

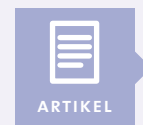
Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie bij therapieresistente depressie; voorstel voor een behandelprotocol

S.M. VAN BELKUM, M.K. DE BOER, G-J. TAAMS, D.J.L.G. SCHUTTER, A. ALEMAN, R.A. SCHOEVERS, B.C.M. HAARMAN

- ACHTERGROND** De behandeling met repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) voor therapieresistente depressie is voldoende wetenschappelijk onderbouwd om toegepast te kunnen worden in de klinische praktijk. Ook wordt rTMS sinds kort vergoed door zorgverzekeraars wanneer deze wordt aangeboden in combinatie met cognitieve gedragstherapie.
- DOEL** Een voorstel doen voor een behandelprotocol voor rTMS in Nederland.
- METHODE** Literatuurstudie en een kritische beschouwing van beschikbare internationale behandelrichtlijnen voor rTMS.
- RESULTATEN** rTMS is een veilige behandelmethode voor patiënten met een matig-ernstige tot ernstige, relatief therapieresistente depressie. Het is onduidelijk hoe lang het behandel-effect aanhoudt. Wij adviseren om te stimuleren ter plaatse van de linker dorsolaterale prefrontale cortex, op een intensiteit van 120% van de motordrempel, op een frequentie van 10 Hz, met 3000 pulsen per sessie gedurende 20-30 sessies.
- CONCLUSIE** Op basis van de beschikbare evidence geniet het voorgestelde behandelprotocol de eerste voorkeur als het gaat om het gebruik van rTMS voor het acuut verminderen van de ernst van depressieve symptomen. Daarnaast stellen wij voor om systematisch gegevens te verzamelen over behandeling met rTMS en uitkomsten, om de inzet van rTMS in de klinische praktijk verder te optimaliseren.

TUJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)11, 766-773

TREFWOORDEN depressieve stoornis, neuromodulatie, repetitieve transcraniële magnetische stimulatie, rTMS, therapieresistente depressie



ARTIKEL



Hoewel er diverse effectieve behandelingen voor depressie beschikbaar zijn, is de uitkomst lang niet altijd optimaal (Rush e.a. 2006; Perlis e.a. 2006; de Maat e.a. 2007; Cuijpers e.a. 2013a; 2013b). Derhalve wordt veel verwacht van behandeling met niet-invasieve hersenstimulatie (NIBS) (Holtzheimer & Mayberg 2012). De effectiefste vorm van NIBS bij patiënten met een depressieve stoornis is elektroconvulsie therapie (ECT). Sinds 15 jaar bestaat er ook toegenomen belangstelling voor repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) als nieuwe vorm van NIBS (Edel-muth e.a. 2010; Schutter 2011; van Eijndhoven e.a. 2017).

Hoewel verder onderzoek nog uitgevoerd wordt naar andere vormen van rTMS (Martiny e.a. 2010; van Belkum e.a. 2016), is de behandeling middels rTMS voor therapieresistente depressie (TRD) inmiddels voldoende wetenschappelijk onderbouwd om toegepast te kunnen worden in de klinische praktijk (Schutter 2009; 2010; Slotema e.a. 2010). Wel is er discussie over de optimale uitvoering van de rTMS voor depressie (George e.a. 2013). Vragen betreffen de precieze en optimale behandelparameters, factoren die van invloed zijn op de effectiviteit van de behandeling en de duurzaamheid van het behandel-effect, aangezien dat

laatste vooralsnog relatief beperkt lijkt (Kedzior e.a. 2015). Ten slotte ontbreken gestandaardiseerde klinische richtlijnen en behandelprotocollen binnen Nederland, ondanks veel publicaties in nationale en internationale literatuur over behandeling met rTMS.

