

HALO-ryhmä:

ERIKA JÄÄSKELÄINENLT, dosentti
Oulun yliopisto, elinikäisen
terveyden tutkimusyksikkö ja
OYS, psykiatrian klinikka**MATTI HOLI**LT, dosentti, tulosaluejohtaja
HUS Psykiatria**ARJA MAINIO**LT, dosentti, vastualueen johtaja
OYS, psykiatrian klinikka**RISTO P. ROINE**LKT, prosessori
Itä-Suomen yliopisto**JAANA ISOJÄRVI**YTM, informaattikko
THL**SINIKKA SIHVO**FT, tutkimuspäällikkö
THL
sinikka.sihvo@thl.fi

Aivojen magneettistimulaatio masennuksen hoidossa

- Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa selvitettiin sarjamagneettistimulaation (rTMS) vaikuttavuutta masennuksen hoidossa, hoidon pitkäaikaisvaikuttavuutta, turvallisuutta, kustannuksia ja eri antotapojen vaikutusta tehoon.
- rTMS-hoito on osoitettu lyhytkestoisissa tutkimuksissa vaikuttavaksi erityisesti lääkeresistentin masennuksen hoidossa, mutta tuloksia pitkäaikaisvaikuttavuudesta on vähän.
- Lumehoitoon verrattuna rTMS oli tehokas heti hoidon jälkeen, mutta arviot sen kliinisestä vaikuttavuudesta vaihtelivat. NNT-luku eri tutkimuksissa vaihteli välillä 3,4–10. Teho väheni kuuden kuukauden seurannassa.
- rTMS on todennäköisesti lääkehoitoa kustannusvaikuttavampaa, mutta sähköhoito on rTMS-hoitoa kustannusvaikuttavampaa.
- rTMS ylläpito-hoidon tehosta ja tehokkaasta hoidon toteuttamistavasta tarvitaan lisää tutkimustietoa.

Aivojen transkraniaalisessa magneettistimulaatiohoidossa (transcranial magnetic stimulation, TMS) kallon läpi johdetaan magneettikenttä, jolla saadaan aikaan aivokuoren hermosolujen toiminnan kiihtyminen tai hidastuminen. Toistettavaa, sarjana annettavaa magneettistimulaatiota (repeated TMS, rTMS) käytetään tai kokeillaan useiden psykiatristen ja neurologisten sairauksien hoidossa. rTMS-hoitoa on käytetty eri-

vaikuttavuutta, kustannuksia ja eri antotapojen (perinteinen, navigoitu) vaikutusta tehoon.

Transkraniaalinen magneettistimulaatio

Aivojen magneettistimulaatio perustuu sähkömagneettiseen induktioon, jossa toistettujen magneettikentän muutosten avulla aivokuorella indusoidaan paikallisia sähkövirtoja, joiden tuloksena hermosoluja depolarisoituu. Muuttuva magneettikenttä saadaan aikaan voimakkaalla sähkövirralla, joka johdetaan stimulaatiokelaan. Sarjamagneettistimulaation ajatellaan johtavan serotoniinin ja sen hajoamistuotteiden pitoisuuksien lisääntymiseen aivoissa, ja myös dopamiinin aineenvaihdunta muuttuu. On saatu viitteitä siitä, että rTMS saattaa vaikuttaa hermosolujen muovautuvuuteen myönteisellä tavalla (5,3,6,7).

Masennuspotilaiden vasen prefrontaalialue on hypoaktiivinen verrattuna oikeaan prefrontaalialueeseen. Siksi masennuksen magneettistimulaatiohoidossa käytetään yleensä joko vasemman dorsolateraalisen prefrontaalialueen nopeataajuista stimulaatiota (high frequency > 1 Hz, yleensä 10 Hz) tai aivojen toiminnan tasapainottamiseksi (inhibitio) oikean dorsolateraalisen prefrontaalialueen hidastajuista, harvajaksoista stimulaatiota (low frequency < 1 Hz). Sarjana annettavassa rTMS-hoidossa aivoja stimuloidaan toistuvilla sarjoilla, esimerkiksi antamalla neljäkymmentä puolen minuutin välein toistettua viiden sekunnin kestoista 10 Hz:n sar-

rTMS-hoidossa aivoja stimuloidaan toistuvilla sarjoilla.

tyisesti lääkeresistentin masennuksen hoidossa. Lääkeresistentinä masennusta pidetään, jos potilas on käyttänyt vähintään kahta asianmukaisesti toteutettua masennuslääkehoitoa saamatta selvää vastetta.

Masennuspotilaista noin puolet ei hyödy lääkehoidosta ja 20 %:lla vaste jää osittaiseksi (1). Hoitoresistentin masennuksen hoidossa voidaan hyödyntää myös muita neurostimulaatiohoitoja, kuten sähköhoitoa, vagushermostimulaatiota ja syväaivostimulaatiota tai ketamiini-infuusiohoitoa (2,3). Suomessa rTMS-hoitoa suositetaan osana akuutin ja lääkeresistentin depression hoitoa (näytön aste A) (4).

Tässä katsausartikkelissa arvioidaan rTMS-hoidon vaikuttavuutta masennuksen hoidossa eri-ikäisissä potilasryhmissä, sen pitkäaikais-



VERTAISARVIOITU 

KIRJALLISUUTTA

- 1 Gaynes BN, Lux LJ, Lloyd SW ym. Interventions for treatment-resistant depression in adults. Comparative effectiveness review
No. 33. (Prepared by RTI International-University of North Carolina (RTI-UNC) Evidencebased Practice Center under Contract No. 290-02-00161.). AHRQ Publication No. 11-EHC056-. Agency for Healthcare Research and Quality. September 2011. 2011.
- 2 Taiminen T. Lääkeresistentin masennuksen hoito Duodecim. 2013;129:2149–56.
- 3 Leppämäki S. Neurostimulaatiohoidot – tulevaisuuden psykiatria. Suom Lääkäril 2012;67:2454.
- 4 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Depressio. Käypä hoito -suositus 6.7.2016. www.kaypahoito.fi
- 5 Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A ym. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol 2014;125:2150–206.
- 6 Noda Y, Silverstein WK, Barr MS ym. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in depression: a systematic review. Psychol Med 2015;45:3411–32.
- 7 Hagelberg N, Harno H, Sajjonkari M ym. Transkraniaalinen magneettistimulaatio neuropaattisen kivun hoidossa. Suom Lääkäril 2017;72:214–214g.
- 8 Määttä S, Vaalto S, Könönen M, Säisänen L. Navigoitu magneettistimulaatio – uusi apu moneen sairauteen. Suom Lääkäril 2012;67:2919.
- 9 Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S ym. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. Neuro-psychopharmacology. 2009;34:1255–62.
- 10 Leggett LE, Soril LJ, Coward S, Lorenzetti DL, MacKean G, Clement FM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adult and youth populations: a systematic literature review and meta-analysis. Prim Care Companion CNS Disord 2015;17(6):10.4088/PCC.15r01807. eCollection 2015.
- 11 Liu B, Zhang Y, Zhang L, Li L. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. BMC Psychiatry 2014;14:342,014-0342-4.

jaa. Yhden hoitokerran kokonaiskesto on noin puoli tuntia, ja hoitoja annetaan päivittäin 2–6 viikon ajan. Potilas on hoidon ajan hereillä.

