa.	Primaari: HAMD-24 muutos. Sekundaariset: PANAS, BDI, VLMT,	Suuri

Viite	Tutkimustyyppi	Potilaat	Interventio ja vertailu	Lopputulospuuttajat	Harhan riski
		(vaihteluväli 36-79). Ainakin 2 epäonnistunutta lääkehoitoa. Lääkitys muuttumaton 3 viikon kuluessa ennen hoitoa ja hoidon ja seurannan aikana.		LNS _{WAIS} , RWT, Mini-Mental-Status-Test.	
4	Yksilötason meta-analyysi	Uni- tai bipolaarinen depressio. Keski-ikä 46,8 v (SD 13,3). Keskimäärin 3,7 (SD 3,6) lääkehoitoyritystä. 67,1 %:lla vähintään 2 epäonnistunutta lääkehoitoa.	tDCS vs. lume, ei muita interventioita.	Kliininen vaste (vähintään 50 % paraneminen mittareissa), remissio (MADRS korkeintaan 10, HDRS-17 korkeintaan 7, HDRS-21 korkeintaan 8, HDRS-24 korkeintaan 9), depression lieventyminen (SD in mood scores between baseline and the timepoint of the primary outcome)	Vähäinen
5	Yksilötason meta-analyysi	Uni- tai bipolaarinen depressio. Keski-ikä 46,2 v (SD 13,6). Yhdellä epäonnistuneella lääkähoidolla määritelty lääkeresistenssi 475:llä tutkittavalla (83,9 %). Keskimäärin 3,6 (SD 3,5) aiempaa lääkehoitoyritystä.	tDCS vs. lume, ei muita interventioita.	HDRS-17 ennen hoitoa ja viikoilla 1,2,3,4,5,6 ja 10 hoidon alusta. Vaikutuksen suuruus laskettuna Hedgen g arvolla	Vähäinen

Lisätietoa tutkimuksista

Viite	Huomioita
1	Tutkimuksen voima ei ole riittävä kliinisesti merkittävien erojen havaitsemiseen. Tasavirta tuotettiin akkukäyttöisellä stimulaattorilla (Eldith, Ilmenau, Saksa) ja johdettiin kahdella 5*7 cm² suolapintaaisella sienimäisellä synteettisellä elektrodilla. Anodi sijoitettiin vasemmalle DLPFC alueelle ja katodi vastakkaiselle supraorbitaaliseen alueelle, vastaten F3 ja FP2 alueita kansainvälisessä 10-20 EEG järjestelmässä. Aktiiviryhmässä stimulaatiota annettiin 2 mA intensiteetillä kahdesti päivässä 30 minuutin ajan viitenä peräkkäisenä

Viite	Huomioita
	päivänä. Lumestimulaatiossa toimittiin samoin, mutta virta laskettiin asteittain nolnaan, jolloin alkutuntemus oli sama kuin aktiiviryhmässä. Etukäteen tehdyt asetukset määrittivät joko aktiivisen tai lumestimulaation, joten kaksoissokkoutus oli mahdollinen.
2	Tutkimuksen voima ei ole riittävä kliinisesti merkittävien erojen havaitsemiseen. Tasavirta tuotettiin akkukäyttöisellä stimulaattorilla (CX-6650, Rolf Schneider Electronis, Saka) ja johdettiin kahdella 7*5 cm² suolapinnoitetulla sienimäisellä kumielektrodilla. Anodi sijoitettiin vasemmalle DLPFC alueelle ja katodi oikealla DLPFC alueelle, vastaten F3 ja F4 alueita kansainvälisessä 10-20 EEG järjestelmässä. Aktiiviryhmässä stimulaatiota annettiin 2 mA intensiteetillä 20 minuutin ajan. Lumestimulaatiossa toimittiin samoin, mutta stimulaattori ohjelmoitiin sammumaan 30 sekunnin kuluttua, jolloin alkutuntemus oli sama kuin aktiiviryhmässä.
3	Tutkimuksen voima ei ole riittävä kliinisesti merkittävien erojen havaitsemiseen. Tasavirta tuotettiin kahdella samalla tavoin toimivalla stimulaattorilla (Eldith, Neuroconn GmbH, Ilmenau, Saksa). Anodi sijoitettiin vasemmalle DLPFC alueelle, vastaten 10-20 EEG järjestelmän aluetta F3, ja katodi oikealle supraorbitaalialueelle. Elektrodit (7*5 cm²) päällystettiin vedellä tai suolaliuoksella käsitellyllä sienimäisellä pinnalla ja kiinnitettiin kumisiteellä. Kaikki potilaat saivat 20 stimulaatiota (10 aktiivista ja 10 lumestimulaatiota) 20 minuutin ajan neljän viikon kuluessa, ilman taukoja aktiivisen ja lume stimulaatiojaksojen välissä. Ensimmäiset 10 tutkittavaa hoidettiin 1 mA ja seuraavat 12 tutkittavaa 2 mA intensiteetillä. Lumestimulaattori ohjelmoitiin tuottamaan tasavirtaa 15 sekunnin ajan, jolloin alkutuntemus oli sama kuin aktiiviryhmässä.
4	Hoitokertojen määrä: 5-20 Hoidon kesto: 1-10 viikkoa Virran voimakkuus (A/m²): 0,29-0,80 Hoitokerran kesto: 20-30 minuuttia Kokonaisvaraus (Total charge, C): 6-90 Kokonaisvarauksen taajuus (Total charge density, C/m²): 1740-25560 Lääkeresistentti depressio (TRD) oli noin 2/3:lla tutkituista, ja epäonnistuneiden lääkehoitoyritysten määrä oli keskimäärin 3,7 (SD 3,6). TRD:n olemassaolo ei vähentänyt riskiä saada vaste tilastollisesti merkitsevästi (OR 0,57; 95 % LV 0,30-1,08; p 0,09). Muiden muuttujien kuin TRD vaikutus vasteen saamiseen: Virran voimakkuus: OR 1,01; 95% LV 0,65-1,60; p 0,93 Hoitokertojen määrä: OR 1,12; 95% LV 0,99-1,26; p 0,07 Kokonaisvaraus (ref. Low): Medium: OR 3,28 (95% LV 0,81-13,28; p 0,10). High: OR 5,74 (95% LV 0,48-68,34; p 0,17). Kokonaisvarauksen taajuus (ref. Low): Medium: OR 3,22 (95% LV 0,37-27,94; p 0,29). High: OR 8,09 (95% LV 0,67-98,04; p 0,10).
5	Meta-analyysiin oli sisällytetty samat tutkimukset kuin meta-analyysiin 3, lisättynä yhdellä tutkimuksella. Lääkeresistenssi oli määritelty toisin kuin meta-analyysissä 3 (1 vs. 2 kokeilua).

