

Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) als behandeling van bipolaire depressie

A. DE BRUIJN, I. TENDOLKAR, J. SPIJKER, M. LOCHMANN VAN BENNEKOM, P. VAN EIJDHOVEN

ACHTERGROND Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) is effectief bevonden voor de behandeling van unipolaire depressies. Of dit ook geldt voor bipolaire depressies is nog onbekend.

DOEL Kritische evaluatie van beschikbare evidentie naar de effectiviteit van rTMS bij de bipolaire depressie.

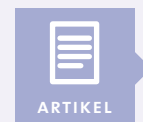
METHODE Review van RCT's en openlabelstudies.

RESULTATEN Vier RCT's en vier openlabelstudies werden geïncludeerd. Drie van de vier RCT's toonden geen voordeel boven placebo aan. Alle openlabelstudies lieten een significante verbetering zien. Eén proefpersoon kreeg hypomane symptomen. Binnen de studies werden veel verschillen gevonden in gebruikte rTMS-parameters, geïncludeerde diagnoses en medicatiegebruik.

CONCLUSIE Er zijn nog onvoldoende studies van goede kwaliteit om uitspraken te doen over de effectiviteit van rTMS bij bipolaire depressies. Er lijkt geen verhoogd risico te zijn op het ontstaan van (hypo)manie door rTMS bij bipolaire depressies.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 605-611

TREFWOORDEN bipolaire depressie, bipolaire stoornis, rTMS



De behandeling van bipolaire depressies vormt een lastig klinisch probleem (Vázquez e.a. 2015) vanwege onvoldoende effectiviteit (en soms ook verdraagbaarheid) van hiervoor geregistreerde antipsychotica van de tweede generatie, de beperkte effectiviteit en risico's van antidepressiva en de beperkte antidepressieve werking van stemmingsstabilisatoren. Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) is een bewezen effectieve behandeling voor unipolaire depressies (Berlim e.a. 2014; Gaynes e.a. 2014). De vraag is of rTMS ook effectief is voor de behandeling van bipolaire depressies.

McGirr e.a. (2016) hebben onlangs een meta-analyse verricht met gegevens van de subgroep patiënten met een bipolaire depressie die geïncludeerd waren in RCT's naar de effectiviteit van rTMS bij met name unipolaire depressies. Zij vonden bij patiënten met bipolaire stoornis een statistisch significant hoger aantal met een respons in de groep

die actieve behandeling ontving tegenover de groep die placebobehandeling ontving, namelijk 47 van de 106 (44,3%) versus 19 van de 75 (25,3%), met een *number needed to treat* van 6.

Wij verrichtten een review waarbij wij, anders dan McGirr e.a. (2016), uitsluitend alle primaire studies naar rTMS bij bipolaire depressie opnamen, waarbij we vanwege het beperkte aantal onderzoeken naast gecontroleerde studies ook openlabelstudies opnamen. Het resultaat is dat wij veel studies die McGirr e.a. niet hebben opgenomen in hun analyses wel in onze review zullen beschrijven.

METHODE

We includeerden RCT's waarin men het effect van rTMS onderzocht voor bipolaire I- of II-depressie vergeleken met een shamconditie en openlabelstudies. Een minimum van 10 proefpersonen werd aangehouden. Trials met gangbare

rTMS-technieken als zelfstandige of als toegevoegde behandeling werden geïncludeerd.

Primaire uitkomstmaten waren respons ($\geq 50\%$ reductie van symptomen) en remissie op basis van een valide meetinstrument. Indien deze niet beschikbaar was, werd de afname van de score op de meetinstrumenten gebruikt. Gerapporteerde bijwerkingen zoals het ontstaan van (hypo)manie werden bekeken.

Elektronische databases Medline (1970-heden), Embase (1974-heden), PsycINFO (1970-heden) en de Cochrane Database of Systematic Reviews werden doorzocht door twee van ons (AdB en PvE). De volgende zoektermen werden gebruikt: 'depression, depressed, major depressive disorder, bipolar, TMS, rTMS, transcranial magnetic stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation'. Zie **FIGUUR 1** voor het selectieproces.

Uit de publicaties extraheerden wij: soort studie (RCT, open label), gebruikte rTMS-techniek, aantal deelnemers, leeftijd, geslacht, diagnoses, stimulusintensiteit als percentage van de motorische drempel in rust (*resting motor threshold*), aantal sessies, totaal aantal pulsen, percentage met een respons, percentage met recidief, gemiddelde afname van de score op het gebruikte meetinstrument, ontstaan van (hypo)manie, en overige bijwerkingen.

