

# De toepassing van rTMS bij dwangstoornissen in Nederland en België: consensusverklaring

O.A. van den Heuvel, H.L.N. Tandt, K. Scheepstra, I. van Oostrom, C. Bervoets, E. Dijkstra, K. Schruers, I. Tendolkar, N.M. Batelaan, G.-J. Hendriks, A.T. Sack, N. Vulink, I.M. van Vliet, P. van Eijndhoven, S.M.D.D. Fitzsimmons, T.S. Postma, Y.D. van der Werf, M. Arns, C. Baeken

- Achtergrond** In toenemende mate gebruikt men niet-invasieve neuromodulatie, zoals repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS), in de behandeling van neurologische en psychiatrische aandoeningen. Waar rTMS voor behandeling van depressie toenemend terrein wint, is er binnen Nederland/België nog geen consensus over de toepassing ervan bij de obsessieve-compulsieve stoornis (OCS). Er bestaat echter een grote behoefte aan behandelalternatieven wanneer mensen met OCS onvoldoende verbeteren op exposuretherapie en serotonerg werkende antidepressiva.
- Doel** Consensusverklaring over de toepassing van rTMS in de behandeling van OCS.
- Methode** Kritische beschouwing van de evidentie van de huidige literatuur naar de effectiviteit van rTMS voor OCS, met name op basis van de vele recente meta-analyses, door een brede groep van experts op het gebied van rTMS, OCS en behandelrichtlijnen.
- Resultaten** rTMS is een potentieel werkzame behandeling voor OCS met een medium effectgrootte ( $g \approx 0,5$ ). Hierbij blijft het op basis van de huidige literatuur onduidelijk welk stimulatieprotocol het effectiefst is.
- Conclusie** Gezien de huidige evidentie voor de effectiviteit van rTMS voor OCS en het niet-invasieve karakter van deze behandeling, is het te overwegen om rTMS uit te voeren bij moeilijk te behandelen patiënten alvorens over te gaan tot meer invasieve vormen van behandeling, zoals diepe hersenstimulatie of zogenaamde laesiechirurgie.

De obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) heeft vaak een enorme impact op de mentale gezondheid en het sociaal en/of professioneel functioneren van mensen. Verschillende op evidentie gebaseerde behandelingsrichtlijnen bevelen cognitieve gedragstherapie (CGT) met exposure en responspreventie (ERP) en/of serotonerg werkende antidepressiva (selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en clomipramine) aan als eerstekeuzebehandeling. Een significante minderheid van de mensen (25-40%) respondeert onvoldoende of behoudt invaliderende symptomen. Echter, mensen met OCS worden vaak suboptimaal behandeld. Zo is het niet krijgen van CGT, met name de geleide exposure samen met de therapeut, een betrouwbare voorspeller van een slechte behandeluitkomst. Bovendien gebeurt het voorschrijven van medicatie vaak niet zoals geadviseerd in relevante richtlijnen; in het bijzonder is de medicatie vaak te laag gedoseerd.<sup>1</sup> De optimale toepassing van behandeling is gebaat bij een behandelsetting met specifieke OCS-expertise, maar ook dan blijft een subgroep hardnekkige klachten houden. Voor deze subgroep worden neuromodulatietechnieken steeds relevanter, waarbij zowel niet-invasieve,

zoals repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS), als invasieve hersenstimulatietechnieken, zoals diepe hersenstimulatie (DBS), gebruikt worden. Daarnaast bestaat nog de optie van laesiechirurgie, bijvoorbeeld in de vorm van capsulotomie. De Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten heeft DBS goedgekeurd als behandeling van ernstige, therapieresistente OCS in 2009, terwijl diepte-TMS (dTMS) van het dorsale deel van de cortex cingularis anterior (dACC) en de dorsomediale prefrontale cortex (dmPFC) FDA-goedkeuring kreeg voor OCS in 2017. Echter, naast deze FDA-goedkeuring voor het dTMS-protocol zijn er de afgelopen jaren verschillende andere rTMS-protocollen onderzocht, waarbij rTMS zich richt op corticale hubs (oftewel belangrijke knooppunten) in de voor OCS relevante hersennetwerken.<sup>2,3</sup> Deze gebieden betreffen onder meer de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC), (pre)supplementaire motorarea (SMA), orbitofrontale cortex (OFC) en mediale prefrontale cortex (mPFC) (zie **figuur 1**).<sup>4</sup> Desondanks is er nog steeds geen duidelijke consensus over welk protocol moet worden aanbevolen in de klinische praktijk.

## AUTEURS

**Odile van den Heuvel\***, psychiater, hoogleraar Neuropsychiatrie, afd. Psychiatrie en afd. Anatomie & Neurowetenschappen, Amsterdam Universitair Medisch Centrum (Amsterdam UMC); Vrije Universiteit Amsterdam; Amsterdam Neuroscience, Amsterdam.

**Hannelore Tandt\***, psychiater, Centrum voor obsessieve-compulsieve stoornis, dienst Psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Gent, Gent.

**Karel Scheepstra**, psychiater, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC; Amsterdam Neuroscience; Neuro-immunologie Groep, Netherlands Institute for Neuroscience (NIN), Amsterdam.