In juni 2017 concludeerde Zorgverzekeraars Nederland (ZN) dat rTMS voor vergoeding in aanmerking kan komen en adviseerde aan de zorgverzekeraars deze behandeling te vergoeden wanneer deze gegeven wordt in combinatie met cognitieve gedragstherapie (CGT). Hiermee wordt deze nieuwe behandelvorm voor depressie binnenkort ook in Nederland beschikbaar voor een grote patiëntenpopulatie. De afdeling Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) gaat, als tertiair centrum voor de behandeling van patiënten met stemmingsstoornissen, rTMS aanbieden aan patiënten met TRD. Omdat er op dit moment geen landelijke richtlijn beschikbaar is met eenduidige aanbevelingen wat betreft klinische behandeloverwegingen, schreven wij een protocol, op basis van de literatuur en eigen ervaringen, waarin de plaats in de behandeling en de keuze van belangrijke behandelparameters zijn opgenomen.

In dit artikel beschrijven wij dit protocol, inclusief de overwegingen die in onze ogen van belang zijn bij het toepassen van rTMS in de dagelijkse klinische praktijk. Wij hopen dat het de aanzet kan zijn voor een landelijk protocol waarbij instellingen kunnen samenwerken om uitkomsten te evalueren en verder te leren over de optimale toepassing in de praktijk van rTMS.

METHODE

In de recente internationale literatuur zijn goede overzichtsartikelen verschenen die globale richtlijnen geven voor rTMS bij depressie. Dit betreft systematische reviews, meta-analyses en artikelen die (inter)nationale richtlijnen beschreven. Aan de hand hiervan is gekeken naar oorspronkelijke bronartikelen, veelal gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's). De kwaliteit van deze oorspronkelijke RCT's is systematisch beoordeeld door een Europese werkgroep van Europese en andere rTMS-experts, middels een systeem dat gebruikmaakt van de onderdelen van de *Risk of Bias* van het Cochrane Centrum (Lefaucheur e.a. 2014).

In ons overzicht beperkten we ons tot studies die door deze werkgroep zijn gelabeld als behorende tot level I-bewijs. Dat wil zeggen studies van voldoende grootte ($n > 24$ per actieve behandelgroep), waarbij: 1. de randomisering adequaat werd geborgd, 2. de primaire uitkomstmaten duidelijk waren beschreven, 3. de in- en exclusiecriteria duidelijk waren gedefinieerd, 4. adequaat rekening gehouden was met uitvallers en 5. relevante uitgangskennmerken gelijk verdeeld werden over beide groepen. Deze inschatting

AUTEURS

SJOERD VAN BELKUM, arts in opleiding tot psychiater en promovendus, afd. Neurowetenschappen, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

MARRIT DE BOER, psychiater en onderzoeker, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

GERRIT-JAN TAAMS, arts in opleiding tot psychiater, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

DENNIS SCHUTTER, universitair hoofddocent, Donders Institute for Brain, Cognition & Behavior, Nijmegen.

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

ROBERT SCHOEVERS, psychiater, hoogleraar Psychiatrie en afdelingshoofd, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

BENNO HAARMAN, psychiater, onderzoeker en hoofd behandelzaken, afd. Stemnings- en Angststoornissen, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

CORRESPONDENTIEADRES

S.M. van Belkum, UMC Groningen, Universitair Centrum Psychiatrie, Postbus 30.001 (CC30), 9700 RB Groningen.
E-mail: s.m.van.belkum@umcg.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-4-2018.

werd door ons niet overgedaan, daar wij primair geïnteresseerd waren in de gebruikte behandelparameters van deze studies om tot eigen klinische behandelparameters te komen. Publicaties werden geïdentificeerd via een zoekactie in PubMed en via kruisreferenties in internationale richtlijnen.

RESULTATEN

Drie belangrijke overzichtsartikelen zijn verschenen waarin richtlijnen besproken werden voor behandeling met rTMS. Het betreft een overzichtsartikel vanuit het Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT; Milev e.a. 2016) en twee artikelen die zijn verschenen na consensusbijeenkomsten. Het eerste consensusartikel beschrijft de totstandkoming van een Europese richtlijn over rTMS bij neurologische en psychiatrische aandoeningen (Lefaucheur e.a. 2014) met input van Europese en andere experts. Het tweede consensusartikel betreft een protocol voor het toepassen van klinische rTMS bij depressie, ontwikkeld door en afgestemd met klinici die in hun dagelijkse praktijk gebruikmaken van rTMS (Perera e.a. 2016).