Ennen ensimmäistä hoitokertaa määritetään sopiva annos ja stimulaatiopaikka. Perinteisessä hoitoalueen määrittelytavassa stimuloitinkela asetetaan tuolissa istuvan potilaan päällelta hie-man vasemmalle ja yksittäisillä stimuluksilla paikannetaan I–V sormen lihasten optimaalinen stimulaatiokohta EMG-laitteen avulla. Tämän jälkeen stimulaatiointensiiteettiä lasketaan pienimpään vasteen tuottavaan intensiteettiin, jota kutsutaan motoriseksi kynnykseksi (motoral threshold, MT). Hoitoannos suhteutetaan potilaan motoriseen kynnykseen. Stimulointi suunnataan etuotsalohkoon (dorsolateraalinen prefrontaalialue), joka paikannetaan joko magneettikuvan avulla, standardi-EEG-pisteitä käyttäen tai käsin motorisen kynnyksen mittauspisteestä (ns. 5 cm:n sääntö eli kaksi sormenleveyttä motoriselta korteksilta anteriorisesti). Neuronavigaatiossa eli navigoidussa rTMS:ssä hoito voidaan kohdentaa pään magneettikuvan avulla yksilöllisen anatomian mukaisesti pienelle alueelle. Oletuksena on, että rTMS-hoidon toistettavuus helpottuu ja hoitotulokset paranevat neuronavigaation avulla (8,7,9).

Viime vuosina transkraniaalisen magneettistimulaation rinnalle on kehitetty useita muita stimulaatiotekniikoita (theta burst stimulation, magnetic seizure therapy MST, syvä transkraniaalinen stimulaatio DTMS). Lisäksi kirjallisuudessa on kuvattu monikelastimulaatioita, sähköstimulaatioita ja rTMS:n yhdistelmiä.

Arviointitutkimuksen menetelmät

Tämän katsauksen tavoitteena oli arvioida rTMS:n vaikuttavuutta masennuksen hoidossa aikuisilla, lapsilla, nuorilla ja iäkkäillä sekä hoidon pitkäaikaisvaikuttavuutta, turvallisuutta ja kustannuksia. Vaikuttavuutta tarkasteltiin pääasiassa unipolaarista masennusta sairastavilla. Osassa tutkimuksista oli mukana myös kaksi-suuntaista mielialahäiriöitä sairastavia potilaita, eikä näitä tutkimuksia suljettu pois.

Interventioiksi hyväksyttiin sarjana annetut magneettistimulaatiohoidot (vasemmalle aivohlokolle suunnattu nopeataajuinen, oikealle puolelle annettava hidastaaajuinen sekä kummallekin puolelle annettava rTMS-hoito). H-kellalla annettava syväaivostimulaatio suljettiin pois. rTMS-hoitoa verrattiin lumehoittoon, säh-

TAULUKKO 1.

PICO-muuttujat tutkimuskysymyksen rajaamiseksi.

P (potilaat)	Masennuspotilaat (aikuiset, lapset ja nuoret, vanhuks), joilla on unipolaarinen tai bipolaarinen depressio mukaan lukien lääke-resistentti depressio
I (interventio)	Aivojen unilateraalinen transkraniaalinen nopeataajuinen, hidastaaajuinen tai bilateraalisesti kummallekin aivopuoliskolle sarjana annettava magneettistimulaatiohoito (rTMS), masennuslääkityksen kanssa tai ilman lääkitystä
C (vertailuhoito)	Lumehoito, sähköhoito, masennuslääkkeet, tavanomainen hoito
O (tulomuuttujat)	masennusoireiden väheneminen (vaste, remissio), hoitotuloksen pysyvyys, haittavaikutukset, kustannukset

köhoitoon ja pelkkään lääkehoitoon. Lumehoito pyritään toteuttamaan rTMS-hoitoa vastaavasti, tuottaen mm. tuntemuksia päänahassa (5).

Vaikuttavuutta kuvaavia tulostittareita olivat vasteena masennusoireiden väheneminen yli 50 % validoiduilla mittareilla sekä remissio ja pitkäaikaisvaikuttavuus. Lisäksi etsittiin näyttöä tehokkaimmasta tavasta antaa hoitoa (nopea vs. hidas, unilateraalinen vs. bilateraalinen). Erillisenä kysymyksenä selvitimme, lisääkö oikean stimulaatiokohdan paikannus navigoituna rTMS-hoidon tuloksellisuutta (taulukko 1).

Järjestelmällinen kirjallisuushaku menetelmän vaikuttavuudesta tehtiin helmikuussa 2015 ja se rajattiin käsittämään satunnaistetut tutkimukset, meta-analyysit, järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset sekä terveydenhuollon menetelmien arviointiraportit vuodesta 2010 alkaen. Lapsiin, nuoriin ja vanhuksiin liittyvä tutkimustietoa etsittiin vuosilta 2006–16 ja hauista rajattiin pois ainoastaan tapausselostukset, koska tutkimuksia näissä ikäryhmissä oli vähemmän. Lisäksi navigoitavasta rTMS-hoidosta ja kustannuksista tehtiin omat erilliset haut. Kaikki haut päivitettiin helmi-toukokuussa 2016. Hauissa käytettiin seuraavia tietokantaja: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials,

- 12 Berlin MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e122–9.
- 13 Lepping P, Schonfeldt-Lecuona C, Sambhi RS ym. A systematic review of the clinical relevance of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:326–41.

Health Technology Assessment (HTA), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), Medline ja PsycInfo (Liitetaulukko 1).

Perushaussa löytyi 272 viitettä, lapsia ja nuoria koskevassa haussa 181 viitettä, vanhuksia koskevassa haussa 210 viitettä, kustannushaussa 47 ja navigoitavaa TMS-hoitoa koskevassa haussa 35 viitettä. Erityisryhmät, kuten raskaana olevat, vaskulaarista depressiota ja aivohalvauksen jälkeistä masennusta koskevat tutkimukset sekä tutkimukset, joissa oli vaihtovuoroinen

Nopeataajuuksisen rTMS-hoidon vaikuttavuutta oli tutkittu eniten.

- 14 CADTH. Repetitive transcranial magnetic stimulation for specific patient population: Clinical and cost-effectiveness and safety. Rapid response report: summary and critical appraisal. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014.
- 15 Blue Cross and Blue Shield Association. Transcranial magnetic stimulation for depression. 2014. Report No.: 9.
- 16 Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2016 March;16(5):1–66. <http://www.hqontario.ca/evidence/publications-and-oh-tac-recommendations/ontario-health-technology-assessment-series/sys-rev-rtms>. 2016. Report No.: 16.
- 17 Berlin 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.
- 18 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.

tutkimusasetelma, rajattiin pois. Mukaan otettiin vain englanninkieliset julkaisut.