Tulokset

Lopputulospuuttuja 1: Vasteen saaneet (vähintään 50 % vähenemä depression oirepisteityksessä)

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) interventioryhmässä	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) kontrolliryhmässä	Ryhmien välinen ero (95% LV)
1	24 potilasta	30 vrk	5 (42 %)	3 (25 %)	17 %
2	24 potilasta	1 viikko	1 (8 %)	1 (9 %)	1 %
4	9 RCT, 572 potilasta (307/265)		39,0 %	18,9 %	OR = 1,96 (1,30 – 2,95)
Näytön aste: Kohtalainen Näytön laatua on alennettu: Tulosten epäsuoruus					

Lopputulospuuttuja 2: Muutos depressiomittareiden pisteissä

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika ja mittari	Muutos interventioryhmässä	Muutos kontrolliryhmässä	Ryhmien välinen ero (95% LV)
1	24 potilasta	30 vrk, HDRS221	T1: 22,7 T2: noin 15 T3: noin 14 T4: noin 14	T1: 24,2 T2: noin 20 T3: noin 19 T4: noin 14	N/A
2	24 potilasta	1 viikko, HDRS-17	T1: 24,9 T2: 18,8	T1: 24,1 T2: 18,1	N/A
3	22 potilasta	tutkimuksen ajan (4 vko), HAMD-24	Ensin tDCS, sitten lume: W0: 33,0 (SD 7,3) W1: 28,6 (SD 7,7) W2: 28,2 (SD 8,8) W3: 26,8 (SD 7,1) W4: 23,1 (SD 5,2)	Ensin lume, sitten tCDS: W0: 34,6 (SD 5,4) W1: 33,2 (SD 7,2) W2: 30,2 (SD 7,4) W3: 26,7 (SD 10,2) W4: 26,5 (SD 11,7)	N/A
4	9 RCT, 572 potilasta (307/265)		N/A	N/A	beta = 0,31 (0,15 – 0,47)
5	10 RCT, 576 potilasta (311/265)	10 vko, HDRS-17	N/A	N/A	W0: Ei eroa. W1: ES noin 0,25. W2: ES noin 0,25. W3: ES noin 0,3. W4: ES noin 0,4 (0,1-0,7). W5: ES noin 0,45 (0,15-0,8). W6: ES noin 0,95 (0,55-1,35)

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika ja mittari	Muutos interventoryhmässä	Muutos kontrolliryhmässä	Ryhmien välinen ero (95% LV)
					W10: ES noin 1,3 (0,9-1,7)
Näytön aste: Kohtalainen Näytön laatua on alennettu: Tulosten epäsuoruus					

Lopputulospöytäkirja 3: remission saavuttaneet

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) interventoryhmässä	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) kontrolliryhmässä	Suhteellinen riski (95% LV)
1	24 potilasta	30 vrk	2 (17 %)	1 (8 %)	N/A
2	24 potilasta	1 viikko	0	0	N/A
4	9 RCT, 572 potilasta (307/265)	N/A	19,9 %	11,7 %	OR = 1,94 (1,19 – 3,16)
Näytön aste: Kohtalainen Näytön laatua on alennettu: Tulosten epäsuoruus					

Lopputulospöytäkirja 4: haittatapahtumat

Tutkimus 2: Aktiiviryhmässä 2/13 ja lumeryhmässä 1/11 potilasta keskeytti tutkimuksen. Aktiiviryhmästä 3/13 raportoi lievää päänsärkyä (lumeryhmästä 0/11).

Tutkimus 3: Muutamia lieviä päänsärkyjä ja ihon kutinaa.

Tutkimus 4: 45/307 (14,7 %) tDCS ryhmässä ja 29/265 (10,9 %) lumeryhmässä keskeytti tutkimuksen (OR 1,37; 95% LV 0,83-2,27; p 0,22).

Viitteet

1. Bennabi D, Nicolier M, Monnin J, Tio G, Pazart L, Vandel P, Haffen E. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clinical Neuropsychology*. 2015;126:1185-1189.
2. Blumberger DM, Tran LC, Fitzgerald PB, Hoy KE, Daskalakis ZJ. A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression. *Frontiers in Psychiatry*. 2012;3:Article 74. doi: 10.3389/fpsy.2012.00074
3. Palm U, Schiller C, Fintescu Z, et al. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimulation*. 2012;5:242-51.
4. Moffa A, Martin D, Alonzo A, et al. Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2020;99:109836.
5. Nikolin S, Moffa A, Razza L, et al. Time-course of the tDCS antidepressant effect: An individual participant data meta-analysis. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2023;125:110752