

Haalt rTMS ECT in als behandeling voor depressie? Waarschijnlijk niet in Europa

C. Baeken

Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) heeft een intensieve ontwikkeling doorgemaakt, die in 2008 heeft geleid tot goedkeuring door de FDA als therapie voor therapieresistente depressie (TRD). rTMS is nu in veel landen een goedgekeurde behandeling voor depressie, recentelijk ook voor obsessieve-compulsieve stoornis (OCS), en wordt beschouwd als een potentiële eerstelijnsbehandeling volgens recente Noord-Amerikaanse en Europese richtlijnen. Meerdere gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken, grote naturalistische studies en meta-analyses hebben aangetoond dat voor TRD deze behandeling responspercentages heeft van rond de 50% en hoger.¹ Hoewel de resultaten voor depressie vergelijkbaar zijn met die voor andere antidepressieve interventies, is de zoektocht naar optimaal gebruik van rTMS-parameters nog volop gaande.²

Zal rTMS ECT in de toekomst vervangen?

Dus op de vraag of rTMS in de toekomst elektroconvulsie therapie (ECT) zal gaan vervangen, is het antwoord, voor alle duidelijkheid, neen, daar zijn we nog niet. Vanuit psychiatrisch oogpunt is dit ook geen doel op zich. Integendeel, een correcte toepassing van ECT heeft een reële impact op het welzijn van onze patiënten. ECT laat respons- en remissiecijfers optekenen tot 80-90%, zeker als er sprake is van katatonie en psychotische depressie.³ Bij TRD zijn de respons- en remissiecijfers evenwel lager, maar met 50-60% succespercentages liggen ze nog steeds boven alle andere antidepressieve behandelingen. Bovendien is de snelheid van respons bij ECT wegens TRD toch wel verbazingwekkend te noemen, waarbij patiënten met een ernstige depressieve stoornis binnen enkele weken tijd volledig kunnen herstellen.

Kansen voor versnelde van antidepressieve werking

Studies over snelwerkende antidepressiva zoals ketamine en slaapdeprivatie hebben onze kijk veranderd op hoe snel antidepressieve effecten kunnen optreden, wat heeft geresulteerd in de toepassing van 'versnelde rTMS'-toepassingen (*accelerated*): arTMS). Dit zijn vrij nieuwe rTMS-stimulatieprotocollen, waarbij meerdere dagelijkse sessies worden toegepast, waardoor niet enkel de totale behandelingsduur sterk in tijd wordt verkort (in plaats van weken naar enkele dagen). Naar analogie met ECT werd versnelde rTMS ook geïntroduceerd om respons en remissies te verhogen, hoewel tot op heden de snelheid tot respons de belangrijkste winst lijkt te zijn.

Het Stanford Neuromodulation Therapy (SNT)-protocol voor depressie, volgend op Europees onderzoek, heeft recentelijk internationaal veel aandacht getrokken. Gedurende 5 opeenvolgende dagen worden hierbij dagelijks 10 rTMS-sessies toegepast (iTBS: een aangepaste versnelde stimulatiesequentie van rTMS) en de stimulatiepositie wordt bepaald met functionele beeldvorming. Hoewel de resultaten tot nu bij kleine groepen zijn behaald, worden bij patiënten met ernstige therapieresistente depressie respons- en remissiepercentages van 60-90% gevonden, en dit binnen een week tijd.⁴ Hoewel grotere replicatiestudies onontbeerlijk zijn, wordt de kloof met ECT toch langzamerhand gedicht.

Verliezen we onze pioniersrol in Europa?

Om te beginnen is er nooit echt Europese animo geweest voor de vergoeding van niet-invasieve hersenstimulatie voor klinisch gebruik, dit in tegenstelling tot in niet-Europese landen (met name de VS waar rTMS voor depressie en OCS FDA goedgekeurd is). Slechts een beperkt aantal Europese verzekeringsmaatschappijen - waaronder die in Nederland - vergoedt de behandeling

AUTEUR

Chris Baeken, psychiater, Center for Neurosciences en afd. Psychiatrie, Vrije Universiteit en UZ Brussel; afd. Psychiatrie, Ghent Experimental Psychiatry Lab, Universiteit Gent; en Department of Electrical Engineering, Eindhoven University of Technology.

Correspondentie

Chris Baeken (chris.baeken@gmail.com).

Geen strijdige belangen meegegeeld.

met rTMS voor depressie en geen enkele met transcraaniële elektrische stimulatie (tES), een andere niet-invasieve hersenstimulatietechniek volop in klinisch onderzoek, ook in Europa.

Andere gedeeltelijke verklaringen zijn dat vele psychiaters niet echt bekend zijn met de technieken, aangezien ze ook geen onderdeel van de opleiding vormen, en er geen sterke lobby is, zoals bij de farmaceutische industrie. Als psychiaters zijn we voornamelijk opgeleid tot 'farmacopsychotherapeuten' en buiten de verwijzing voor ECT als 'laatste redmiddel', hebben we weinig ruimte tot verdieping in nieuwe toepassingen.