TABEL 1 Indicaties en contra-indicaties voor hoogfrequente repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) bij depressie

Indicatie rTMS	Een matig-ernstige tot ernstige depressieve stoornis (eenmalig ofwel recidiverend) in het kader van een unipolaire of bipolaire depressie. Geen afdoende verbetering op twee of meerdere antidepressiva en minimaal één gedegen psychotherapie gegeven in de huidige episode. Geen ECT in de huidige episode.
Absolute contra-indicaties	Epilepsie.
Relatieve contra-indicaties	Epilepsie bij eerstegraads familieleden (ouders/broer/zus/kind). ECT-non-respons. Depressie met psychotische kenmerken. Onvermogen kalm te blijven zitten gedurende de behandeling. Oppervlakkige en geïmplanteerde elektrodes en juwelen en sieraden in het aangezicht die niet verwijderd kunnen worden. Hoge doseringen clomipramine en bupropion. Stoornis in middelengebruik of middelenonttrekking.

TABEL 2 Overzicht van medicamenten/middelen waarbij in combinatie met repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) een marginaal tot licht verhoogd risico op insulden bestaat; over het algemeen hoeven deze niet gestaakt te worden

Licht verhoogd risico op insulden	Imipramine, amitriptyline, doxepine, nortriptyline, maprotiline, chloorpromazine, clozapine, foscarnet, ganciclovir, ritonavir, amfetamines, cocaïne, (MDMA, ecstasy), fencyclidine (PCP, angel's dust), ketamine, gamma-hydroxyboterzuur (GHB), alcohol, theofylline
Marginaal verhoogd risico op insulden	Mianserine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram, reboxetine, venlafaxine, duloxetine, bupropion, mirtazapine, pimozone, haloperidol, olanzapine, quetiapine, aripiprazol, risperidon, chloroquine, mefloquine, imipenem, penicilline, ampicilline, cefalosporines, metronidazol, isoniazide, levofloxacin, ciclosporine, chloorambucil, vincristine, methotrexaat, cytarabine, carmustine (BCNU), lithium, anticholinergica, antihistaminica, sympathicomimetica
Behoedzaamheid bij acute onthouding en intoxicatie	Alcohol, barbituraten, benzodiazepines

Een overzicht van alle indicaties en contra-indicaties is opgenomen in **TABEL 1**. Behandelingen met rTMS zijn veilig (Rossi e.a. 2009). Hoofdpijn en spiertrekkingen zijn het vaakst genoemd als bijwerkingen. Daarnaast bestaat er een zeer kleine kans (< 0,1%) op het ontstaan van epileptische insulden tijdens de stimulatie (Rossini & Rossi 2007). Om deze kans zo klein mogelijk te houden, moet rekening gehouden worden met een marginaal tot licht verhoogde kans op een epileptisch insult wanneer men rTMS combineert met bepaalde geneesmiddelen (Rossi e.a. 2009). We vatten deze middelen samen in **TABEL 2**. Medicatie hoeft over het algemeen echter niet gestaakt te worden bij toepassing van rTMS.

Behandelparameters

Vijf parameters zijn van belang bij behandeling met rTMS:

- locatie van stimulatie;
- stimulusintensiteit;
- stimulatiefrequentie;
- aantal pulsen per sessie;
- aantal sessies.

In het volgende overzicht bespreken we deze parameters en verwijzen naar zes grote RCT's van de hoogste kwaliteit volgens de criteria opgenomen in de Europese richtlijn, met in totaal 778 deelnemers (Lefaucheur e.a. 2014). Van deze zes studies lieten er vijf (beschreven in vier publicaties) een verbetering van depressie-ernst zien (Avery e.a. 2006; O'Reardon e.a. 2007; Jorge e.a. 2008; George e.a. 2010).