AUTEURS

ALEX DE BRUIJN, ten tijde van het schrijven van dit artikel arts in opleiding tot psychiater, Pro Persona GGZ, Nijmegen en afd. Psychiatrie, Radboudumc, Nijmegen; thans: psychiater, Pro Persona GGZ, Tiel.

INDIRA TENDOLKAR, hoogleraar Cognitieve psychiatrie, afd. Psychiatrie, Radboudumc, Nijmegen, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Centre for Neuroscience en Faculteit der Geneeskunde en LVR Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Universiteit van Duisburg-Essen, Essen.

JAN SPIJKER, psychiater en bijzonder hoogleraar Chronische Depressie, Pro Persona GGZ, Nijmegen en Behavioural Science Institute, Radboud Universiteit, Nijmegen.

MARC LOCHMANN VAN BENNEKOM, psychiater, Pro Persona GGZ, Nijmegen.

PHILIP VAN EIJDHOVEN, psychiater, afd. Psychiatrie, Radboudumc, Nijmegen en Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Centre for Neuroscience.

CORRESPONDENTIEADRES

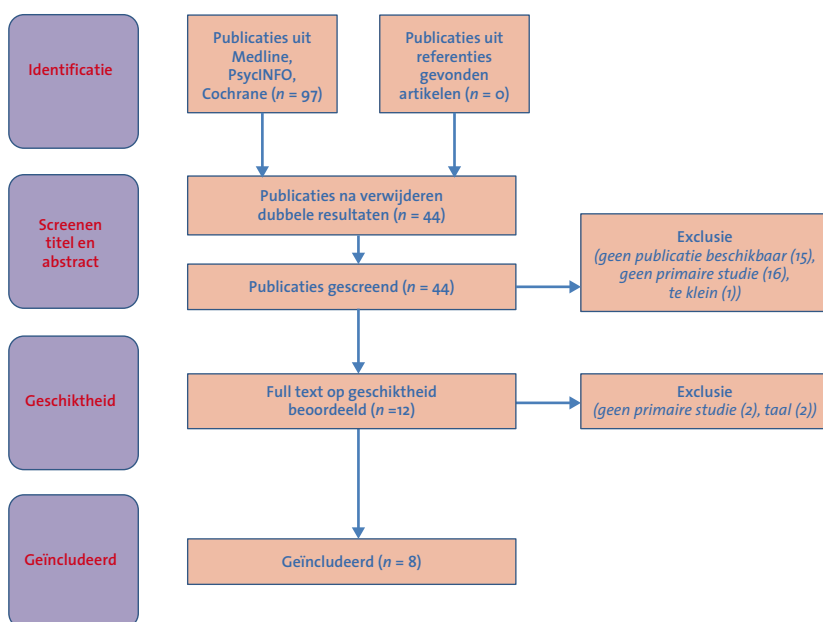
Alex de Bruijn, Postbus 6237, 4000 HE Tiel.

E-mail: a.de.bruijn@propersona.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-4-2017.

FIGUUR 1 Stroomdiagram studieselectie



RESULTATEN

We includeerden 8 primaire studies in onze review, waarvan 4 RCT's met in totaal 137 patiënten (Dolberg e.a. 2002; Nahas e.a. 2003; Fitzgerald e.a. 2016; Hu e.a. 2016) en 4 openlabelstudies met in totaal 72 patiënten (Dell'Osso e.a. 2009; Harel e.a. 2010; Kazemi e.a. 2014; Woźniak-Kwaźniewska e.a. 2015). Alle geïncludeerde studies betroffen studies naar rTMS als toegevoegde behandeling. De data uit de studies is verwerkt in de overzichtstabel (TABEL 1).

RCT's

De enige positieve RCT is die van Dolberg e.a. uit 2002, waarbij 10 proefpersonen 4 weken actieve rTMS-behandeling ontvingen en 10 proefpersonen 2 weken shambehandeling, om vervolgens 4 weken actieve behandeling te ondergaan. Er werd een statistisch significante verbetering gevonden na 2 weken actieve behandeling vergeleken met een shambehandeling, waarna ook de aanvankelijke shamgroep een verbetering liet zien na 2 weken actieve behandeling.

In hun RCT onderzochten Nahas e.a. (2003) 23 proefpersonen die 2 weken rTMS- of shambehandeling ondergingen bij een al ingestelde behandeling met een stemmingsstabilisator. Er werden geen significante verschillen tussen de groepen gevonden en er deden zich geen bijwerkingen voor. Naar de huidige standaarden is een behandelduur van 2 weken te kort.