Tulokset

Koska vaikuttavuudesta oli ilmestynyt jo useita meta-analyyskejä, päätettiin keskittyä vain niihin ja tarkasteluun otettiin niistä vain tuoreimmat vuosilta 2013–2016, yhteensä 24 meta-analyysijä (Liitetaulukko 2). Pitkäaikaisvaikuttavuuden arviointiin otettiin mukaan myös alkuperäis seuranta tutkimuksia. Lisäksi käytettiin materiaalina laajaa kansainvälisen asiantuntijaryhmän tuottamaa suositusta rTMS:n käytöstä eri hoidonvaihtoehtoihin (5). Tämän suosituksen sisältämä analyysi masennuksen hoidon osalta kattoi 3 682 potilasta.

Meta-analyysien mukaan otetut tutkimukset olivat lähes poikkeuksetta satunnaistettuja tutkimuksia ja niiden laatu oli arvioitu (Liitetaulukko 2). Lapsia ja nuoria koskevia katsauksia löytyi kolme, vanhuksia koskevia katsauksia kolme ja taloudellisia analyyskejä viisi.

Nopeataajuuksisen rTMS-hoidon vaikuttavuus verrattuna lumehoittoon

Nopeataajuuksisen rTMS-hoidon vaikuttavuutta oli tutkittu eniten, ja sitä oli verrattu lumehoittoon 11 meta-analyysissä (Liitetaulukko 2). Niissä kaikissa rTMS-hoito todettiin tehokkaaksi lumehoittoon verrattuna, joskin päätelmät eron kliinisestä merkitysvyydestä vaihtelivat. Joissakin meta-analyysissä saatiin merkitsevä (2–5-kertainen) ero vasteessa (HRDS-masennusmittarilla vähemmän yli 50 %) (10–12), joissakin teho katsottiin epäselväksi (13–15), ja tuo-

reimman katsauksen mukaan hyöty oli marginaalinen, sillä kliinisesti merkitseväksi tulokseksi oli etukäteen määritelty 3,5 HRDS-pisteen ero ja rTMS-hoito vähensi pisteitä keskimäärin noin 2 pisteellä lumehoittoon verrattuna (16). Vasteen NNT-luku vaihteli 3,4:n ja 10:n välillä (11,16).

Tutkimusaineistojen masennuspotilaat olivat lähes poikkeuksetta kokonaan tai osittain lääke-resistenttejä. Joidenkin analyysien mukaan teho oli parempi hoitoresistentissä masennuksessa kuin muussa masennuksessa (11,13). Useimmissa tutkimuksissa rTMS-hoito annettiin masennuslääkityksen lisäksi. Berlinin ym. (17) meta-analyysissä ei todettu eroja vaikuttavuudessa sen mukaan, oliko mukana lääkitys vai ei. Kedziorin (18) analyysissä paras teho saatiin silloin, kun masennuslääkitys aloitettiin samanaikaisesti, ja heikoin silloin, kun mukana ei ollut lääkitystä.

Nopeataajuuksisen rTMS-hoidon vaikuttavuus verrattuna sähköhoittoon

Kuudesta meta-analyysistä neljän mukaan sähköhoito oli tehokkaampi kuin rTMS (16,19–21), yhden mukaan vaikutus oli epäselvä (10) ja yhden mukaan rTMS oli tehokkaampi (22) (Liitetaulukko 2). Hoidon keskeyttäneiden määrässä ei ollut eroa hoitoryhmien välillä.

Xien ym. analyysissä (22) todettiin rTMS:n vaikutuksen olevan riippuvainen hoidon parametreista. Parhaat tulokset saatiin, kun annettiin nopeataajuuksista hoitoa, useita sykäyksiä kerrallaan, korkealla motorisella kynnyksellä ja riittävän pitkän ajan (vähintään 4 viikkoa).

Hidastaajuuksisen rTMS-hoidon vaikuttavuus

Kahdessa meta-analyysissä (10,23) oikealle puolelle annettavaa hidastaajuuksista harvajakoista rTMS-hoitoa oli verrattu nopeaan vasemmalle puolelle annettavaan rTMS-hoittoon ja yhdessä lumehoittoon (24).

Teho lumehoittoon verrattuna oli selvä (OR 3,5; NNT 5). Vasteessa ei ollut eroja nopeataajuuksiseen vasemmalle puolelle annettavaan hoitoon verrattuna (Liitetaulukko 3). Myös Lefaucheurin ym. (5) suosituksessa todettiin viiden tutkimuksen perusteella, että oikealle puolelle annettavalla harvajakoisella rTMS:llä on todennäköisesti antidepressiivistä tehoa (näytön aste B) ja etteivät stimulaatiopuoli tai -taajuus vaikuta masennusta lievittävään tehoon (näytön aste B).

- 19 Ren J, Li H, Palaniyappan L ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;51:181–9.
- 20 Micallef-Trigona B. Comparing the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Depress Res Treat* 2014;2014:135049.
- 21 Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depress Anxiety* 2013;30:614–23.
- 22 Xie J, Chen J, Wei Q. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis of stimulus parameter effects. *Neurol Res* 2013;35:1084–91.
- 23 Chen J, Zhou C, Wu B ym. Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 2013;210:1260–4.

Bilateraalisen rTMS-hoidon vaikuttavuus

Bilateraalisen rTMS-hoidon vaikuttavuutta arvioivia meta-analyyskejä löytyi kolme (25–27), ja kaikissa tehoa verrattiin lumehoitoon ja unilateraaliseen (nopea- ja/tai hidastaajuuksiseen) stimulaatioon (Liitetaulukko 3).

Bilateraalinen rTMS oli merkittävästi lumehoittoa tehokkaampi, mutta ei eronnut teholtaan unilateraalisesti annettavasta hoidosta. Chenin ym. (26) analyysissä ei todettu eroja sen mukaan, oliko stimulaatio annettu vasemmalle vai oikealle puolelle. Myös Lefaucheur ym. (5) 2014 totesivat kansanvälisessä asiantuntijaryhmässä, ettei bilateraalista rTMS-hoidosta ole riittävästi tutkittua tietoa, jotta sen käytöstä voitaisiin antaa suositusta.

Pitkäaikaisvaikuttavuus

Kanadassa tehty raportti (16) sisälsi neljä lumekontrolloitua tutkimusta, joissa hoitovaikutuksen pysyvyyttä oli seurattu 2–6 kuukautta. Niistä kahdessa ei todettu eroja ryhmien välillä, yhdessä todettiin tilastollisesti merkitsevä ero rTMS-hoidon eduksi ja yhdessä graafisesti osoitettu parempi tulos lumeryhmässä. 3–6 kuukauden kestoisia seurantatutkimuksia, joissa rTMS-hoi-

Sähköhoito oli rTMS-hoitoa kustannusvaikuttavampaa.

- 24 Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:543–51.
- 25 Zhang YQ, Zhu D, Zhou XY ym. Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Med Biol Res* 2015;48:198–206.
- 26 Chen JJ, Liu Z, Zhu D ym. Bilateral vs. unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 2014;219:51–7.

toa oli verrattu sähköhoitoon, löytyi samasta raportista kolme. Yhden tutkimuksen mukaan remissionissa olevien määrä oli 6 kuukauden kohdalla suurempi sähköhoitoryhmässä, mutta kahden muun tutkimuksen mukaan ryhmien välillä ei ollut eroa. Kedziorin ym. (18) analyysi puolestaan osoitti, että hoidon vaikuttavuus väheni 2–4 kuukauden seurannassa verrattuna alle kuukauden seurantaan (Liitetaulukko 2).