Eén studie liet geen verschil tussen actieve en shamstimulatie zien (Herwig e.a. 2007). In deze studie werd tegelijkertijd met de rTMS ook gestart met behandeling met antidepressiva (Herwig e.a. 2007). De zes studies lieten weinig verschil zien qua behandelparameters.

LOCATIE VAN STIMULATIE

Met locatie wordt de plek op de cortex bedoeld waar de TMS-pulsen op gericht worden. Er werden in totaal 40 studies beschreven waarin men stimulatie gericht op de linker dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) onderzocht heeft. Hiervan waren er 26 positief (Lefaucheur e.a. 2014). Echter, ook stimulatie gericht op de rechter DLPFC wordt toegepast en kent een vergelijkbaar antidepressief effect, zo liet een grote meta-analyse van 81 studies zien (Brunoni e.a. 2017). Uit deze zelfde studie bleek dat bilaterale rTMS, simultane stimulatie op de linker en rechter DLPFC, een vergelijkbare werkzaamheid heeft, al is dit minder onderzocht (Brunoni e.a. 2017). Studies waarin men de rechter DLPFC stimuleert, zijn over het algemeen van mindere kwaliteit (volgens de genoemde beoordeling van de werkgroep van Europese en andere rTMS-experts (Lefaucheur e.a. 2014)) en hebben meer wisselende resultaten (3 positief en 2 negatief), met minder studies in totaal (linker DLPFC: $n = 40$ versus rechter DLPFC: $n = 5$) (Lefaucheur e.a. 2014).

Er is nog geen optimale wijze om in de klinische praktijk de plek op de schedel te lokaliseren waaronder de DLPFC zich bevindt (Lefaucheur e.a. 2014). Een veelgebruikte methode is om 5 cm voor de *hand motor hotspot* (zie verderop) te stimuleren ("5 cm-regel") (Lefaucheur e.a. 2014). Deze methode is echter niet precies en kan resulteren in tegenvallende behandelresultaten (Herwig e.a. 2001). Met neuronavigatiesystemen kan dit preciezer worden bepaald, waarbij men gebruikmaakt van MR-scans om het gebied op de schedel te plotten waaronder de DLPFC zich bevindt (Fitzgerald e.a. 2009). Dit is echter erg duur. Een andere optie is om het 10/20-eeg-systeem te gebruiken om de juiste stimulatielocatie op de schedel te vinden, wat een goedkope oplossing is met een grotere betrouwbaarheid dan de 5 cm-regel (Herwig e.a. 2003).

Wij concluderen dat er de meeste evidence is voor stimulatie van de linker DLPFC. Alhoewel neuronavigatie het beste lijkt om dit gebied te lokaliseren, kan men vanwege de kosten overwegen om het 10/20-eeg-systeem te gebruiken om de DLPFC te lokaliseren.

STIMULUSINTENSITEIT

Het neurobiologische effect van rTMS is afhankelijk van de intensiteit van de puls. Intensiteit wordt uitgedrukt als percentage van de motordrempel (*resting motor threshold*; RMT). De RMT is de minimale intensiteit waarbij er een

spiertrekking optreedt na stimulatie van de motorische cortex. Deze spiertrekking wordt in een ontspannen ledemaat visueel waargenomen of gemeten middels elektromyografie (emg). In de praktijk wordt de intensiteit gebruikt die nodig is om in 5 van de 10 keer met een enkele TMS-puls een beweging van de rechter hand of duim te produceren. Het corresponderend gebied van de motorische cortex (de *hand motor hotspot*) kan het beste gevonden worden door 5 cm links van de kruin (volgens het 10/20-eeg-systeem (Myslobodsky e.a. 1990)) te stimuleren, om vervolgens via een iteratief proces het gebied in de buurt daarvan te vinden waar met de minste stimulatie-intensiteit alsnog spiertrekkingen worden opgewekt (Conforto e.a. 2004).