In de RCT van Fitzgerald e.a. (2016) werden 46 proefpersonen, verdeeld in twee groepen, behandeld met sequentiële rTMS (eerst links, dan rechts) of met een shamprocedure. Proefpersonen hadden niet gereageerd op minstens twee medicatiestappen en rTMS werd toegevoegd aan reeds ingestelde behandeling met medicatie. Significante verschillen werden niet gevonden en er traden geen ernstige bijwerkingen op. Door de combinatiebehandeling werden mensen mogelijk onderbehandeld omdat het totaalaantal pulsen van het deel hoogfrequente rTMS lager was dan de huidige standaard.

In de RCT van Hu e.a. (2016) werden 38 proefpersonen verdeeld in drie groepen. Alle proefpersonen werden ingesteld op quetiapine en daarnaast ontvingen twee groepen actieve rTMS-behandeling (hoogfrequent links of laagfrequent rechts) en een derde groep kreeg shambehandeling. Alle groepen verbeterden sterk, maar er werden geen verschillen tussen de groepen gevonden. Eén proefpersoon kreeg kortdurende hypomane symptomen die geen complicaties gaven en na een paar uur verdwenen. Het gelijktijdig instellen op quetiapine maakt de resultaten van deze studie lastig te interpreteren.

Openlabelstudies

Dell'Osso e.a. (2009) vonden al na 2 weken verbetering bij 11 patiënten die rTMS ondergingen, toegevoegd aan behandeling met een antidepressivum of een stemmingsstabilisator.

In 2010 voegden Harel e.a. 'deep' rTMS toe aan bestaande behandeling met een antidepressivum of stemmingsstabilisator, wat een verbetering gaf van de depressieve klachten. Bij één van de proefpersonen ontwikkelde zich een gegeneraliseerd insult.

In de grootste openlabelstudie (Kazemi e.a. 2014) werd een antidepressief effect gezien van zowel unilaterale linkszijdige als sequentiële (links en rechts) rTMS, toegevoegd aan reeds ingestelde medicatie.

Woźniak-Kwaźniewska e.a. vonden in 2015 een respons van 60% onder 10 patiënten die linkszijdige hoogfrequente rTMS kregen, toegevoegd aan onderhoudsmedicatie.

DISCUSSIE

Effectiviteit

De eerste vraag die wij in deze review wilden beantwoorden, was of rTMS een geschikte behandeling is voor bipolaire depressies. In een recente meta-analyse vonden McGirr e.a. (2016) een voordeel van actieve rTMS-behandeling boven shambehandeling bij patiënten met een bipolaire stoornis in studies die niet primair op bipolaire depressies waren gericht.

Op basis van onze kwalitatieve review, waarin we alleen primaire studies naar de effectiviteit van rTMS voor bipolaire depressies opnamen, kunnen we de conclusie van McGirr e.a. niet zo maar onderschrijven. Wij includeerden vier RCT's met in totaal 137 patiënten. In drie van deze vier (Nahas e.a. 2003; Fitzgerald e.a. 2016; Hu e.a. 2016) vonden de onderzoekers geen voordeel van rTMS boven placebo, terwijl in één kleine RCT met 10 patiënten per groep Dolberg e.a. (2002) wel een verschil tussen rTMS en placebo vonden. Samenvattend: er is nog te weinig evidentie om uitspraken te kunnen doen over de effectiviteit van rTMS bij bipolaire depressies. Er is een opvallend gebrek aan goed uitgevoerde RCT's naar de effectiviteit van rTMS voor de behandeling van bipolaire depressies. In het bijzonder ontbreekt een RCT bij patiënten met een bipolaire depressie met het gangbaarste rTMS-protocol voor de behandeling van depressies, te weten hoogfrequente stimulatie van de linker prefrontale cortex gedurende 20 behandelsessies en op ten minste 100% van de motorische drempel in rust.