**Iris van Oostrom**, klinisch neuropsycholoog, Neurocare Clinics, Nijmegen.

**Chris Bervoets**, psychiater, hoogleraar, Katholieke Universiteit Leuven (KULeuven), afd. Neurowetenschappen, Onderzoeksgroep Psychiatrie; Universitair Psychiatrisch Centrum, KULeuven, Academisch Centrum voor Neuromodulatie in de Psychiatrie, Leuven.

**Eva Dijkstra**, promovendus, neurobioloog, Neurowave, Amsterdam; Onderzoeksinstituut Brainclinics, Stichting Brainclinics Foundation, Nijmegen; Faculteit Psychologie en Neurowetenschappen, Universiteit Maastricht.

**Koen Schruers**, psychiater, hoogleraar, Academisch Centrum voor Angst, Dwang en Trauma (ACADT), Mondriaan, Maastricht/Heerlen; Vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie, MUMC+, Maastricht.

**Indira Tendolkar**, psychiater, hoogleraar Psychiatrie, afd. Psychiatrie, Radboudumc; Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Nijmegen.

**Neeltje Batelaan**, psychiater, hoogleraar Angstgerelateerde stoornissen, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC; Vrije Universiteit Amsterdam; GGZ inGeest, Amsterdam Public Health, Amsterdam.

**Gert-Jan Hendriks**, psychiater, bijzonder hoogleraar Angst & depressie bij ouderen, afd. Psychiatrie, Radboudumc; Behavioural Science Institute, Radboud Universiteit, Nijmegen; ProPersona.

**Alexander Sack**, psycholoog/hoogleraar Hersenstimulatie en cognitieve neurowetenschappen, afd. Cognitieve Neurowetenschappen, Faculteit voor Psychologie en Neurowetenschappen, Maastricht University, Maastricht.

**Nienke Vulink**, psychiater, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC.

**Irene van Vliet**, psychiater, afd. Psychiatrie, Leids Universitair Medisch Centrum.

**Philip van Eijndhoven**, psychiater, afd. Psychiatrie, Radboudumc; Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Nijmegen.

**Sophie Fitzsimmons**, promovendus, afd. Psychiatrie en afd. Anatomie & Neurowetenschappen, Amsterdam UMC; Vrije Universiteit Amsterdam; Amsterdam Neuroscience, Amsterdam.

**Tjardo Postma**, promovendus, afd. Psychiatrie, afd. Anatomie & Neurowetenschappen, Amsterdam UMC; Vrije Universiteit Amsterdam; Amsterdam Neuroscience; GGZ inGeest, Amsterdam.

**Ysbrand van der Werf**, hoogleraar Functionele neuroanatomie, afd. Anatomie & Neurowetenschappen, Amsterdam UMC; Vrije Universiteit Amsterdam; Amsterdam Neuroscience, Amsterdam.

**Martijn Arns\***, biologisch psycholoog, Onderzoeksinstituut Brainclinics, Stichting Brainclinics Foundation, Nijmegen; afd. Cognitieve Neurowetenschappen, Faculteit voor Psychologie en Neurowetenschappen, Maastricht University, Maastricht.

**Chris Baeken\***, psychiater, hoogleraar, Universiteit Gent, dienst Psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Gent, Gent Experimentele Psychiatrie Lab; Vrije Universiteit Brussel, dienst Psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Brussel, Brussel; Technische Universiteit Eindhoven.

\*Gedeeld eerste auteur; \*gedeeld laatste auteur, mede namens Stichting NedKAD & Stichting Hersenstimulatie.

### Correspondentie

Prof. dr. Odile van den Heuvel  
(oa.vandenheuvel@amsterdamumc.nl).

### Strijdige belangen

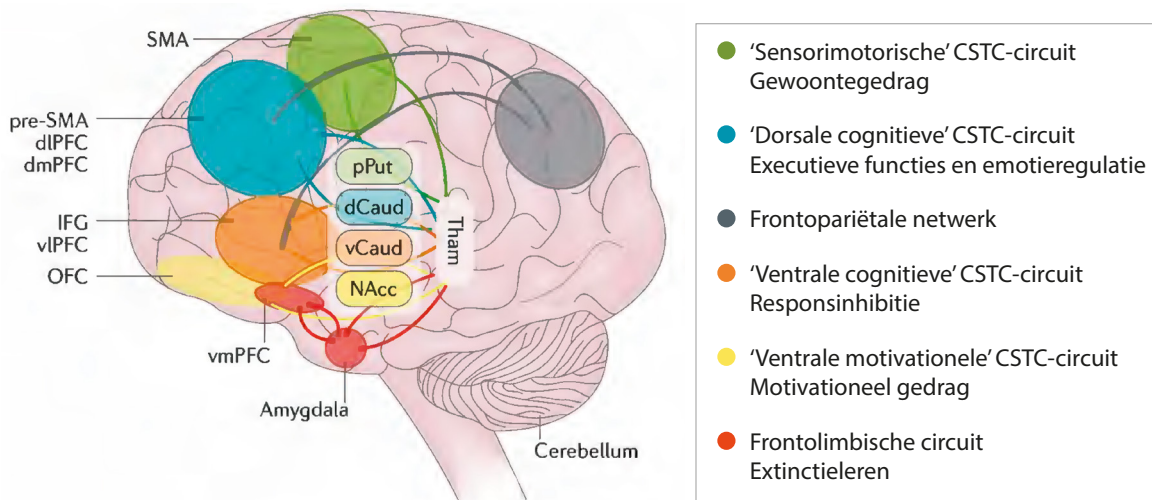
Dijkstra meldde directeur en eigenaar te zijn van Neurowave. Arns meldde opties te bezitten in Sama Therapeutics, adviseur te zijn voor Synaeda en Sama Therapeutics, genoemd te staan als uitvinder op patenten en intellectueel eigendom, maar geen royalties te ontvangen, en meldde apparatuurondersteuning van MagVenture en Deymed. Sack meldde oprichter te zijn van Neurowear Medical, wetenschappelijk adviseur voor PlatoScience Medical, directeur van de International Clinical TMS Certification Course, en apparatuurondersteuning te ontvangen van MagVenture, MagStim en Deymed.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-5-2024.

### Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(7):380-386

**Figuur 1. Betrokken hersencircuits bij OCS en corticale 'hubs' die als target dienen voor rTMS**



Hersencircuits die betrokken zijn bij sensorimotorische, cognitieve, affectieve en motivationele processen onderliggend aan OCS en de corticale hubs die als target dienen voor rTMS: dlPFC, (pre)SMA, mPFC/ACC, OFC. dCaud: dorsale deel van nucleus caudatus; dlPFC: dorso-laterale prefrontale cortex; mPFC: mediale prefrontale cortex; ACC: cortex cingularis anterior; IFG: inferieure frontale gyrus; NAcc: nucleus accumbens; OFC: orbitofrontale cortex; pPut: posterieure deel van putamen; pre-SMA: presupplementaire motorarea; (pre-)SMA: (pre-)supplementaire motorarea; Tham: thalamus; vCaud: ventrale deel van nucleus caudatus; vlPFC: ventrolaterale prefrontale cortex; vmPFC: ventromediale prefrontale cortex (naar Stein e.a. 2019).<sup>2</sup>

In deze consensusverklaring richten we ons specifiek op de evidentie op basis van de internationale literatuur voor de toepassing van rTMS bij de behandeling van OCS, om op basis daarvan een aanbeveling te doen voor de klinische praktijk. Dit is relevant gezien de belangrijke leemte tussen minder invasieve behandelingen zoals gedragstherapie en medicatie enerzijds en invasieve DBS en laesiechirurgie anderzijds. Deze consensusverklaring is opgesteld mede op initiatief van de Stichting Hersenstimulatie en het Nederlands Kenniscentrum Angst en Depressie (NedKAD). Tevens zijn bij het opstellen van deze consensusverklaring vertegenwoordigers betrokken van de richtlijncommissie Angst- en dwangstoornissen, OCS-expertklinieken, het TETRO-consortium (van TMS in Exposure Therapy Resistant OCD), en de Angst Dwang en Fobie stichting. We beogen hiermee tot een breed gedragen aanbeveling te komen voor de plaatsbepaling en eventuele toepassing van rTMS bij OCS in Nederlandse en Belgische ggz-instellingen en ziekenhuizen.

In dit artikel geven we eerst een korte introductie over rTMS, gevolgd door een overzicht van de beschikbare evidentie en aanbevelingen voor de toepassing van rTMS bij OCS zoals overeengekomen met dit team van experts.

### **Wat is repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS)?**

rTMS is een niet-invasieve methode om de excitatie van neuronen en daarmee de functie van de gestimuleerde hersencircuits te beïnvloeden (zie ook het eerdere

consensusartikel over rTMS bij depressie).<sup>5</sup> Het basisprincipe van TMS is de toepassing van korte elektromagnetische pulsen over de schedel, leidend tot de inductie van elektrische stromen in de vlak onder de schedel gelegen corticale neuronen en de neuronen waarmee ze in verbinding staan. Een typisch TMS-apparaat bestaat uit een stimulator die een sterke elektrische stroom kan genereren en een spoel waarin een fluctuerende elektrische stroom magnetische pulsen genereert. Deze magnetische pulsen, wanneer toegediend in de nabijheid van een geleidend medium (de hersenen), induceren een secundaire elektrische stroom in het geleidende materiaal (neuronen en axonen).

In 1985 demonstreerden Anthony Barker en collega's TMS als nieuwe hersenstimulatietechniek, door te laten zien dat een enkele stimulatie van de primaire motorchors leidde tot een motorische respons.<sup>6</sup> Verdere technische ontwikkeling maakte het mogelijk om meerdere pulsen binnen een korte tijd aan te bieden: deze zogenaamde repetitieve TMS (rTMS) heeft geleid tot een aanzienlijke uitbreiding van de mogelijke toepassingen in de neurologische en psychiatrische klinische praktijk. Ook het ontwerp van de TMS-spoel evolueerde door de jaren heen, waardoor meer focale magnetische velden of diepere hersenregio's gestimuleerd kunnen worden. Bij OCS wordt vooral gebruikgemaakt van de 8-vormige spoel (o.a. om de dlPFC of (pre-)SMA te stimuleren) of de recenter ontwikkelde *Hesed coil* of H-spoel om de dieper gelegen dACC te stimuleren. Stimulatie met deze H-spoel wordt in de praktijk *deep* TMS (dTMS) genoemd.