Kliinisissä kokeissa hoidon vaikuttavuutta on tutkittu lähinnä hoitojakson ajan, yhdessä aineistossa 6 kuukautta (28,29) ja yhdessä aineistossa 12 kuukautta hoidon päätyttyä (30). Remission saavuttaneista potilaista puolet oli edelleen remissionissa 6 kuukauden (28) ja yhden vuoden kuluttua hoidon päättymisestä (30). Relapsien määrä 6 kuukauden aikana remission saavuttaneiden joukossa oli 10 % ja yhden vuoden aikana 29,5 % (28,30).

Vuoden kestäviä pitkäaikaisseurantatutkimuksia on muutamia. Dunnerin ym. (30) havainnoivassa tutkimuksessa noin kaksi kolmasosaa hoitovasteen akuuttivaiheessa saaneista säilytti vasteen vuoden seurannassa. Heistä 58–75 % sai samanaikaisesti masennuslääkitystä ja kolmasosa sai lisäksi uusia rTMS-hoitojaksoja. Satunnaistetussa tutkimuksessa (n = 46), jossa tutkittiin rTMS-hoidon vasteen pysyvyyttä ilman masennuslääkitystä, vuoden seurantatutkimuksessa ei todettu eroja sen mukaan, oliko henkilö satunnaistettu saamaan yhden session rTMS-ylläpitohoitoa 4 viikon välein vai seurattiinko hänen vointiaan vain seurantakäynneillä (31). Ylimääräistä rTMS-hoitoa tarvitsi 57 % niistä henkilöistä, jotka kuuluivat rTMS-ylläpitohoitoryhmään, ja 62 % pelkässä seurannassa olleista.

Vaikuttavuus lapsilla ja nuorilla

rTMS:lla käytöstä lasten ja nuoren masennuksen hoidossa löytyi neljä katsausta (32–35), joista kaksi (32,33) perustui järjestelmälliseen kirjallisuushakuun (Liitetaulukko 4). Krisnanin katsauksessa (32) tarkasteltiin ainoastaan haittoja. Alle murrosikäisistä ei löytynyt lainkaan tutkimuksia. Tuoreimmassa vaikuttavuutta koskevassa katsauksessa (33) oli mukana viisi tutkimusta, mutta yhteensä ainoastaan 22 iältään 16–18-vuotiasta nuorta.

Näiden alustavien tulosten mukaan rTMS vaikutti tehokkaalta hoidolta nuorille validoiduilla mittareilla tarkasteltuna. Katsauksissa keskityttiin enemmän riskeihin kuin vaikuttavuuteen. Pitkäaikaisia haittoja ei todettu. Yleisimmät haitat olivat samoja kuin aikuisillakin: pääsärkyä (11,5 %) ja päänahan kipua (2,5 %), nykimistä (1,2 %), mielialan vaihteluita (1,2 %), väsymystä (0,9 %) ja tinnitusta (0,6 %) (32).

Vaikuttavuus vanhuksilla

Vanhusten masennuksen hoitoa koskevia katsauksia löytyi kolme (36–38), joista Liun ym. katsaus (37) käsitteli vain vaskulaarisen ja bipolaarisen depression hoidon vaikuttavuutta vanhuksilla ja siksi se suljettiin pois.

Tuoreimmassa katsauksessa (36) kahdessa neljästä satunnaistetusta tutkimuksesta saatiin merkittävä ero lumehoittoon verrattuna, mutta nämä koskivat vaskulaarisen depression hoitoa. Kahdessa muussa tutkimuksessa (n = 44) eroja lumehoittoon verrattuna ei todettu (Liitetaulukko 5). Kontrollioimattomissa tutkimuksissa vas-

- 27 Berlin MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychol Med* 2013;43:2245–54.
- 28 Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM ym. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry* 2008;69:222–32.
- 29 Solvason HB, Husain M, Fitzgerald PB ym. Improvement in quality of life with left prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with pharmacoresistant major depression: acute and six month outcomes. *Brain Stimul* 2014;7:219–25.
- 30 Dunner DL, Aaronson ST, Sackeim HA ym. A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder: durability of benefit over a 1-year follow-up period. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1394–401.
- 31 Philip NS, Dunner DL, Dowd SM ym. Can medication free, treatment-resistant, depressed patients who initially respond to TMS be maintained off medications? A prospective, 12-month multisite randomized pilot study. *Brain Stimul* 2016;9:251–7.
- 32 Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul* 2015;8:76–87.
- 33 Donaldson AE, Gordon MS, Melvin GA, Barton DA, Fitzgerald PB. Addressing the needs of adolescents with treatment resistant depressive disorders: a systematic review of rTMS. *Brain Stimul* 2014;7:7–12.
- 34 Croarkin PE, Wall CA, McClintock SM, Kozel FA, Husain MM, Sampson SM. The emerging role for repetitive transcranial magnetic stimulation in optimizing the treatment of adolescent depression. *J ECT* 2010;26:323–9.
- 35 D'Agati D, Bloch Y, Levkovitz Y, Reti I. rTMS for adolescents: Safety and efficacy considerations. *Psychiatry Res* 2010;177:280–5.
- 36 Sabesan P, Lankappa S, Khalifa N, Krishnan V, Gandhi R, Palaniyappan L. Transcranial magnetic stimulation for geriatric depression: Promises and pitfalls. *World J Psychiatry* 2015;5:170–81.

teen saavutti 18–62 % tutkittavista. Tutkimuksissa oli kuitenkin mukana myös nuoria, jopa 50-vuotiaita. Vaste oli pääsääntöisesti huonompi yli 60-vuotiailla kuin nuoremmilla.

Päätelmänä kaikissa katsauksista oli, että vanhuksille tarvitaan todennäköisesti suurempi intensiteetti, suurempi määrä pulsseja ja useampia hoitokertoja optimaalisen hoitotuloksen saavuttamiseksi.

Turvallisuus

rTMS-hoidon vakavin raportoitu haittavaikutus on kouristelu, mutta sen riski on hyvin pieni (15,39). Yleisin haittava oire on ohimenevä päänsärky (0–60 %). Muita suhteellisen yleisiä haittavaikutuksia olivat päänahan paikallinen kipu (5–79 %), vatsavaivat (5–22 %), silmäoireet (6–21 %) ja lihasten nykiminen (0–21 %). Nämä oireet ovat rTMS-hoidon jälkeen jonkin verran yleisempiä kuin lume-TMS-hoidossa.

Alle 18-vuotiailla tai vanhuksilla ei ole raportoitu enempää haittoja kuin työikäisilläkään. Vanhusten tutkimuksissa on kiinnitetty huomiota erityisesti rTMS:n vaikutuksiin kognitiivisiin toimintoihin, mutta tutkimusten mukaan ne eivät ainakaan heikenny.