Bij een hogere intensiteit is er een grotere kans op een epileptisch insult (Rossi e.a. 2009) én is het antidepressieve effect groter (Gershon e.a. 2003). De eerste studies naar het effect van rTMS in depressie zijn wegens de veiligheid uitgevoerd op een relatief lage intensiteit (80-90% RMT) (Lefaucheur e.a. 2014). Tegenwoordig houdt men in de meeste studies een hogere intensiteit (110-120% RMT) aan (Lefaucheur e.a. 2014; Milev e.a. 2016), waarbij het verschil tussen 110 en 120% RMT nog onduidelijk is en er bij 120% RMT niet meer epileptische insulten worden gerapporteerd (Rossi e.a. 2009). De twee grootste studies ($n = 301$ en $n = 190$) met nagenoeg identieke methodes gebruikten 120% RMT (O'Reardon e.a. 2007; George e.a. 2010). We concluderen dat het wenselijk lijkt voor een stimulatie-intensiteit van 120% RMT te kiezen.

STIMULATIEFREQUENTIE

Het effect van stimulatie lijkt per corticaal gebied sterk afhankelijk van de gebruikte stimulatiefrequentie. De stimulatiefrequentie is het aantal elektromagnetische pulsen per seconde, uitgedrukt in Hertz (Hz). Doorgaans maakt men onderscheid tussen laagfrequente (0,1-1 Hz) en hoogfrequente stimulatie (> 5 Hz). Laagfrequente stimulatie verlaagt de corticale prikkelbaarheid (inhibitie), terwijl hoogfrequente deze juist verhoogt (Fitzgerald e.a. 2006). Stimulatiefrequentie hangt direct samen met de corticale stimulatielocatie: de linker DLPFC wordt hoogfrequent gestimuleerd teneinde deze hypoactieve locus te activeren. De rechter DLPFC wordt laagfrequent gestimuleerd teneinde deze hyperactieve locus te inhiberen (Lefaucheur e.a. 2014).

In de zes studies van de hoogste methodologische kwaliteit wordt uitsluitend op 10 Hz gestimuleerd (Lefaucheur e.a. 2014). Daarmee is er bij stimulatie van de linker DLPFC de meeste evidence voor een hoogfrequente stimulatie van 10 Hz.

PULSEN PER SESSIE

Een vierde parameter die van belang is, is het aantal pulsen per sessie. Hierbij zijn twee begrippen van aanvullend belang: de *stimulus train duration* (STD) en het *intertrain interval* (ITI). Met de STD wordt de duur in seconden bedoeld dat er achtereenvolgend gestimuleerd wordt; de 'on time'. Het ITI is de 'off time': de tijd in seconden tussen twee 'stimulustreinen'. Zo werd er in de twee grootste RCT's gestimuleerd met een STD van 4 seconden op 10 Hz en een ITI van 26 seconden (O'Reardon e.a. 2007; George e.a. 2010). Per 4 seconden werden er dus 40 pulsen gegeven, waarna er 26 seconden geen stimulatie plaatsvond. Deze cyclus herhaalde zich meermaals. In totaal werden er 3000 pulsen gegeven, bij een totale sessieduur van 37,5 minuten (O'Reardon e.a. 2007; George e.a. 2010). Andere studies, van gelijkwaardige kwaliteit, hebben hetzelfde aantal pulsen per sessie gegeven (Lefaucheur e.a. 2014).

Studies waarbij er meer pulsen per sessie werden gegeven, laten een beter resultaat zien dan studies met minder pulsen per sessie (Gershon e.a. 2003). Toch is het aantal pulsen per sessie niet oneindig te verhogen: een hogere frequentie (meer pulsen per seconde) moet gepaard gaan met een kortere STD (minder seconden) omdat anders het risico op epileptische insulten onverantwoord verhoogd blijkt te zijn (Rossi e.a. 2009). Vanwege de veiligheid lijkt het dus niet wenselijk om een STD van een langere duur aan te houden bij hogere frequenties.

We concluderen dat men het best kan kiezen voor 3000 pulsen per sessie, een STD van 4 seconden (40 pulsen bij een frequentie van 10 Hz) en een ITI van 26 seconden. Een sessie duurt dan 37,5 minuten.

