

Näytönastekatsaus

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

Kirjoittaja: Raija Sipilä

Päiväys: 4.9.2023

Yhteenveto tutkimusnäytöstä

Saattaa olla, että sarjoittainen transkraniaalinen magneettistimulaatio (rTMS) verrattuna lumehoitoon (sham) ei lisää vasteen saaneiden määrää eikä vähennä depressio-oireita 12–21 -vuotiaiden nuorten lääkeresistentin depression hoidossa kun arviointi on tehty hoitojakson päättyessä, mutta luotettava näyttö puuttuu. Saattaa olla, että rTMS on turvallista ja haitat ovat vähäisiä.

Kontrolloimattomissa avoimissa tutkimuksissa [2,3] osa potilaista on hyötynyt rTMS-hoidosta. Yhden pienen satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen (RCT), jonka harhan riski on pieni, mukaan rTMS- ja lumehoitoryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa niiden potilaiden osuudessa, joka saivat hoidosta vasteen tai depression oireittareiden pisteiden keskimääräisessä muutoksessa. Aikuisilla tehtyjen tutkimusten mukaan hoito lisää vasteen ja remission saaneiden määrää. Näiden aikuisilla tehtyjen tutkimusten perusteella tässä nuorilla tehdyssä tutkimuksessa käytetty hoitoprotokolla (hoitokelan paikka) ei ole optimaalinen.

Näytön aste: D

Tutkimusten PICO

Viite	Tutkimustyyppi	Potilaat	Interventio ja vertailu	Lopputulosmuuttujat	Harhan riski
1.	RCT	12–21 -vuotiaat potilaat, joilla oli unipolaarinen hoitoresistentti depression. Tutkimus toteutettiin 13 yksikössä, potilaiden n=112, joista 103 analysoitiin hoitoaieanalyysissä.	TMS vs. lumehoito (sham)	Ensisijainen: muutos HAM-D-24 pisteissä. Toissijainen: jatkuvana muuttujana HAM-D, MADRS, CDRS-R, CGI-S, QIDS-A17-SR; vaste kategorisena muuttujana, haittatapahtumat.	Matala

RCT=satunnaistettu kontrolloitu tutkimus; TMS= transcranial magnetic stimulation, transkraniaalinen magneettistimulaatio; HAM-D =the Hamilton Depression Rating Scale; MADRS=the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; CDRS-R= the Children's Depression Rating Scale–Revised; CGI-S=the Clinical Global Impressions–Severity of Illness scale; QIDS-A17-SR=the Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Adolescent (17-Item)–Self-Report version.

Lisätietoa tutkimuksista

Viite	Huomioita
1.	Tutkimuksessa käytetty määritelmä hoitoresistentille depressiolle: Vaste antidepressanttihoidolle (Antidepressant Treatment Response index, ATR) tasolla 1–4 kyseisen depressioepisodin aikana tai 1–4 epäonnistunutta antidepressanttihoitokokeilua (riittävä annos ja hoidon kesto ATR:n mukaan aiemmassa episodissa).