Door meerdere pulsen toe te dienen op hetzelfde hersengebied bij rTMS verandert de prikkelgevoeligheid van dit gebied gedurende een langere periode. Bij hoogfrequente rTMS (HF-rTMS) waarbij TMS-pulsen worden aangeboden in korte treintjes met een frequentie van 10-20 Hz, leidt dit tot een toename van neurale excitatie, terwijl laagfrequente rTMS (LF-rTMS) (1Hz) leidt tot een afname van prikkelgevoeligheid. Bij herhaalde toepassing van rTMS (meerdere sessies) gaat deze differentiatie tussen HF-rTMS (excitatie) en LF-rTMS (inhibitie) niet op. Door de rTMS frequent (dagelijks of meerdere keren per dag) te herhalen, leidt zowel LF-rTMS als HF-rTMS tot langdurende neuroplastische veranderingen in de gestimuleerde hersencircuits. De mate van verandering en duurzaamheid van het effect kan beïnvloed worden door diverse keuzes in het rTMS-protocol (locatie, intensiteit, interval tussen rTMS-sessies, totaal aantal sessies, etc). Recentere ontwikkelingen zijn gericht op andere vormen van stimulatie zoals de *thèta-burststimulatie* (TBS), waarbij in kortere tijd meer stimuli toegediend kunnen worden of zogenaamde *accelerated TBS*, waarbij meerdere (tot wel 10) TBS-sessies per dag worden gegeven.<sup>7</sup> De mogelijkheden van rTMS bij de behandeling van OCS werden voor het eerst onderzocht door Greenberg en collega's, die observeerden dat één enkele rTMS-sessie ter hoogte van de rechter prefrontale cortex een significante afname van compulsies veroorzaakte gedurende meer dan 8 uur bij 12 patiënten met OCS.<sup>8</sup> In 2001 volgde het eerste placebo- of shamgecontroleerde rTMS-onderzoek waarbij 18 patiënten met OCS actieve (n = 10) of sham-rTMS (n = 8) kregen toegediend gedurende 18 sessies (3 x per week gedurende 6 weken), waarbij er in geen van beide condities een significante vermindering van dwangsymptomen optrad.<sup>9</sup> In datzelfde jaar werd een studie gepubliceerd waarbij 12 patiënten met therapieresistente OCS 10 Hz-rTMS (10 sessies gedurende 2 weken) kregen op de rechter (n = 6) of linker (n = 6) prefrontale cortex, waarbij er een significante vermindering was van de dwang na 2 en 4 weken, zonder significant verschil tussen de twee condities.<sup>10</sup> Ook de daaropvolgende jaren werd geen verschil gevonden tussen actieve DLPFC-rTMS versus sham-rTMS.<sup>11-13</sup> Vanaf 2009 werden de eerste studies gepubliceerd waarbij significante symptoomreductie werd beschreven bij actieve pre-SMA-rTMS versus sham-rTMS.<sup>14-15</sup> Inmiddels zijn er veel RCT's naar verschillende toepassingen van rTMS bij OCS uitgevoerd, waardoor de evidentie met meta-analyses beter op waarde kan worden geschat. De resultaten zijn veelbelovend, maar inconsistent, mede door de grote variatie in gebruikte rTMS-protocollen en het gebrek aan statistische bewijskracht binnen de afzonderlijke trials, die veelal nog beperkte grootte hebben. We hebben daarom in deze consensusverklaring vooral gebruikgemaakt van de vele recente meta-analyses.

### Datavergaring en consensusprocedure

De in het navolgende beschreven beschikbare evidentie (laatste literatuurschouw vond plaats 14 juli 2023) werd

gewogen en besproken door alle auteurs tijdens twee expertbijeenkomsten (9 februari 2022 en 16 november 2023). Tevens werd de evidentie onafhankelijk beoordeeld door de leden van de richtlijncommissie Angst- en dwangstoornissen in het kader van de herziening van de richtlijn.

### Overzicht literatuur over rTMS bij de behandeling van OCS

Voor het overzicht van de literatuur baseren we ons op de beschikbare meta-analyses, omdat hierbij de bevindingen van meerdere RCT's geïntegreerd worden, waardoor de behandel-effecten van rTMS voor OCS beter ingeschat kunnen worden. De afgelopen 10 jaar zijn 14 meta-analyses uitgevoerd, allemaal met een net iets andere conclusie.<sup>4,16-28</sup> In al deze meta-analyses samen werden in totaal 40 verschillende RCT's geïncludeerd, waarbij men in de eerste meta-analyse 10 RCT's includeerde en in recentste 26, met een totale steekproefgrootte van respectievelijk 282 en 892 mensen met OCS.<sup>16,18</sup> Naast de selectiecriteria en de beoogde analyses van de meta-analyses spelen het publicatiejaar, de taal waarin de studie verscheen en eventuele publicatiebias en missende data een rol bij de inclusie van de RCT's. De zoekcriteria bij alle meta-analyses betroffen RCT's met patiënten met hoofddiagnose OCS, waarbij actieve rTMS werd vergeleken met sham-rTMS. Andere vaak voorkomende inclusiecriteria waren minimaal 5 rTMS-sessies per behandeling (tot minimaal 10 sessies)<sup>28</sup>, rTMS in monotherapie of als augmentatie op medicatie en/of bestaande psychotherapie. In alle meta-analyses op één na,<sup>20</sup> werd eerst het therapeutische effect op OCS over alle rTMS-condities vergeleken met sham-rTMS (primaire analyse). Hierbij werden de behandel-effecten gekwantificeerd met Hedges' g, een inschatting van *standardized mean difference* (SMD) berekend met scores op de *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS) voor en na behandeling.