Op basis van de openlabelstudies lijkt het verder ook belangrijk om een RCT te doen naar de effecten van laagfre-

TABEL 1 Overzicht van geïncludeerde studies naar repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) bij bipolaire depressie

te auteur, jaar	rTMS-techniek	n	M/V	Gem. leeftijd (SD)	Diagnose	% rMT ¹
RCT						
Dolberg 2002	HF li DLPFC	1: Act. 10 2: Pl. 10	1: 5/5 2: 7/3	1: 51,8 (7,4) 2: 59,0 (10,0)	BPI/BPII onbekend	-
Nahas 2003	HF li DLPFC	1: Act. 11 2: Pl. 12	1: 4/7 2: 5/7	1: 42,4 (7,3) 2: 43,4 (9,3)	1: BPI 5, BPII 6 2: BPI 7, BPII 3	110
Fitzgerald 2016	Sequentieel LF re DLPFC + HF li DLPFC	1: Act. 23 2: Pl. 23	1: 10/13 2: 10/13	1: 47,9 (11,9) 2: 49,7 (11,0)	1: BPI 8, BPII 14 2: BPI 11, BPII 12	110
Hu 2016	HF li DLPFC + LF re DLPFC	1: Links 12 2: Rechts 13 3: Pl. 13	1: 5/6 2: 7/5 3: 5/7	1: 27,4 (14,3) 2: 28,3 (10,3) 3: 23,7 (9,80)	BPII	80
Open label						
Dell'Osso 2009	LF re DLPFC	11	3/8	54,36 (10,82)	BPI 5, BPII 6	110
Harel 2010	Linkszijdig dTMS	19	8/11	45,47 (11,61)	BPI/BPII onbekend	120
Kazemi 2014	HF li DLPFC + LF re DLPFC;	1: Bilat. 15 2: Unilat. 15	1: 7/8 2: 6/9	1: 34,67 (11,67) 2: 36,13 (10,29)	BPI/BPII onbekend	1: 100/ 120 2: 100
Woźniak-Kwaźniewska 2015	LF li DLPFC	BP 10	4/6	48,7 (12,6)	BPI/BPII onbekend	120

1: Stimulusintensiteit als percentage van de individuele motorische drempel in rust (resting motor threshold), bepaald door te bekijken bij welke apparaatsterkte een vooraf gedefinieerde reactie van spieren van de hand teweeggebracht kan worden; HF li DLPFC: hoogfrequente stimulatie van de linker dorsolaterale prefrontale cortex; LF re DLPFC: laagfrequente stimulatie van de rechter dorsolaterale prefrontale cortex; dTMS: Deep TMS van de dorsolaterale prefrontale cortex; BPI: bipolaire I-stoornis; BPII: bipolaire II-stoornis; HDRS: Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; BDI: Beck Depression Inventory.

quente stimulatie van de rechter dorsolaterale prefrontale cortex. De beperkte evidentie die er is en de vele onderlinge verschillen tussen de studies maken het ook onmogelijk om op dit moment uitspraken te doen over optimale behandelstrategieën voor de toepassing van rTMS bij de bipolaire depressies. Er is echter ook geen goede reden om aan te nemen dat de behandelrespons bij bipolaire depressies minder goed zou zijn dan bij unipolaire depressies (McGirr e.a. 2016).

Beperkingen

We moeten aantekenen dat alle RCT's werden gekenmerkt door methodologische beperkingen: een kleine onderzoeksgroep (Dolberg e.a. 2002), een te korte (Nahas e.a. 2003) of te weinig intensieve rTMS-behandeling (Fitzgerald e.a. 2016) of interferentie van medicatie (Hu e.a. 2016), waardoor er geen definitieve uitspraken over de effectiviteit mogelijk zijn.

Verder lieten de vier geïncludeerde openlabelstudies weliswaar hogere responspercentages zien, maar door het gebrek aan een placeboconditie zijn deze effecten minder overtuigend, mede doordat het placebo-effect bij de behandeling van depressie als hoog ervaren wordt (Brunoni e.a. 2009).

Aantal sessies	Totaal pulsen	% met reactie	% met recidief	Gem. afname meetinstrument (punten)	Meetinstrument	Bijwerkingen
1: 10 2: 10	-	-	-	1: 6,3 2: 4,2	HDRS	-
10	16.000	1: 36% (4/11) 2: 33% (4/12)	1: 9% (1/11) 2: 8% (1/12)	1: 8,1 2: 8,2	HDRS	Geen
20	(R) 20.000 + (L) 20.000	1: 9% (3/23) 2: 4% (1/23)	1: 9% (2/23) 2: 0% (0/23)	1: 4,9 2: 3,5	HDRS	Geen
20	48.000	1: 73% (8/11) 2: 75% (9/12) 3: 67% (8/12)	1: 30% (3/11) 2: 25% (3/12) 3: 17% (2/12)	-	HDRS	Hypo-manie (1)
15	4500	55% (6/11)	36% (4/11)	6,9	HDRS	Insomnia en hoofdpijn (licht, totaal 3)
20	33.600	63% (12/19)	53% (10/19)	12,9	HDRS	Insult (1)
20	1: (R) 30.000 + (L) 75.000 2: 50.000	1: 80% (12/15) 2: 47% (7/15)	1: 40% (6/15) 2: 40% (6/15)	1: 18,9 2: 12,1	BDI	Geen
10-20	40.000	60% (6/10)	-	-	MADRS	-