Navigoitu sarjamagneettistimulaatio (nTMS)

Tutkimuksia, joissa on verrattu masennuksen hoitotuloksia neuronavigaatiomenetelmällä (hoidon kohdistaminen magneettikuvien avulla) toteutetun hoidon ja ilman navigaatiota toteutetun hoidon jälkeen, on vain muutamia. Ainoassa masennuspotilaita koskeneessa satunnaistetussa tutkimuksessa (9) neljän viikon kohdalla 51 potilaan hoitotulos oli navigoidussa rTMS-hoidossa parempi kuin tavanomaisella paikannusmenetelmällä toteutetussa (5 cm:n sääntö). Keskeyttäneiden osuudet olivat suuret kummassakin ryhmässä, ja vain 42 % neuronavigaatioryhmästä ja 18 % vertailuryhmästä sai vasteen (yli 50 %:n vähemmän MADRS-depressiomittarin tuloksessa) ja remissioon pääsi vastaavasti 30 % ja 11 %. Haitoissa tai kognitiivisissa vaikutuksissa ei ollut eroja.

Ahdad ym. (40) tutkivat kelan oikeaa paikannusta 22 kroonisella kipupotilaalla, joilla oli myös masennusoireita. Tulosten mukaan tavanomaisella paikannusmenetelmällä paikannus heitti 1–2 cm, joten sitä ei voitu pitää riittävän tarkkana oikean vaikutuskohdan paikannuksessa. Myös muita paikannukseen liittyviä

pienimuotoisia tutkimuksia terveillä on julkaistu. Ne ovat vahvistaneet neuronavigaatiomenetelmän kohdennuksen osuvan jopa muutaman millimetrin tarkkuudella (41,42).

Kustannusvaikuttavuus

rTMS-hoidon kustannusvaikuttavuudesta löytyi tuore kanadalainen arviointiraportti (43) sekä neljä kustannusvaikuttavuusanalyysiä, joissa rTMS-hoitoa oli verrattu sähköhoitoon (43–45) tai lääkehoitoon (43,46,47) (Liitetaulukko 6). Sähköhoito oli kaikkien tutkimusten mukaan rTMS-hoitoa kustannusvaikuttavampaa (43–45). Lääkehoitoon verrattuna rTMS todettiin kustannusvaikuttavaksi lääkeresistenteillä potilailla erityisesti silloin, kun lääkahoitokokeiluista ei ole kulunut pitkä aika (47). Myös mallinnuksessa, jossa kustannuksia tarkasteltiin kolmen vuoden aikavälillä, päädyttiin samaan tulokseen (46). Analyysissä ei ollut yleensä huomioitu epäsuoria kustannuksia, kuten menetettyä työaikaa.

Käyttö ja kustannukset Suomessa

Navigaatiota hyödyntävä rTMS-laitteisto on nykyisin jo kaikissa yliopistollisissa sairaaloissa ja joidenkin keskussairaaloiden kliinisen neurofysiologian yksiköissä. rTMS-hoitosarjan aloittaa kliininen neurofysiologi ja jatkossa sen toteuttaa yleensä hoitaja. Suurin osa potilaista on työikäisiä, mutta hoitoja annetaan myös alle 18-vuotiaille ja yli 65-vuotiaille.

TYKS:n nykyisen protokollan mukaan rTMS-hoitoja masennukseen annetaan ensin 15 kertaa (5 kertaa viikossa joka arkipäivä), jonka jälkeen tarkistetaan hoitovaste. Jos masennus on lievittynyt, hoitoja voidaan jatkaa 25 kertaan saakka. Jos potilas on saanut hoitovasteen, haluaa jatkaa rTMS-hoitoa ja masennuksen uusiutumisen riski arvioidaan suureksi, potilas voidaan tämän jälkeen ottaa ylläpitohoitoon. Siinä hoitoja harvennetaan asteittain 5–8 viikon ajan antamalla ensin kaksi hoitoa viikossa kahden viikon ajan, sitten kerran viikossa kaksi viikkoa, sitten kerran kahdessa viikossa pari kertaa. Ylläpitohoitoa annetaan tavallisimmin 2–4 viikon välein. Ylläpitohoidoille ei ole maksimimäärää ja TYKS:ssa on muutama potilas, joille hoitoja on annettu jo yli 150 kertaa (Tero Taiminen, suullinen tiedonanto 30.3.2017).

Vuonna 2015 tekemämme pienimuotoisen kyselyn mukaan (vastaajina 14 sairaalaa) hoitoresistentti unipolaarinen masennus on tärkein

- 37 Liu AY, Rajji TK, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Mulsant BH. Brain stimulation in the treatment of late-life severe mental illness other than unipolar nonpsychotic depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22:216–40.
- 38 Jalenques I, Legrand G, Vaillat-Perret E, Tourtauchaux R, Galland F. Therapeutic efficacy and safety of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in depressions of the elderly: a review. *Encephale* 2010;36 suppl 2:D105–18.
- 39 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.
- 40 Ahdab R, Ayache SS, Brugieres P, Goujon C, Lefaucheur JP. Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin* 2010;40:27–36.

rTMS-laitteisto on nykyisin jo kaikissa yliopistollisissa sairaaloissa.

- 41 Julkunen P, Saisanen L, Danner N ym. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *Neuroimage* 2009;44:790–5.
- 42 Sparing R, Buelte D, Meister IG, Paus T, Fink GR. Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: a comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Hum Brain Mapp* 2008;29:82–96.
- 43 Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: an economic analysis. 2016 March. Report No.: 16.
- 44 Vallejo-Torres L, Castilla I, Gonzalez N, Hunter R, Serrano-Perez P, Perestelo-Perez L. Cost-effectiveness of electroconvulsive therapy compared to repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant severe depression: a decision model. *Psychol Med* 2015;45:1459–70.
- 45 Knapp M, Romeo R, Mogg A ym. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation vs. electroconvulsive therapy for severe depression: a multi-centre randomised controlled trial. *J Affect Disord* 2008;109:273–85.

käyttöaihe, mutta hoitoa annetaan myös kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön ja muihin masennustyyppisiin. Masennuksen jälkeen tärkeimmät psykiatriset aiheet ovat skitsofrenia ja pakko-oireinen häiriö. Hoitoja annetaan sekä nopeataajuuksisena että hidastajuuksisena. Kokonaiskustannuksiksi 10 kerran hoitosarjalle on arvioitu 2 000–3 000 euroa (7). Hinnat kuitenkin vaihtelevat; esimerkiksi OYS:ssa ensikäynti maksaa 460 euroa ja jatkokäynnit 400 euroa. Lisäksi tulevat mahdolliset ylläpitohoitot.