AANTAL SESSIES

De laatste parameter die van belang is, is het aantal sessies dat nodig is voor een antidepressief effect. In studieverband loopt dit uiteen van 10 tot 30 sessies (Lefaucheur e.a. 2014). Geadviseerd wordt om 5 sessies per week te plannen en gedurende 4 weken te stimuleren: in totaal 20 sessies (Milev e.a. 2016). Er is daarbij evidence dat het zinvol is om tot 30 sessies door te gaan bij patiënten die wel een respons vertonen, maar nog geen symptoomremissie laten zien (Milev e.a. 2016).

Wij concluderen dat de meeste evidence bestaat voor 20 sessies (5 sessies per week gedurende 4 weken), wat bij partiële respons verlengd kan worden naar 30 sessies (6 weken).

DUUR VAN BEHANDELEFFECT

Alhoewel rTMS effectief lijkt als behandelinterventie voor de acute fase van een depressie (Lefaucheur e.a. 2014), houdt het behandelingseffect mogelijk niet langer dan 4

maanden na de laatste stimulatie aan (Kedzior e.a. 2015). Een belangrijke vraag betreft dan ook of het mogelijk is om met onderhoudsbehandelingen het antidepressieve effect van rTMS te behouden en terugval te voorkomen.

Er zijn meerdere strategieën voor onderhoudsbehandeling met rTMS, bijv. langzaam afbouwen van de stimulatie of stimulatie laagfrequent (bijv. enkele sessies per week) voor langere tijd continueren. Door bijvoorbeeld de stimulatie in één weekend per maand te clusteren zou men het antidepressieve effect mogelijk tot gemiddeld tien maanden kunnen verlengen (Fitzgerald e.a. 2013). Ook kan men overwegen stimulatie opnieuw te starten wanneer een recidiefdepressie dreigt te ontstaan (Fitzgerald & Daskalakis 2012; Haesebaert e.a. 2018).

Helaas zijn onderhoudsbehandelingen in weinig gerandomiseerde studies onderzocht; slechts in één RCT onderzocht men het effect van onderhoudsbehandelingen bij patiënten met TRD. Deze studie liet geen duidelijk effect van onderhoudsbehandeling zien (Benadhira e.a. 2017).

Een andere mogelijkheid om het effect van rTMS te behouden of te versterken is door deze te combineren met psychotherapie, bijvoorbeeld CGT. De rationale hiervan is dat beide verondersteld worden de plasticiteit van het brein te verhogen (Dall'Agnol e.a. 2014; Shou e.a. 2017). In een recente naturalistische openlabelstudie werden 196 patiënten met TRD behandeld middels een combinatie van rTMS en CGT (Donse e.a. 2018). Twee derde van de patiënten vertoonde een respons en 56% raakte in remissie, een effect dat duurzaam aanwezig bleef gedurende zes maanden follow-up. Ongeveer 24% van de deelnemers had een terugval gemiddeld tien maanden na stimulatie (Donse e.a. 2018). Hoewel er geen controlegroep was, laat deze studie zien dat er aanwijzingen zijn dat de combinatie CGT en rTMS effectief is en bekrachtigend kan zijn voor het effect en de duurzaamheid van rTMS.

De duurzaamheid van het antidepressieve effect van rTMS lijkt dus nog gering. Behandelstrategieën die deze duurzaamheid verhogen, zijn nog slecht onderzocht of lijken vooralsnog onvoldoende werkzaam. Meer onderzoek is dus nodig om de optimale onderhoudsstrategie te vinden.

CONCLUSIE

rTMS is niet als standaardbehandeling opgenomen in de recent verschenen zorgstandaard depressieve stoornissen en die voor bipolaire stoornissen, maar toch is er zowel in de klinische praktijk als in onderzoekverband gedegen ervaring mee opgedaan, zoals in de nationale en internationale literatuur beschreven. Alhoewel de duur van het behandelingseffect relatief beperkt is (Kedzior e.a. 2015), zien wij voldoende onderbouwing om rTMS in de klinische praktijk als behandeling van een depressieve episode toe

te passen, naast de gebruikelijke psychotherapeutische, farmacologische en elektroconvulsieve behandelopties voor depressie.

