

## Omtale af internationale MTV-resultater

### *EUnetHTA-rapport*

**Originaltitel:** Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression (Version 4, 30 March 2017)

**Dansk titel:** Repetitiv transkraniel magnetisk stimulation (rTMS) til behandlingsresistent svær depression (marts, 2018)



### **Målgruppe for omtalen**

Nærværende omtale henvender sig til klinikere, som arbejder med eller har interesse inden for dette område samt relevante beslutningstagere og administratorer.

## Overordnet konklusion

Foreliggende evidens er ikke tilstrækkelig til at vise, hvorvidt rTMS er lige så effektivt og sikkert at anvende som elektrokonvulsiv terapi (ECT), som er den behandling, patienter modtager i dag. Resultaterne antyder en højere (ikke-signifikant) responsrate og remission med ECT end med rTMS. Den vægtede gennemsnitlige forskel på depressionsscorer fra baseline til afslutning af behandling var 5,97 point ( $p=0,020$ ) til fordel for ECT. Heterogeniteten i studierne var udbredt og studierne var baseret på små sample sizes. Evidensen indikerer, at rTMS overordnet set er sikker og veltolereret. Resultater fra EUnetHTA-rapporten påviste en mindre kortvarig effekt i forhold til depression til fordel for rTMS ved sammenligning med en særlig placebo-procedure – SHAM, hvor placebobehandling i så høj grad som muligt ligner den rigtige behandling. Effekten kunne dog ikke påvises i et længere tidsperspektiv. Der fandtes ingen alvorlige risici ved anvendelse af begge behandlingsmetoder. Kvaliteten af evidensen er lav og der er behov for yderligere forskning inden for området.

## Hvad er repetitiv transkraniel magnetisk stimulation (rTMS)?

Repetitiv transkraniel magnetisk stimulering (rTMS) er en non-invasiv teknik til stimulering og modulering af hjernens nervebaner. Teknikken er baseret på princippet om elektromagnetisk induktion af et elektrisk felt i hjernen. Stimulationen gives som en række impulser, og feltet skal være af tilstrækkelig størrelse og tæthed i forhold til at kunne depolarisere hjernens neuroner. Når rTMS anvendes gentagne gange, kan den modulere den såkaldte kortikale excitabilitet - nedsætte eller øge den, hvilket siger noget om, i hvor høj grad hjernen reagerer på en given stimulus. Behandlingen gives ud fra forskellige behandlingsprotokoller med forskellig frekvens og styrke, og patienten er vågen under behandlingen. Patienten kan umiddelbart efter behandling genoptage almindelige aktiviteter. Der er visse kontraindikationer ved behandling, herunder metalimplantater i hoved, medicinske implantater (fx pacemaker) samt visse medicinske sygdomme. rTMS er indiceret ved patienter med unipolar, svær depression, som ikke har opnået tilfredsstillende fremskridt med tidligere antidepressiv medicinsk behandling.

## Hvad siger forskningen?

Effekt: sammenligningsgrundlaget for rTMS er SHAM eller elektrokonvulsiv terapi (ECT). Evidensgrundlaget er overordnet set lavt til meget lavt.

rTMS versus SHAM: Samlet RR for responsraten ( $\geq 50$  % reduktion i depressionsscorer<sup>1</sup>) på tværs af 19 studier var 1,82 (95 % CI 1,18-2,82,  $p = 0,0068$ ) (moderat grad af heterogenitet i studier) – hvilket tyder på næsten dobbelt så stor behandlingsrespons ved rTMS end ved SHAM. Samlet RR for remissionsraten var på tværs af 12 studier 2,16 (95 % CI 1,42-3,29,  $p = 0,0003$ ) (ingen heterogenitet i studier) – hvilket antyder dobbelt så stor chance for remission blandt rTMS-patienter end ved SHAM. I gennemsnit reducerede rTMS depressionsscorer med ca. 2,31 point mere end SHAM ( $p < 0,001$ ), hvilket dog er under den gennemsnitlige tærskelværdi, der a priori blev anset som værende klinisk relevant (tærskel på 3,5 point). Ovenstående effektforhold kunne ikke påvises på længere sigt i followupstudier.

rTMS versus ECT: Samlet RR for responsraten ved behandlingsafslutning var 1,72 (95 % CI 0,95-3,11,  $p = 0,72$ ) i ECT's favør (høj grad af heterogenitet i studier). Effekforholdet antyder en højere respons med ECT end med rTMS. Samlet RR for remission var 1,44 (95 % CI 0,64-

---

<sup>1</sup> Hamilton Depression Rating Scale, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Beck Depression Inventory og Quick Inventory of Depressive Symptomatology

3,23,  $p = 0,375$ ) ved afslutning af behandling igen i ECT's favør (høj grad af heterogenitet i studier). Den vægtede gennemsnitlige forskel på depressionsscorer fra baseline til afslutning af behandling var 5,97 point ( $p = 0,020$ ) til fordel for ECT, hvilket er højere end den gennemsnitlige tærskelværdi, der a priori blev defineret som værende klinisk relevant (høj grad af heterogenitet i studier). I ét studie rapporteres vedr. selvmordsrisiko. Disse resultater antyder en reduceret selvmordsrisiko ved ECT-behandling i forhold til rTMS.