Pohdinta

Sarjamagneettistimulaatiosta masennuksen hoitona on kokemusta jo 20 vuoden ajalta ja se on todettu turvalliseksi. rTMS tehoaa lumehoitoa paremmin masennusoireisiin, ainakin akuuttihoidossa. Tuoreen meta-analyysin mukaan absoluuttinen ero vasteessa lumehoittoon verrattuna oli vain 10 % (16). Useimmat tutkimukset olivat lyhytaikaisia, 10–20 session tutki-

muksia ja kestoltaan 2–4 viikkoa. Hoidon pidempiaikaisesta vaikuttavuudesta akuuttihoidon jälkeen on vähemmän näyttöä, ja vaikuttaa siltä, että hoidon vaikuttavuus vähenee pitkäaikaisseurannoissa. Sähköhoito on selvästi rTMS-hoitoa tehokkaampi ja kustannusvaikuttavampi vaihtoehto lääkeresistentin masennuksen hoidossa. Useimmissa tutkimuksissa rTMS-hoitoa on annettu lääkehoidon lisänä. Vasteessa ei ole todettu eroa sen mukaan, onko käytössä ollut masennuslääkitys vai ei (17,48).

Suurin osa vaikuttavuuden osoittaneesta tutkimusnäytöstä koskee nopeataajuuksista, vasemmalle puolelle annettavaa magneettistimulaatiota. Myös oikealle puolelle annettava matalataajuuksinen magneettistimulaatio on todennäköisesti vaikuttavaa, eikä muutamissa näiden kahden hoitotavan vertailevissa tutkimuksissa ole todettu eroa. Bilateraalista magneettistimulaatiohoidosta tarvitaan lisää tutkimusta. Navigoidun rTMS:n hoitotuloksista ei ole juurikaan tutkimustietoa. Navigoitava rTMS-hoito yleistyy kuitenkin tavanomaiseksi hoitotavaksi jatkossa, koska sen avulla stimulaatio voidaan

kohdistaa millimetrien tarkkuudella oikeaan paikkaan. Nykyisissä meta-analyysissä ei ole ollut mukana navigoidusti annettuja rTMS-hoitoja. On mahdollista, että rTMS-hoitojen vaikuttavuus vahvistuu jatkossa, kun tutkimukset perustuvat navigoiduilla laitteilla annettavaan hoitoon.

Nuorten rTMS-hoidosta ei ole vielä riittävästi näyttöä, ja lapsilla tehtyjä tutkimuksia ei juurikaan ole. Yksittäisten potilaiden seuranta tutkimusten perusteella hoito voi olla tehokas myös nuorille. Kontrolloituja tutkimuksia kuitenkin tarvitaan ennen päätelmien tekoa.

Myös vanhusten hoitotuloksista on vielä rajallisesti tietoa, ja tulokset ovat olleet ristiriitaisia. On viitteitä, että vanhukset tarvitsevat suurempia annoksia ja pidempiaikaista hoitoa, jotta hoito tehoaisi, mutta on myös mahdollista, ettei rTMS ole vaikuttava hoitomuoto tälle ikäryhmälle. Vaikuttavuuden arviointia vanhusten masennuksen hoidossa vaikeuttaa se, että tutkimuksissa on ollut mukana suhteellisen nuoria koehenkilöitä.

Masennuksen Käypä hoito -suosituksessa todetaan saatavuuden olevan keskeinen rajoittava tekijä menetelmän käytölle Suomessa. Magneettistimulaatiolaitteita on jo kaikissa yliopistosairaloissa ja osassa keskussairaloita. Käyttö ei rajoitu ainoastaan masennuksen hoitoon, vaikka se on edelleen tärkein aihe. Tulossa on mahdollisesti helpompikäyttöisiä ja halvempia menetelmiä, kuten tasavirtastimulaatio (tDCS) (49), joskin näyttö sen vaikuttavuudesta ei vielä vakuuta (50). Jos se todetaan vaikuttavaksi hoidoksi, voisi parhaimmillaan rTMS-ylläpitohoitoja korvata jatkossa kotona annettavalla tasavirtastimulaatiolla. Potilaan kannalta hoito on vaativa, koska rTMS vaatii potilaalta päivittäiset käynnit erikoissairaanhoidossa (2–)5 viikon ajan ja mahdolliset ylläpitohoitot. Kustannukset yhteiskunnalle ja epäsuorat kustannukset, kuten mm. menetetty (työ) aika potilaalle itselleen, ovat korkeat.

Ulkomaisten kustannusvaikuttavuusanalyysien tuloksia ei voi sellaisenaan soveltaa Suomeen. rTMS-hoidon kustannusvaikuttavuutta arvioitaessa on perustamiskustannusten lisäksi arvioitava, onko hoitoja mahdollista toteuttaa hoitoa kustannustehokkaasti (riittävä osaaminen ja potilaspohja). Tärkeää on myös huomioida hoitojen kokonaiskesto, ylläpitohoitot mukaan lukien.

- 46 Nguyen KH, Gordon LG. Cost-effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation versus antidepressant therapy for treatment-resistant depression. *Value Health* 2015;18:597-604.
- 47 Simpson KN, Welch MJ, Kozel FA, Demitrack MA, Nahas Z. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression: a health economics analysis. *Adv Ther* 2009;26:346-68.
- 48 Kedzior KK, Azorina V, Reitz SK. More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997-2013. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:727-56.
- 49 Kotilainen T, Lehto SM. Heikkoon sähkövirtaan perustuvat aivojen stimulaatiomenetelmät - tulevaisuuden klinikon työkalu? *Duodecim* 2016;132:306-13.
- 50 Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;57:46-62.
- 51 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.

Ylläpitohoitojen protokollasta ei ole vertailevaa tutkimustietoa eikä kansallista tai kansainvälistä konsensusta, ja tutkimustiedon tarve on ilmeinen. Joissakin sairaaloissa rTMS-hoito lopetetaan, kun vaste on saavutettu, mutta toisissa jatketaan ylläpitohoitoja. Australiassa (51) on kokeiltu ryvästettyä ylläpitohoitoa (5 hoitokertaa kahden päivän aikana kerran kuukaudessa).

Paraikaa tutkitaan aktiivisesti rTMS:n ja uudempien sovellutusten (theta burst, syvä TMS) vaikuttavuutta eri käyttöaiheissa, kuten skitsofrenia, pakko-oireinen häiriö, yleistynyt ahdistu-

neisuushäiriö, posttraumaattinen stressihäiriö, krooninen kipu, Parkinsonin tauti, aivohalvaus, tinnitus, epilepsia ja Alzheimerin tauti. rTMS-hoito on osoitettu tehokkaaksi masennuksen hoidossa, mutta sen optimaaliseen käyttöön kliinisessä hoitotyössä liittyy edelleen selvitystä vaativia kysymyksiä. Tarvitaan tarkempaa tietoa siitä, miten erilaiset antotavat (esim. kelan paikka ja asento) ja protokollat vaikuttavat hoitotuloksiin (5). Lisää tietoa tarvitaan myös kustannuksista, potilaskokemuksista, elämänlaadusta ja hoitomyöntyvyydestä verrattuna muihin masennuksen hoitokeinoihin. ●

SIDONNAISUUDET

Erika Jääskeläinen: Luentopalkkiot (Lundbeck, Orion, Servier).
Matti Holi, Arja Mainio, Risto P. Roine, Jaana Isojärvi, Sinikka Sihvo:
Ei sidonnaisuuksia.