Viite	Huomioita
	Potilaat: unipolaari depressio (Major Depressive Disorder, MDD) (DSM-5 kriteerit), ei psykoottisia oireita, HAM-D-24 pisteet kaksi tai enemmän kyselyn osassa yksi ja kokonaispisteet 20 tai enemmän tutkimuksen sisäänottovaiheessa (screening). Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta muun muassa seuraavista syistä: kontraindikaatio TMS-hoidolle, aiempi TMS-hoito, sähköhoito (ECT) tai vagushermon stimulaatio. Ensimmäisessä arvioinnissa potilailla tuli olla HAM-D-24 pisteet vähintään 18 ja paraneminen oireiden vaikeusasteessa enintään 25 %. Tutkimukseen rekrytoitiin potilaita klinikoilta ja mainoksilla (radio, esitteet, sosiaalinen media, kutsukirjeet). Tutkimuspotilaat: 65 % naisia, iän keskiarvo 17,4 vuotta, noin 25 %:lla oli ensimmäinen depression (MDD) episodi, ATR lääkeresistenssitaso 1–2 yli 80 %:lla, HAM-D-24 kokonaispisteiden keskiarvo noin 29. Ennen tutkimuksen alkua oli yhden viikon jakso, jolloin potilaat eivät käyttäneet psykotrooppisia lääkkeitä (4 viikkoa fluoksetiinille). Vaihe I: Monoterapiana 30 TMS-hoitokertaa (NeuroStar XPLORE TMS Therapy System (Neuronetics, Inc)) kuuden viikon aikana. Kahden hoitokerran väli sai olla enintään 2 päivää akuutin hoitajakson aikana. Motorisen aivokuoren abductor pollicis bevis -lihaksen alue tunnistettiin ja hoitokela (the treatment coil) asetettiin 5 cm anteriorisesti TMS hoitoa varten. Stimulaatio toteutettiin 120 %:n intensiteetillä potilaan motorisesti lepokynnyksestä (resting motor threshold), 10 pulssia sekunnissa (10 Hz) 4 sekunnin ajan, sarjojenvälinen intervalli (an intertrain interval) 26 s. Ensimmäisen hoitoviikon aikana hoidon intensiteettiä voitiin tarvittaessa pienentää 110 %:iin. Jokainen hoitokerta kesti 37,5 minuuttia (75 sarjaa), 3000 pulssia hoitokertaa kohden. Vaihe II: Ne potilaat, jotka eivät saavuttaneet vaiheen I aikana tutkimuksen protokollassa määriteltyä hoitovastetta (vähintään 25 % paraneminen HAM-D-24 pisteytyksessä) olivat kelpoisia avoimeen 30 kerran 10 Hz:n, vasemmanpuoleiseen prefrontaaliseen TMS-hoitoon. Vaihe III: Ne potilaat, jotka saavuttivat vaiheen I tai II aikana tutkimuksen protokollassa määritellyn hoitovasteen, olivat kelpoisia pitkäaikaisseurantaan (6 kk) ja lisähoitoon mahdollisen depressio-oireiden relapsin yhteydessä. Lumehoito (sham): Vaiheessa I lumeryhmään satunnaistetuilla potilailla oli samanlaiset aikataulut, kliiniset arvoinnit ja hoitoon liittyvät menettelytavat kuin aktiivisen TMS-hoidon ryhmässä. Potilaat, hoidonantajat ja arvioijat olivat sokkoutettuja. Lumekela oli ulkonäöltään ja akustiselta profiililtaan samanlainen kuin aktiivihoidossa käytetty kela sekä tuotti lievän tärähdyksen (percussive sensation). Tutkimuksessa ei kuvattu satunnaistamistapaa.

Tulokset

Lopputulospuuttuja 1: Vasteen saaneet (vähintään 50 % vähenemä HAM-D pisteytyksessä)

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika	Tapahtumien määrä % (95% LV) interventioryhmässä	Tapahtumien absoluuttinen määrä % (95% LV) kontrolliryhmässä	Suhteellinen riski (95% LV)
1.	1 RCT N=103 (48/55)	6 viikkoa	42,1 (22,7–64,2)	35,7 (18,3–58,0)	Ei raportoitu p=0,550
Näytön aste: hyvin heikko Näytön laatua on alennettu epätarkkuuden (yksi pieni tutkimus, laajat luottamusvälit) ja epäsuoruuden vuoksi					

HAM-D =the Hamilton Depression Rating Scale, RCT=satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, LV=luottamusväli

Lopputulospuuttuja 2: Muutos depressiomittareiden pisteissä (HAM-D-24, pienin neliösumma, least-squares)

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika	Muutoksen keskiarvo (95% LV) interventioryhmässä	Muutoksen keskiarvo (95% LV) kontrolliryhmässä	Ryhmiin välinen ero (95% LV)
1.	1 RCT 103 (48/55)	6 viikkoa	–11,1 (–15,2 - –7,1)	–10,6 (–14,8 - –6,8)	–0,5 (–4,2 – 3,3)
Näytön aste: hyvin heikko Näytön laatua on alennettu epätarkkuuden (yksi pieni tutkimus, laajat luottamusvälit) ja epäsuoruuden vuoksi.					

HAM-D =the Hamilton Depression Rating Scale, RCT=satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, LV=luottamusväli

Lopputulospuuttuja 4: haittatapahtumat

Criarcinin tutkimuksessa [1] TMS-hoito oli hyvin siedetty. Tutkimuksessa havaittiin viisi vakavaksi luokiteltua haittatapahtumaa. Näistä kolme oli itsemurhasuunnitelmia, yksi itsemurhayritys ja yksi depression vaikeutuminen. Yhtä lukuun ottamatta nämä tapahtuivat interventioryhmässä, mutta niiden ei arvioitu liittyvän TMS-hoitoon. Muutoin interventioryhmässä oli enemmän lieviä haittatapahtumia, kuten silmien kipua, pahoinvointia, kasvojen nykinää ja päänsärkyä.

References

1. Croarkin PE, Elmaadawi AZ, Aaronson ST, Schrodt GR, Jr., Holbert RC, Verdoliva S, et al. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adolescents: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2021;46(2):462-9.
2. Leggett LE, Soril LJ, Coward S ym. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Adult and Youth Populations: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Prim Care Companion CNS Disord* 2015;17
3. Magavi LR, Reti IM, Vasa RA. A review of repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents with treatment-resistant depression. *Int Rev Psychiatry*. 2017 Apr;29(2):79-88. doi: 10.1080/09540261.2017.1300574. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28306351