Veiligheid

Binnen de door ons gevonden studies (met 151 actieve behandelingen) werd slechts één proefpersoon beschreven die hypomane symptomen kreeg. Deze symptomen gaven geen complicaties en verdwenen spontaan binnen enkele uren, waarna deze deelnemer de studie heeft kunnen afmaken. Het lijkt dus plausibel dat het gebruik van rTMS bij patiënten met een bipolaire stoornis geen groot risico op maniforme ontregeling met zich meebrengt. Hierbij willen wij ook nog verwijzen naar de review van Xia e.a. (2008), waarin zij het optreden van manische symptomen binnen rTMS-studies van unipolaire depressie inventariseerden. Zij beschreven in totaal 53 RCT's en concludeerden dat het gepoolde risico op het ontstaan van een (hypo-)

manische episode 0,84% bedroeg bij behandeling met rTMS, versus 0,73% in de placebogroep. Dit verschil was niet statistisch significant.

CONCLUSIE

rTMS is mogelijk een effectieve en waarschijnlijk een veilige behandeling voor patiënten met een bipolaire depressie, maar is vooralsnog onvoldoende onderzocht in kwalitatief goede RCT's die zich primair op bipolaire depressies richten.

LITERATUUR

- Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med* 2014; 44: 225-39.
- Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ, Fregni F. Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009; doi: 10.1371/journal.pone.0004824.
- Dell'Osso B, Mundo B, D'Urso N, Pozzoli S, Buoli M, Ciabatti MT, e.a. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord* 2009; 11: 76-81.
- Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord* 2002; 4 (Suppl. 1): 94-5.
- Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, McQueen S, Wambeek LE, Daskalakis ZJ. A negative double-blind controlled trial of sequential bilateral rTMS in the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord* 2016; 198: 158-62.
- Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, e.a. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 477-89.
- Harel EV, Zangen A, Roth Y, Reti I, Braw Y, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: and add-on, safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 119-26.
- Hu SH, Lai JB, Xu DR, Qi HL, Peterson BS, Bao AM, e.a. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation with quetiapine in treating bipolar II depression: a randomized, double-blinded, control study. *Sci Rep* 2016; 6: 30537.
- Kazemi R, Rostami R, Khomami S, Horacek J, Brunovsky M, Novak T, e.a. Electrophysiological correlates of bilateral and unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression. *Psychiatry Res* 2016; 240: 364-75.
- McGirr A, Karmani S, Arsappa R, Berlim MT, Thirthalli J, Muralidharan K, e.a. Clinical efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in acute bipolar depression. *World Psychiatry* 2016; 15: 85-6.
- Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 2003; 5: 40-7.
- Vázquez GH, Holtzman JN, Leonardo T, Baldessarini RJ. Efficacy and tolerability of treatments for bipolar depression. *J Affect Disord* 2015; 183: 258-62.
- Woźniak-Kwaźniewska A, Szekely D, Harquel S, Bougerol T, David O. Resting electroencephalographic correlates of the clinical response to repetitive transcranial magnetic stimulation: A preliminary comparison between unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord* 2015; 183: 15-21.
- Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, e.a. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 119-30.

SUMMARY

Usefulness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of bipolar depression

A. DE BRUIJN, I. TENDOLKAR, J. SPIJKER, M. LOCHMANN VAN BENNEKOM, P. VAN EIJDHOVEN

BACKGROUND Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been found to be an effective technique in the treatment of unipolar depression. However, it is not yet clear whether rTMS is also useful in the treatment of bipolar depression.

AIM To evaluate the available evidence that rTMS is effective in the treatment of bipolar depression.

METHOD Review of available literature (RCTs and open-label studies).

RESULTS We looked closely at four RCTs and four open-label studies. In three of the four RCTs the results for patients who had received rTMS were no better than those for patients who had received a placebo. Patients in all four open-label studies showed significant improvement. One individual developed hypomanic symptoms. The studies used many different parameters; some studies included diagnoses, some referred to the type of medication used.

CONCLUSION So far, there is a lack of high quality studies on which we can base our conclusions about the effectiveness of rTMS for the treatment of bipolar depression. The use of rTMS to treat patients with bipolar depression does not seem to increase the risk that a patient will develop (hypo)mania.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 605-611

KEY WORDS bipolar depression, bipolar disorder, rTMS