In alle meta-analyses werd een significante vermindering van de OCS-ernst gezien na behandeling met actieve rTMS, waarbij Hedges' g varieerde van 0,43 (95%-BI: 0,20-0,65;  $p < 0,001$ ) tot 0,79 (95%-BI: 0,43-1,15;  $p < 0,001$ ), wat overeenkomt met een matig tot groot behandel-effect.<sup>23,25</sup> In de meta-analyses waarbij men echter heeft gecorrigeerd voor heterogeniteit, de mate waarin studies onderling verschillen betreffende de populatie, onderzoekopzet en analysemethode, waren de behandel-effecten kleiner en lag de effectgrootte in de orde van klein tot matig ( $g = 0,29-0,49$ ).

Slechts in een aantal studies onderzocht men het effect van TBS bij OCS, waarbij in een meta-analyse van 3 RCT's met TBS geen significant verschil gevonden werd in vergelijking met sham-TBS.<sup>28</sup> In een aantal analyses werd ook het effect van rTMS op comorbide angst en depressieve symptomen berekend. Er werd een klein, maar significant effect van rTMS gevonden op comorbide angst ( $g = 0,3$ ) en depressieve symptomen ( $g = 0,2-0,3$ ).<sup>4,16,25</sup> Naast de berekening van het rTMS-effect werden in verschillende meta-analyses secundaire analyses uitge-

voerd om beter zicht te krijgen op *moderatoren* van de behandel-effecten, zoals patiëntkenmerken (geslacht, leeftijd, symptoomernst bij de start van de behandeling, duur van de OCS en mate van therapieresistentie) en het type rTMS-interventie (stimulatiefrequentie, stimulatieplaats, aantal pulsen/sessie, totale behandelingsduur en motorische drempelwaarde).

In de netwerkmeta-analyses op basis van *patiëntkenmerken* bleek rTMS even effectief ongeacht leeftijd, geslacht, ernst van OCS en angstsymptomen bij de start van de behandeling en duur van OCS.<sup>18,21,24</sup> De resultaten rond therapieresistentie en depressieve symptomen bij de start van de behandeling zijn minder eenduidig. Zo bleek het klinisch effect groter bij patiënten zonder therapieresistentie, terwijl men in twee andere meta-analyses geen verschil rapporteerde in rTMS-effect bij aan- of afwezigheid van therapieresistentie.<sup>4,21,24,27</sup> Ook bij patiënten met comorbide depressieve symptomen bij de start van de behandeling worden tegenstrijdige resultaten gevonden. Zo vond men in een meta-analyse dat patiënten met OCS zonder comorbide depressie een groter therapeutisch effect hadden.<sup>27</sup> Deze bevinding werd echter tegengesproken in recentere meta-analyses, waarbij een groter effect op OCS-klachten gevonden werd bij patiënten met comorbide depressieve klachten en een grotere verbetering in depressieve symptomen geassocieerd was met een groter rTMS-effect op de dwangernst.<sup>21,24</sup>

Om meer inzicht te krijgen in de verschillende actieve rTMS-protocollen werden in de meeste meta-analyses netwerk-analyses uitgevoerd op basis van veelgebruikte anatomische locaties, stimulatiefrequentie of een combinatie van beide. RCT's met rTMS op zowel de DLPFC, bilaterale (BL-) en rechter (R-)DLPFC als de mPFC/ACC toonden een significant positief effect vergeleken met de sham-stimulatie.<sup>4,17-19,22-23,25,27</sup> Voor rTMS op de (pre-)SMA gaven de meta-analyses een wisselend resultaat, waarbij zowel significante als niet-significante resultaten werden beschreven.<sup>4,16-18,22-23,25,27</sup> Het is van belang te noemen dat in één meta-analyse de dACC- en (pre-)SMA-protocollen samen zijn genomen.<sup>4</sup> Stimulatie op de OFC toonde vooral niet-significante resultaten, met uitzondering van twee meta-analyses.<sup>4,16,18,22,23,25,27</sup> Zowel laag- als hoogfrequente rTMS toonde een significant positief effect; enkel in één meta-analyse<sup>16</sup> rapporteerde men geen significant effect voor HF-rTMS.<sup>17,22,23,27</sup> Bijkomende analyses toonden aan dat LF-rTMS-stimulatie over de (R)DLPFC en (pre-)SMA en HF-rTMS-stimulatie over de (BL)DLPFC en ACC/mPFC een significant positief effect hadden in vergelijking met sham-stimulatie.<sup>4,19,20,27</sup> In een meta-analyse werden geen verschillen in de werkzaamheid van rTMS gevonden afhankelijk van de motorische drempelwaarde (80%, 100%, 110% en 120%), locatie van de stimulatie (DLPFC, OFC en SMA), stimulatiefrequentie (1 Hz, 10 Hz en 20 Hz), noch type TMS-spoel (8-vormige spoel vs. andere types).<sup>24</sup> Zoals in deze laatste meta-analyse beschreven, is het mogelijk dat alle hersengebieden gunstige doelregio's waren voor het verminderen van de dwangernst, maar het is belangrijk om hier twee kritische kanttekeningen bij te plaatsen: 1.