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression

SINIKKA SIHVO
Ph.D., Research Manager
National Institute for Health and
Welfare, THL
E-mail: sinikka.sihvo@thl.fi

ERIKA JÄÄSKELÄINEN
MATTI HOLI
ARJA MAINIO
RISTO P. ROINE
JAANA ISOJÄRVI
SINIKKA SIHVO

Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression

Background

The research and use of neuromodulation treatments have increased during recent years. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is the most used of them, but there still are uncertainties about its effectiveness and best practices to give treatments.

Aim

In this review, the effectiveness of rTMS in the treatment of depression among adults, children and adolescents and elderly was studied. Long-term effectiveness, costs and impact of different patterns to give rTMS (high frequency, low frequency, bilateral, sequential) were specific research questions. Further, the impact of giving treatment with neuro-navigation was studied.

Methods

Systematic literature search from 2010 to 2016 but searches were performed separately for adolescents and elderly and costs from years 2006-2016. rTMS was compared with sham and electroconvulsive therapy (ECT).

Results

rTMS was safe, well tolerated and effective when compared with sham after the treatment period but the estimations about its clinical effectiveness varied. NNT varied between 3.4 and 10. Antidepressant effect decreased over time. ECT was more effective and cost effective in the treatment of medication resistant depression. Preliminary small studies suggests that rTMS could be effective in the treatment of depression among adolescents. Small studies suggest that rTMS can be effective among elderly but the response decreased by age.

Response to low frequency right-sided rTMS did not differ from the left-sided high frequency rTMS. Bilateral rTMS did not differ in the antidepressive effect from unilaterally given treatment. Few studies were available on the impact of neuro-navigated rTMS. According to one randomized trial neuro-navigation enhanced response to rTMS treatment when compared to standard localisation technique but this needs to be confirmed in larger trials.

rTMS was likely more cost-effective than medication-only in the treatment of treatment-resistant depression, but ECT was more cost-effective than rTMS.

Conclusions

Evidence from short-term trials indicate that rTMS is safe and effective treatment especially in the treatment of medication-resistant depression. Evidence on long term effectiveness is so far scarce. rTMS may be cost-effective when compared to antidepressant treatment only but electroconvulsive therapy is more cost-effective in the treatment of medication-resistant depression. Studies are needed especially on the suitable protocols for maintenance treatment in order to prevent relapses. More information is needed also about costs, patient experiences and quality of life when compared to other treatment options for depression.



LIITETAULUKKO 1.

Kirjallisuushaku

(ote yhdestä päivityshausta 4.3.2015–17.2.2016. Lisäksi erilliset kirjallisuushaut on tehty nuorille, ikääntyneille, taloudellisista tutkimuksista ja navigoitavasta rTMS:sta)

Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR depressive disorder EXPLODE ALL TREES	1 006
2	MeSH DESCRIPTOR depression EXPLODE ALL TREES	624
3	#1 OR #2	1 521
4	MeSH DESCRIPTOR transcranial magnetic stimulation EXPLODE ALL TREES	96
5	#3 AND #4	36
6	((transcranial magnetic stimulation NEAR3 (depression OR depressive OR depressed)))	25
7	#5 OR #6	46
8	* WHERE LPD FROM 04/03/2015 TO 17/02/2016	2 785
9	#7 AND #8	3
10	* FROM 2015 TO 2016	1 128
11	#7 AND #10	0

Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to February 12, 2016>

- 1 ((transcranial magnetic stimulation or tms or rtms).ti,ab,kw. (12)
- 2 (depression or depressive).ti,ab,kw. (355)
- 3 1 and 2 (4)
- 4 limit 3 to new reviews (2)
- 5 limit 3 to recently updated reviews (0)

Cochrane Central Register of Controlled Trials <January 2016>

- 1 Transcranial Magnetic Stimulation/ (943)
- 2 exp Depressive disorder/ (7300)
- 3 Depression/ (5753)
- 4 or/2-3 (12760)
- 5 1 and 4 (171)
- 6 ((transcranial adj magnetic adj stimulation) and (depression or depressive or depressed)).ti. (242)
- 7 ((transcranial adj magnetic adj stimulation) and (depression or depressive or depressed)).ab,kw. (373)
- 8 5 or 6 or 7 (476)
- 9 limit 8 to yr="2015-current" (45)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <February 16, 2016>

- 1 ((transcranial adj magnetic adj stimulation) and (depression or depressive or depressed)).ti. (59)
- 2 ((transcranial adj magnetic adj stimulation) and (depression or depressive or depressed)).ab. (163)
- 3 1 or 2 (172)
- 4 (meta-analys* or metaanalys* or meta analys*).ti,ab. (14154)
- 5 (systematic* adj3 (review* or overview*)).ti,ab. (16360)
- 6 (randomi* or rct*).ti,ab. (44792)
- 7 3 and (4 or 5) (27)
- 8 3 and 6 (39)
- 9 7 or 8 (53)
- 10 limit 9 to yr="2015 -Current" (30)

LIITETAULUKKO 1. (JATKU)

Ovid MEDLINE(R) 1946 to February Week 1 2016, Ovid MEDLINE(R) Daily Update February 16, 2016

- 1 Transcranial Magnetic Stimulation/ (7752)
- 2 exp Depressive disorder/ (89009)
- 3 Depression/ (85603)
- 4 or/2-3 (167004)
- 5 1 and 4 (765)
- 6 ((transcranial adj magnetic adj stimulation) and (depression or depressive or depressed)).ti. (403)
- 7 ((transcranial adj magnetic adj stimulation) and (depression or depressive or depressed)).ab. (1134)
- 8 5 or 6 or 7 (1399)
- 9 Animals/ not (Animals/ and Humans/) (4155531)
- 10 8 not 9 (1344)
- 11 limit 10 to ed="20150403-20160217" (115)
- 12 limit 11 to systematic reviews (13)
- 13 limit 11 to meta analysis (7)
- 14 (systematic* adj3 (review* or overview*)).ti,ab. (67221)
- 15 11 and 14 (7)
- 16 (meta-analys* or metaanalys* or meta analys*).ti,ab. (70471)
- 17 11 and 16 (8)
- 18 12 or 13 or 15 or 17 (16)
- 19 limit 11 to randomized controlled trial (22)
- 20 (randomi* or rct*).ti,ab. (398829)
- 21 11 and 20 (29)
- 22 19 or 21 (32)
- 23 18 or 22 (41)
- 24 remove duplicates from 23 (40)

PsycInfo

#	Query	Limiters/Expanders	Results
		Limiters - Publication Year: 2015-2016 Narrow by Methodology: - meta analysis Narrow by Methodology: - systematic review Narrow by Methodology: - treatment outcome/clinical trial	
S9	S5 OR S6	Search modes - Boolean/Phrase	24
S8	S5 OR S6	Limiters - Publication Year: 2015-2016 Search modes - Boolean/Phrase	77
S7	S5 OR S6	Search modes - Boolean/Phrase	800
S6	TI ("transcranial magnetic stimulation" N3 (depression OR depressive OR depressed)) OR AB ("transcranial magnetic stimulation" N3 (depression OR depressive OR depressed))	Search modes - Boolean/Phrase	230
S5	S3 AND S4	Search modes - Boolean/Phrase	771
S4	S1 OR S2	Search modes - Boolean/Phrase	126, 456
S3	DE vTranscranial Magnetic Stimulation"	Search modes - Boolean/Phrase	5, 797
S2	DE "Depression (Emotion)"	Search modes - Boolean/Phrase	22,640
S1	DE "Major Depression" OR DE "Anaclitic Depression" OR DE "Dythymic Disorder" OR DE "Endogenous Depression" OR DE "Postpartum Depression" OR DE "Reactive Depression" OR DE "Recurrent Depression" OR DE "Treatment Resistant Depression"	Search modes - Boolean/Phrase	104, "935

LIITETAULUKKO 2.
Meta-analyysit ja katsaukset nopeataajuisesta rTMS:stä verrattuna sähkö- tai lumehoitoon aikuisilla.