Het feit dat er geen terugbetaling is aangezien rTMS nog steeds als experimenteel wordt beschouwd - een vicieuze cirkel - kunnen bijkomende argumenten zijn. Toch hebben ook Europese psychiatrische organisaties met als corebusiness neurofarmacologisch onderzoek en disseminatie enige tijd terug een taskforce opgericht waarbij niet-invasieve hersenstimulatie wordt gezien als een nieuwe super-subspecialiteit binnen de neuropsychiatrie.⁵ En inderdaad, vanaf het moment dat er terugbetaling komt, zoals in Nederland, vinden patiënten niet enkel sneller de weg naar zo'n behandeling, maar stijgt ook het aantal centra dat deze aanbiedt en wordt rTMS sneller in de behandelalgoritmen toegepast (zie voor Nederland en België ook de website van de Stichting Hersenstimulatie: <https://www.hersenstimulatie.com>).

Nieuwe belemmerende EU-regels

Hier komt nog bij dat eind vorig jaar, onverwacht, de EU rTMS en tES anders heeft ingedeeld, namelijk niet langer als niet-invasieve medische apparaten klasse IIa (met beheersbare risico's en goedgekeurde behandelingseffecten), maar als invasieve medische apparaten klasse III (de categorie met het hoogste risico, zoals implantaten voor diepe hersenstimulatie).

Hoewel de redenen voor deze omslag onduidelijk zijn, en voornamelijk regulering van medische apparatuur betreffen, blijkt het aangevoerde bewijs over de risico's en de schadelijke effecten van rTMS en tES - dat als rechtvaardiging dient voor deze herindeling - op zijn minst bedenkelijk. Deze beoordeling is in tegenspraak

met het beschikbare wetenschappelijke bewijs, en veel van de vermelde beweringen en veronderstellingen waarop de EU zijn conclusies baseert, zijn gewoonweg onjuist. Dit geldt onder andere voor de stelling dat niet-invasieve hersenstimulatie 'atypische hersenontwikkeling' of 'abnormale patronen van hersenactiviteit' kan veroorzaken.

De EU heeft blijkbaar geoordeeld dat deze technieken een groter risico voor de veiligheid van patiënten vormen dan eerder werd aangenomen, zoals een verhoogd risico voor epilepsie. Dit is eveneens flagrant in tegenspraak met de recentste feitelijke klinische gegevens, die aantonen dat het aantal waargenomen toevallen eigenlijk veel lager is dan men in eerdere richtlijnen aanhield. Zie ook het recente redactioneel in *Brain Stimulation*.⁶

Op korte termijn zal deze herindeling leiden tot hogere kosten en aanzienlijke vertragingen in onderzoek en ontwikkeling van niet-invasieve hersenstimulatie in Europa - de Lage Landen inbegrepen - waardoor de leidende rol van Europees onderzoek verder wordt ondermijnd. Op middellange termijn zal dit EU-besluit deze behandelingen ook minder toegankelijk maken voor patiënten en onderzoek naar andere indicaties ernstig bemoeilijken.

Manifesto

Begrijp me niet verkeerd, dit is geen manifest tegen de Europese Unie, maar in het belang van onze patiënten kunnen we deze kortzichtige beslissing niet zomaar laten passeren. Uitstel van potentieel gunstige behandelingen kan enkel maar uitmonden in onnodig verder lijden van patiënten die met deze behandelvorm gebaat kunnen zijn. Willen we in de Lage Landen pioniers in niet-invasieve hersenstimulatie blijven, zullen we op Europees niveau deze vreemde beslissing moeten aanklaarten, en de betreffende beleidsmakers moeten wijzen op een mogelijke inschattingfout, met ernstige implicaties voor wetenschapsinnovatie in Europa (zie het manifest van de European Society for Brain Stimulation: MANIFESTO - <https://www.brain-stimulation.eu/manifesto-eu-reclassification-of-nibs/>).

Besluit

Dus zal rTMS in de toekomst ECT vervangen voor de behandeling voor depressie? Vooralsnog niet, en hoewel de rest van wereld dichterbij deze optie komt, zal het vermoedelijk niet direct voor Europa zijn. Daarom is het van belang dit probleem ook onder de aandacht van onze Europese collega-psychiaters te brengen, die zich in de nabije toekomst anders zullen afvragen waarom al deze nieuwe behandelopties ontwikkeld en beschikbaar worden buiten Europa en zichzelf onbegrijpelijk achterophinken.

LITERATUUR

- 1 Chen L, Klooster DCW, Martin T, e.a. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation to treat major depression: the past, present and future. *Harv Rev Psychiatry* [ter perse].
- 2 Baeken C, Brem AK, Arns M, e.a. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for depressive disorders: current knowledge and future directions. *Curr Opin Psychiatry* 2019; 32: 409-15.
- 3 Kennedy SH, Giacobbe P. Treatment resistant depression - advances in somatic therapies. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19: 279-87.
- 4 Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, e.a. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A double-blind randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2022; 179: 132-41.
- 5 Pallanti S, Marras A, Dickson SL, e.a. Manifesto for an ECNP Neuromodulation Thematic Working Group (TWG): Non-invasive brain stimulation as a new super-subspecialty. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021; 52: 72-83.
- 6 Baeken C, Arns M, Brunelin J, e.a. European reclassification of non-invasive brain stimulation as class III medical devices: A call to action. *Brain Stimul* 2023; doi: 10.1016/j.brs.2023.02.012.