er bestaat aanzienlijke heterogeniteit in de manier waarop stimulatieplaatsen werden geselecteerd in studies (indien gerapporteerd); 2. de heterogeniteit in de presentatie van OCS-symptomen kan van invloed zijn geweest op de effecten van de behandeling. Zo zijn specifieke OCS-symptomen gekoppeld aan verschillende hersennetwerken.<sup>3,24</sup>

## Langetermijneffecten en onderhouds-behandeling

Tot op heden zijn er weinig gegevens beschikbaar over effecten op (middel)lange termijn van rTMS bij de behandeling van OCS. Een meta-analyse liet een significant effect met kleine effectgrootte ( $g = 0,4$ ) zien na follow-up van 4 weken zonder onderhoudssessies; echter, na 6 weken was dit effect niet langer significant.<sup>22</sup> Een andere meta-analyse toonde een significant effect tot 12 weken na rTMS ( $g = 1,26$ ), maar de heterogeniteit was hier groot.<sup>23</sup> Op basis van deze twee meta-analyses kunnen we geen conclusies trekken over de duurzaamheid van effecten na discontinuering van de rTMS. Bovendien is onderzoek met langetermijn-follow-up (bijv. tot 12 maanden) noodzakelijk om zicht te krijgen op de (kosten)effectiviteit op lange termijn.

## Veiligheid en bijwerkingen

Het ontstaan van epileptische insulden ten gevolge van de stimulatie is de ernstigste, acute bijwerking. Binnen de somatisch gezonde populatie is de kans echter zeer klein (0,14/1000 patiënten bij gebruik van een figuur 8-spoel en 0,71/1000 patiënten algehele risico), evenals bij patiënten met epilepsie (ongeveer 1,4%).<sup>29</sup> In de huidige literatuur over OCS is er slechts één melding van een epileptisch insult na rTMS, specifiek na de eerste sessie van het door de FDA goedgekeurde protocol van 20 Hz over de mPFC/ACC.<sup>30</sup> In een recente meta-analyse van 21 RCT's werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd.<sup>4</sup> Ook in meta-analyses, waarbij men het aantal uitvallers gebruikte als maat voor veiligheid/tolerantie, werd geen significant verschil gezien in het aantal patiënten dat het onderzoek verliet in de rTMS- versus de sham-conditie.<sup>4,16,26</sup> De gegevens over de veiligheid betreffen nu vooral de rTMS-protocollen; of de veiligheid en de tolerantie van TBS-protocollen vergelijkbaar zijn, vraagt om verder onderzoek omdat hierbij een hoger insultrisico verwacht kan worden. De veelbeschreven lichte bijwerkingen van rTMS zijn hoofdpijn, sedatie, concentratieproblemen, pijn van de hoofdhuid, vermoeidheid, stemmingswisselingen, geheugenproblemen, duizeligheid en flauwvallen. Er kan echter geen uitspraak worden gedaan over de frequentie van bijwerkingen, aangezien deze niet systematisch gerapporteerd worden in RCT's.<sup>4</sup>

## Combinatiebehandelingen

### rTMS gecombineerd met cognitieve gedragstherapie (exposure en responspreventie)

Gezien het gunstige bijwerkingenprofiel van rTMS zou een combinatie van ERP en rTMS overwogen kunnen worden bij patiënten met OCS (met/zonder medicatie)

bij wie ERP alleen onvoldoende effect heeft of bij wie ERP niet goed op gang komt door ernstige vermijding. Hierbij zou rTMS het effect van ERP kunnen versterken door het verbeteren van prefrontale functie voor betere top-down cognitieve controle over emoties, zoals in een studie naar paniekstoornis is aangetoond.<sup>31</sup> De Wit e.a. toonden ook aan dat HF-rTMS over de linker DLPFC het vermogen tot automatische emotieregulatie kan verbeteren bij patiënten met OCS door de frontale- limbische connectiviteit te beïnvloeden.<sup>32</sup> Op basis van de meta-analyses kunnen we geen conclusies trekken betreffende het additief effect van rTMS bovenop het effect van ERP, daar dit nauwelijks is onderzocht. In twee kleine RCT's werd rTMS (werkelijke rTMS vs. sham-rTMS gedurende 2 weken) toegevoegd aan de bestaande farmacotherapeutische behandeling (SSRI of clomipramine) en wekelijkse (of twee keer per week) groeps-CGT bij 10 opgenomen patiënten met OCS, waarbij patiënten behandeld met rTMS (n = 5) significant verbeterden na 2 weken in vergelijking met de sham-conditie (n = 5).<sup>33-34</sup> Ook een eerdere studie van deze onderzoeksgroep met een gelijkwaardig protocol toonde dezelfde resultaten.<sup>35</sup> In een RCT was er een significante verbetering te zien bij 47 patiënten met OCS behandeld met dTMS (6,7 punten afname op Y-BOCS) t.o.v. 47 patiënten behandeld met sham-dTMS (1 punt afname op Y-BOCS), waarbij voorafgaand aan en gedurende elke sessie een persoonlijke symptoomprovocatie bij wijze van *priming* werd toegepast (bijv. denken aan een vuile deurklink).<sup>36</sup> Bijna alle patiënten (n = 83) werden behandeld met een SSRI in een stabiele dosis of andere medicatie en sommige patiënten kregen een onderhoudsbehandeling CGT. In een heel recent afgeronde Nederlandse RCT (TIPICCO; *TMS Induced Plasticity Improving Cognitive Control in OCD*) werden 61 patiënten met moeilijk te behandelen OCS gerandomiseerd over drie rTMS-condities (110% MT 10 Hz linker DLPFC, 110% MT 10 Hz pre-SMA en 60% 10 Hz vertex), waarbij direct na alle rTMS-sessies ERP plaatsvond. In deze RCT liet 57,4% van de patiënten een behandelrespons zien (> 35% symptoomreductie op de Y-BOCS) zonder een significant verschil tussen de rTMS-condities.<sup>37</sup> De kans bestaat dat in de vertexconditie (die bedoeld was als controleconditie) toch sprake is geweest van stimulatie van de pariëtale cortex, waardoor mogelijk versterking optrad van de cognitieve controle. Een andere verklaring is dat de toegevoegde waarde van rTMS bovenop de reeds zeer krachtige ERP mogelijk bescheiden is en vraagt om een RCT met grotere statistische power. De resultaten van de lopende Nederlandse multicentertrial TETRO (*TMS in Exposure Therapy Resistant OCD*) zullen meer duidelijkheid verschaffen. In dit omvangrijke placebo-gecontroleerde onderzoek naar gecombineerde 1 Hz-pre-SMA-rTMS en gedragstherapie bij 250 patiënten met OCS onderzoekt men de kosteneffectiviteit van rTMS ter plaatsbepaling en besluitvorming over vergoeding van rTMS bij de behandeling van OCS.