Risici:

rTMS versus SHAM: I de inkluderede studier fandtes hovedpine som værende almindelig bivirkning. Andelen af patienter med hovedpine varierede fra 0 til 60 % i rTMS-gruppen og 0 til 50 % i SHAM-gruppen. Besvimelser forekom ikke i nogen af studierne. Forbigående svækkelse af hukommelsen fandtes hos fem patienter (16,7 %) i rTMS-gruppen og hos en patient (4,3 %) i SHAM-gruppen.

rTMS versus ECT: Der fandtes ingen alvorlige forhold ved anvendelse af apparatur. De mest almindelige bivirkninger var igen hovedpine blandt rTMS-behandlede patienter. Der fandtes ingen bivirkninger hos ECT-behandlede patienter.

## Baggrund

Målgruppen for behandling er patienter med behandlingsresistent, svær depressiv lidelse (TRD), hvor behandlingsresistent her defineres som et ikke tilfredsstillende resultat ved behandling med mindst to forskellige typer antidepressiv medicin (i monoterapi). Forfatterne til EUnetHTA-rapporten bemærker selv at definitionen endnu ikke er standardiseret. Der er således også manglende konsensus om respons på relevant behandlingseffekt. Flere studier klassificerer  $\geq 50$  procent forbedring fra baseline målt på forskellige depressionsscorer som relevant effekt, og remission (tilbage til normalområde) defineres som en score mindre end eller lig en fastsat cut-off-værdi som definerer et normalområde.

Udbredelsen af unipolar TRD er ikke kendt grundet mangel på internationalt anerkendte og standardiserede definitioner. Svær depressiv lidelse er dog vist at være en af de førende årsager til funktionsnedsættelse og forventes at være den næstmest invaliderende sygdom på tværs af alle lande inden 2020. Forekomsten af TRD anslås at være 15–35 % af alle patienter med svær depressiv lidelse.

På grund af forskelle i behandling bør diagnosen unipolær, svær depressiv lidelse bekræftes, og anden diagnose såsom bipolar depression eller dystymi udelukkes. Behandlingsforløbet hos patienter, der kan være resistente over for behandling, vurderes normalt via klinisk undersøgelse samt en gennemgang af journalen.

## Hvad er rapportens resultater baseret på?

Udvælgelsen af vurderingselementer (analysespørgsmål) i EUnetHTA-rapporten er baseret på EUnetHTA's Core Model for Rapid Assessments.

Der blev gennemført systematisk litteraturgennemgang til at belyse effekt og risici ved rTMS samt alternativer. På baggrund af det omfattende antal studier (randomiserede studier, systematiske reviews og metaanalyser) blev den systematiske litteratursøgning og analyse af studierne gennemført i to faser: sekundære undersøgelser (dvs. MTV-rapporter og systematiske reviews) blev screenet som et første skridt og evalueret ud fra deres formål, inklusions- og eksklusionskriterier samt kvalitet. Primære studier blev vurderet til inklusion som det næste skridt. Der var ikke begrænsninger på sprog.

Litteraturgennemgangen omfattede MTV-rapporter og systematiske reviews fra 2012–2016. På baggrund af søgeperiode i MTV-rapport fra Health Quality Ontario blev gennemført litteratursøgning efter RCT-studier i tidsperioden for denne rapports slutsøgedato – fra november 2014 til januar 2017. Søgte databaser var Cochrane Library, Centre for Research and Dissemination (CRD), Embase, Medline, PsychInfo samt hånd søgning.

Udvælgelse af relevante studier blev udført af to uafhængige forskere. Til vurdering af studiers kvalitet blev anvendt AMSTAR til systematiske reviews og Cochrane's Risk-of-bias-Tool til RCT-studier.

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) blev anvendt til at vurdere kvaliteten af evidensen.

### **Link til EUnetHTA-rapporten**

[https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/OTCA05\\_Repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-TRD.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/OTCA05_Repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-TRD.pdf).

### **Hvad er EUnetHTA?**

EUnetHTA er et formaliseret samarbejde mellem ca. 60 europæiske MTV-institutioner. EUnetHTA formidler høj kvalitets-MTV-samarbejde i Europa. Europæiske MTV-institutioner betragter EUnetHTA som en effektiv måde at samarbejde på.

EUnetHTA's mission er at støtte samarbejdet mellem europæiske MTV-organisationer med henblik på at tilføre merværdi til sundhedssystemer på europæisk, nationalt og regionalt plan.

EUnetHTA vil gennem sine aktiviteter understøtte en effektiv produktion og anvendelse af MTV i lande i Europa, understøtte en uafhængig og videnskabeligt baseret platform, hvorigennem MTV-institutionerne kan udveksle og udvikle MTV-viden og metodologi samt bidrage til effektiv kommunikation med relevante interessenter i forhold til større gennemsigtighed, objektivitet, korrekte procedurer og passende involvering af interessenter.

DEFACTUM, Region Midtjylland, varetager tovholderfunktionen for det tværregionale MTV-arbejde i Danmark og repræsenterer således Danmark i det internationale MTV-arbejde i EUnetHTA.

Denne omtale er udarbejdet af Claus Løvschall, seniorprojektleder og ekstern lektor, cand.scient.san.