De parameters die wij in dit overzicht beschreven, zijn het uitgangspunt om de behandeling zo veilig en effectief mogelijk te maken. Aangezien deze parameters gebaseerd zijn op enkele kwalitatief goede en grote studies, is het nu van belang het veld verder te brengen. Het is belangrijk systematisch gegevens te verzamelen in de klinische setting voor en na de behandeling, voor verdere ontwikkeling van deze behandeling en de interventiepsychiatrie als geheel. We adviseren om de genoemde parameters nu al te gebruiken in reguliere behandelingen en om andere variabelen te onderzoeken in trialverband.

Het is verder aan te bevelen bij elke patiënt een gestructureerde diagnostische vragenlijst af te nemen, zoals het *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) of het *Compo-*

site International Diagnostic Interview (CIDI), in combinatie met een vragenlijst die op meerdere momenten de ernst van de depressiviteit in kaart brengt, zoals de *Inventory of Depressive Symptomatology – Self Rated* (IDS-SR) of de *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS). In combinatie met demografische gegevens, gegevens van de voorgaande behandeling van de huidige episode en een inschatting van de ernst van de mate van therapieresistentie, bijvoorbeeld met de *Maudsley Staging Method* (MSM) (Fekadu e.a. 2009a; 2009b; van Belkum e.a. 2018), kan men trachten voorspellende factoren (*predictors*) te identificeren van patiënten die wel of niet profiteren van rTMS (Schutter & Koerselman 2012). Zo kunnen we streven naar een optimale en geïndividualiseerde toepassing van rTMS voor de complexe behandeling van depressie binnen het bredere aanbod van de interventiepsychiatrie.

LITERATUUR

- Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, e.a. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 187-94.
- Belkum SM van, Bosker FJ, Kortekaas R, Beersma DG, Schoevers RA. Treatment of depression with low-strength transcranial pulsed electromagnetic fields: A mechanistic point of view. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 71: 137-43.
- Belkum SM van, Geugies HH, Lysen TS, Cleare AJ, Peeters FPML, Penninx BWJH, e.a. Validity of the Maudsley staging method in predicting treatment-resistant depression outcome using the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 2018; 79: 10.4088/JCP.17m11475.
- Benadhira R, Thomas F, Bouaziz N, Braha S, Andrianisaina PS, Isaac C, e.a. A randomized, sham-controlled study of maintenance rTMS for treatment-resistant depression (TRD). *Psychiatry Res* 2017; 258: 226-33.
- Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, e.a. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 143-52.
- Conforto AB, Z'Graggen WJ, Kohl AS, Rosler KM, Kaelin-Lang A. Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 812-9.
- Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry* 2013a; 58: 376-85.
- Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF 3rd. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry* 2013b; 12: 137-48.
- Dall'Agnol L, Medeiros LF, Torres IL, Deitos A, Brietzke A, Laste G, e.a. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor in chronic myofascial pain syndrome: an explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *J Pain* 2014; 15: 845-55.
- de Maat SM, Dekker J, Schoevers RA, de Jonghe F. Relative efficacy of psychotherapy and combined therapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 1-8.
- Donse L, Padberg F, Sack AT, Rush AJ, Arns M. Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: Clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stimul* 2018; 11: 337-45.
- Edelmuth RC, Nitsche MA, Battistella L, Fregni F. Why do some promising brain-stimulation devices fail the next steps of clinical development? *Expert Rev Med Devices* 2010; 7: 67-97.
- Eijndhoven P van, Tendolcar I, Schutter DJLG. Minimaal invasieve hersenstimulatie voor unipolaire depressie. *Tijdschr Psychiatr* 2017; 59: 600-4.

- Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, Cleare AJ. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *J Clin Psychiatry* 2009a; 70: 952-7.
- Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulou K, Masterson B, Poon L, e.a. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry* 2009b; 70: 177-84.
- Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimul* 2012; 5: 287-96.
- Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 2584-96.
- Fitzgerald PB, Grace N, Hoy KE, Bailey M, Daskalakis ZJ. An open label trial of clustered maintenance rTMS for patients with refractory depression. *Brain Stimul* 2013; 6: 292-7.
- Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, e.a. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 1255-62.
- George MS, Taylor JJ, Short EB. The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26: 13-8.
- George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, e.a. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 507-16.
- Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 835-45.
- Haesebaert F, Moirand R, Schott-Pethelaz AM, Brunelin J, Poulet E. Usefulness of repetitive transcranial magnetic stimulation as a maintenance treatment in patients with major depression. *World J Biol Psychiatry* 2018; 19: 74-8.
- Herwig U, Satrapi P, Schonfeldt-Lecuona C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 2003; 16: 95-9.
- Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schonfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of 'standard' coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 58-61.
- Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G, e.a. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 441-8.
- Holtzheimer P, Mayberg H. Neuromodulation for treatment-resistant depression. *F1000 Medicine Reports* 2012; 4.
- Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Robinson RG. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 268-76.
- Kedzior KK, Reitz SK, Azorina V, Loo C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials. *Depress Anxiety* 2015; 32: 193-203.
- Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, e.a. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 2150-206.
- Martiny K, Lunde M, Bech P. Transcranial low voltage pulsed electromagnetic fields in patients with treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 163-9.
- Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, e.a. 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; 61: 561-75.
- Myslobodsky MS, Coppola R, Bar-Ziv J, Weinberger DR. Adequacy of the International 10-20 electrode system for computed neurophysiologic topography. *J Clin Neurophysiol* 1990; 7: 507-18.
- O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, e.a. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1208-16.
- Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul* 2016; 9: 336-46.
- Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, e.a. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006; 163: 217-24.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 2008-39.
- Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007; 68: 484-8.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, e.a. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-17.
- Schutter DJ. Transcraniële magnetische stimulatie als behandelingsvorm voor depressie. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 343-53.
- Schutter DJ. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychol Med* 2010; 40: 1789-95.

- Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009; 39: 65-75.
- Schutter DJ, Koerselman F. Changes in psychological functioning signaling antidepressant response onset to transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 2012; 5: 656-7.
- Shou H, Yang Z, Satterthwaite TD, Cook PA, Bruce SE, Shinohara RT, et al. Cognitive behavioral therapy increases amygdala connectivity with the cognitive control network in both MDD and PTSD. *Neuroimage Clin* 2017; 14: 464-70.
- Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 873-84.

SUMMARY

rTMS for treatment resistant depression – proposal for a treatment protocol

S.M. VAN BELKUM, M.K. DE BOER, G-J. TAAMS, D.J.L.G. SCHUTTER, A. ALEMAN, R.A. SCHOEVERS, B.C.M. HAARMAN

BACKGROUND At present, the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant depression is sufficiently substantiated to be applied in clinical practice. In the Netherlands, it will be reimbursed when offered in combination with cognitive behavior therapy.

AIM Proposal for a clinical treatment protocol for rTMS in The Netherlands.

METHOD A study of the literature and a critical appraisal of available international guidelines for rTMS.

RESULTS rTMS is a safe treatment for patients suffering from a moderate to severe depressive disorder that is relatively treatment-resistant. The duration of the effect is still unknown. It is advised to stimulate the left dorsolateral prefrontal cortex using an intensity of 120% of the resting motor threshold, with a frequency of 10 Hz and using 3000 pulses per session during a total of 20-30 sessions.

CONCLUSION The proposed treatment protocol is favored based on the available evidence when rTMS is used as a treatment aimed to acutely decrease the severity of depressive symptoms. It is further proposed to systematically collect technical and outcome data on treatment with rTMS to further improve treatment with rTMS in clinical practice.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)11, 766-773

KEY WORDS major depressive disorder, neuromodulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS, treatment resistant depression