## Indicatiestelling en plaatsbepaling van rTMS in OCS-behandelingsalgoritme

Samengevat: de meta-analyses naar de effectiviteit van rTMS bij OCS laten een positief effect zien op het verminderen van de symptoomernst. Voor welke doelgroep rTMS het meest geschikt is, vraagt echter om meer onderzoek. Het meeste onderzoek naar rTMS bij OCS is gericht op moeilijk te behandelen of therapieresistente patiënten, bijvoorbeeld mensen die al verschillende medicijnen hebben geprobeerd. Er zijn bijna geen systematisch gecontroleerde onderzoeken gedaan naar de toepassing bij mensen met OCS die *geen* medicatie hebben geprobeerd. Dit terwijl steeds meer patiënten een sterke voorkeur hebben voor niet-medicamenteuze behandeling wanneer zij onvoldoende verbeteren van gedragstherapie alleen en de meerwaarde van rTMS mogelijk lager is wanneer mensen therapieresistent zijn volgens de criteria zoals gebruikt voor *last-resort* interventies zoals DBS of laesiechirurgie.

Wat betreft de vele keuzes in de beschikbare rTMS-protocollen kunnen we geen duidelijke uitspraak doen over het meest ideale protocol voor de behandeling van OCS. De belangrijkste beperkingen van de huidige literatuur zijn het feit dat de klinische studies meestal in kleine groepen zijn gedaan, van de meeste stimulatie-protocollen slechts één of enkele RCT's zijn uitgevoerd, er behoudens de recente TIPICCO-trial geen directe vergelijkingen zijn gedaan tussen verschillende actieve rTMS-condities, er beperkte gegevens zijn over de langetermijneffecten en het risico op terugval na staken van de diverse rTMS-behandelprotocollen, en de meeste studies rTMS gebruikten als monotherapie. Wel kunnen we concluderen dat voor enkele rTMS-protocollen voldoende bewijs is voor toepassing bij OCS, waaronder stimulatie van de DLPFC, dACC en (pre-)SMA.

Hoewel een expliciete uitspraak over de precieze plaatsbepaling binnen het behandelalgoritme en de ideale anatomische locatie en/of rTMS-parameters op dit moment niet gebaseerd kan worden op wetenschappelijke evidentie, is er wel al voldoende bewijs dat rTMS een plek heeft bij de behandeling van OCS wanneer eerstelijnsbehandelingen (ERP en serotonerg werkende antidepressiva) onvoldoende leiden tot behandel succes, waarbij verschillende protocollen een duidelijke meerwaarde laten zien t.o.v. sham-rTMS. In het huidige behandelalgoritme bestaat momenteel een therapeutische kloof tussen enerzijds de eerstelijnsbehandelingen (ERP en antidepressiva) en anderzijds de invasieve behandelingen zoals DBS en laesiechirurgie. Wanneer eerstelijnsbehandelingen onvoldoende effect sorteren, is het raadzaam de ERP intensiever toe te passen of uit te voeren in de voor de persoon meest relevante context (vaak thuissituatie). Ook kan conform de richtlijn overwogen worden een atypisch antipsychoticum toe te voegen.

Het is daarnaast, gezien de huidige evidentie voor de effectiviteit van rTMS voor OCS, te overwegen om rTMS uit te voeren bij moeilijk te behandelen patiënten alvo-

rens over te gaan tot invasievere vormen van behandeling. Op basis van de verwachting dat gedragstherapie en rTMS een synergistisch effect kunnen hebben wat betreft een langer aanhoudende neuroplastische verandering van de gestimuleerde en getrainde hersencircuits, lijkt gecombineerde rTMS met gedragstherapie (met name ERP) raadzaam. Gezien de complexiteit van de behandeling van OCS adviseren we dit te doen in een in OCS gespecialiseerde setting, waarbij de informatie over de behandelresultaten idealiter wordt gebruikt voor verdere onderbouwing van de wetenschappelijke evidentie.

### Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek

Een belangrijk toekomstig doel is het optimaliseren van het rTMS-protocol om de balans tussen kosten en effectiviteit voor elke patiënt te maximaliseren, evenals de duurzaamheid van het behandelresultaat. Daarvoor is het belangrijk dat men zich realiseert dat OCS een heterogene aandoening is, met verschillende onderliggende mechanismen (bijv. angstextinctie, gewoontevorming, responsinhibitie en emotieregulatie) en symptoomdimensies (bijv. smetvrees, controle en orde/symmetrie) die gerelateerd zijn aan specifieke neurale circuits, die leiden tot diverse rTMS-targets. Onderzoek gericht op factoren die bijdragen aan de variatie in behandelrespons is nodig, bijv. gebruikmakend van metingen van de functie van de betrokken hersennetwerken (met eeg/fMRI), genetische polymorfismen, symptoomprofielen, snelle respons op eerste sessies, enz. Ook zijn gecontroleerde multicenteronderzoeken nodig waarbij verschillende anatomische targets en protocollen rechtstreeks worden vergeleken.

Daarnaast moeten strategieën worden onderzocht om de rTMS-effecten te vergroten. Een voorbeeld is het inzetten van priming, waarbij het gestimuleerde hersennetwerk bijv. door middel van symptoomprovocatie tijdens rTMS wordt geactiveerd om het rTMS-effect te vergroten.<sup>36,38</sup> Deze aanpak is niet getest in studies gericht op andere doelregio's dan de ACC en het echte voordeel ervan is niet onderzocht in gecontroleerde studies. Ook het effect van ERP gecombineerd met rTMS versus ERP alleen of rTMS alleen werd niet eerder onderzocht en hierbij is het wachten op de resultaten van het multicentrische TETRO-onderzoek. Daarnaast heeft men in slechts enkele studies het effect van TBS en verwante geaccelereerde protocollen bij patiënten met OCS onderzocht. TBS-protocollen zouden mogelijk een kosteneffectievere behandelmethode kunnen worden, maar deze vergen uitgebreider onderzoek naar de langetermijneffecten gezien het grote risico op terugval. Ten slotte moet men in toekomstig onderzoek zowel acute als langeretermijneffecten van rTMS bij OCS onderzoeken in de verschillende levensfasen. Aangezien OCS doorgaans in de kindertijd of vroege adolescentie ontstaat en de veiligheid en tolerantie van rTMS als goed worden beschouwd (hoewel meer onderzoek wenselijk is naar de effecten van rTMS op het zich ontwikkelende

brein), is onderzoek naar behandeling met rTMS bij adolescenten ook gerechtvaardigd en wenselijk, omdat zo chroniciteit naar de volwassenheid verminderd kan worden.

---

## CONCLUSIE

rTMS is een potentieel werkzame behandeling voor OCS met een gemiddeld medium effectgrootte ( $g \approx 0,5$ ), iets lager ( $g = 0,29-0,49$ ) wanneer gecorrigeerd wordt voor heterogeniteit. Hierbij blijft het onduidelijk welk stimulatieprotocol het effectiefst is, aangezien de meest gebruikte protocollen (DLPFC, mPFC/ACC, (pre-)SMA en OFC) slechts in kleine studies zijn onderzocht en nooit rechtstreeks met elkaar vergeleken zijn in grote RCT's. Ook is niet eerder onderzocht wat het verschil in effectgrootte is tussen rTMS in monotherapie, de gouden standaard behandeling ERP alleen en de combinatie van rTMS en ERP (met/zonder medicatie). Daarnaast kunnen we met de huidige kennis nog niet concluderen wat de kans op terugval is op langere termijn en daarmee gepaard gaand de noodzaak tot onderhoudsbehandeling. Er bestaat echter een grote behoefte aan behandelalternatieven wanneer iemand met OCS onvoldoende verbetert op ERP en antidepressiva, alvorens over te gaan tot invasievere behandelingen zoals DBS of laesiechirurgie.

### Consensusbepaling

Gezien de huidige evidentie voor de effectiviteit van rTMS voor OCS en het niet-invasieve karakter van de behandeling, is het te overwegen om rTMS uit te voeren bij moeilijk te behandelen patiënten alvorens over te gaan tot invasievere vormen van behandeling zoals DBS of laesiechirurgie. Op basis van de verwachting dat gedragstherapie en rTMS een synergistisch neuroplastisch effect kunnen hebben op de gestimuleerde hersencircuits, en met het oog op de duurzaamheid van het behandelresultaat, lijkt gecombineerde rTMS met gedragstherapie (met name ERP) raadzaam. rTMS op de DLPFC, dACC of (pre-)SMA heeft bewezen meerwaarde. Gezien de complexiteit van de behandeling bij OCS adviseren we dit te doen in een daarin gespecialiseerde setting, waarbij de informatie over de behandelresultaten idealiter wordt gebruikt voor verdere onderbouwing van de wetenschappelijke evidentie.

De literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.