RCT = satunnaistettu vertailututkimus, ECT = sähköhoito, NNT = Number Needed to Treat, montako potilasta pitää hoitaa jotta yksi hyötyisi, HDRS = Hamilton Depression Rating Scale, CGI-1 = Clinical Global Impression Scale, GRADE = The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, näytönasteen arviointimenetelmä, ns = ei tilastollisesti merkitsevä.

Julkaisu (viite), kirjallisuushaun kattavuus	Tutkimusten ja potilaiden lukumäärä	Masennus-lääkitys lisänä	Hoito-resistentti masennus ¹	Keskeyttäneitä, %	Päätulokset: hoitovaste ² , remissio	Päätelmät ja huomiot
VERTAILU SÄHKÖHOITOON						
Health Quality Ontario 2016 (16), 1994–1/2015	6 RCT n = 266	4/6 kyllä 2/6 ei	4/6 tai ≥ 2 lääke- hoito- yritystä	tieto puuttuu	Painotettu masennusoireiden keskiarvojen erotus: 5,97 (LV 0,94–11,0) p = 0,02 (ECT:n hyväksi), RR 1,72 (0,95–3,11) p = 0,07 Remissio: RR 1,44 (0,64–3,23) p = 0,38 Vaikutuksen koko: 0,67 (95 %:n LV 0,10–1,23) (ECT:n hyväksi) Pitkäaikaisseuranta (5 tutkimusta, seurannan kesto 3–6 kk): ei eroa tai ero ECT:n hyväksi	Sähköhoito on tehokkaampi kuin rTMS. Tutkimukset ovat heterogeenisiä (I ² = 72 %). Tutkimusten laatu GRADEn mukaan kohtalainen.
Leggett 2015 (10), –1/2014	70 tutkimusta n = 1 335 6 liittyi sähköhoitoon n = 80	tieto puuttuu	tieto puuttuu	tieto puuttuu	Vaste: RR 1,09 (LV 0,79–1,48) Remissio: 0,97 (0,65–1,45)	Vaikuttavuus epäselvä. Tutkimusten laatua ei arvioitu.
Ren 2014 (19), 11/2013	9 RCT n = 425 (nopea/vasen 8 tutkimusta, hidas/oikea 1 tutkimus)	8/9 kyllä 1/9 ei	tieto puuttuu	14,3 % vs. 12,2 %; ns	Vaste: rTMS nopea 48 % vs. ECT 64 %, RR 1,41 (1,04–1,90) rTMS hidas vs. ECT 20 % vs. 57 % RR 1,85 (1,18–2,89) Vaste psykoottisessa masennuksessa: 33 % vs. 67 %, RR 1,96 (1,30–3,00) sähköhoidon hyväksi Remissio: 33,6 % vs. 52,9 %, RR nopea 1,38 (1,10–1,74), hidas 1,57 (1,01–2,44) Ei eroa kognitiivisissa toiminnoissa	Sähköhoito tehokkaampi, erityisesti psykoottisessa depressiossa. Tutkimusten laatu GRADEn mukaan kohtalainen.
Xie 2013 (22), –12/2012	9 RCT n = 395	3/9 kyllä 2/9 vaihdellen 4/9 ei	5/9 kyllä 1/9 osittain 3/9 ei	OR 0,70; 0,36–1,39 ns (rTMS:n hyväksi)	Vaste: rTMS:n hyväksi OR 0,55 (95 %:n LV 0,34–0,89) Alaryhmäanalyysi: 10 Hz OR 0,47 (0,26–0,85) 20 Hz OR 1,20 (0,37–3,87) < 1 200 päivittäistä ärsykettä OR 0,41 (0,20–0,84) > 1 200 päivittäistä ärsykettä OR 1,06 (0,48–2,31) Remissio: rTMS:n hyväksi OR 0,49 (0,29–0,85)	rTMS voi olla sähköhoitoa tehokkaampi tietyillä parametreilla: 20 Hz, > 1 200 päivittäistä stimulusta, 4 viikon hoitajakso. Lyhytaikaisia 2–4 viikon tutkimuksia. Kaikkien tutkimusten laatu arvioitiin hyväksi, ei kerrottu millä menetelmällä.
Micallef-Trigona 2014 (20), 2000–2011	9 RCT n = 384	tieto puuttuu	tieto puuttuu	tieto puuttuu	Vaste: keskimääräinen HDRS-pisteiden vähenemä rTMS-ryhmässä 9,3 vs. sähköhoidossa 15,4; p < 0,01 Vaikutuksen koko rTMS 1,28 (0,97–1,58) vs. ECT 2,15 (1,85–2,46); p = 0,002	Sähköhoito selvästi tehokkaampi, mutta myös rTMS tehoaa ja sitä voi harkita valikoiduissa potilasryhmissä. Laatu arvioitu Chalmersin metodilla, ei raportoitu.
Berlim 2013 (21), 1995–9/2012	7 RCT n = 294	3/7 kyllä 2/7 vaihdellen 2/7 ei	tieto puuttuu	9,9 % vs. 12,2 %; ns	Ero depressio-oireissa: Hedgesin g = –0,93 (–1,61–0,26) sähköhoidon hyväksi Remissio: 34 % vs. 52 % sähköhoidon hyväksi, OR 0,46 (95 %:n LV 0,22–0,96), NNT 6 sähköhoidon hyväksi	Sähköhoito tehokkaampi kuin rTMS. Tutkimusten laatua ei arvioitu.

LIITETAULUKKO 2. (JATKUU)

Julkaisu (viite), kirjallisuushaun kattavuus	Tutkimusten ja potilaiden lukumäärä	Masennuslääkitys lisänä	Hoitoresistentti masennus ¹	Keskeyttäneitä, %	Päätulokset: hoitovaste ² , remissio	Päätelmät ja huomiot
VERTAILU LUMEHOITOON						
Health Quality Ontario 2016 (16), 1994–1/2015	23 RCT n = 1 156 rTMS n = 602 vs. lumehoito n = 554	17/23 kyllä 7/23 ei	16/23 ≥ 2 lääkehoito- yritystä	tieto puuttuu	Vaikutuksen koko 0,33 (95 %:n LV 0,17–0,5) Vaste: RR 1,72 (1,13–2,62) rTMS:n hyväksi Remissio: RR 2,20 (1,44–3,38) rTMS:n hyväksi 10 %:n absoluuttinen ero vasteessa ja remissiolla (vs lume), NNT 10 Pitkäaikaisseuranta (2–6 kk): ei eroa masennuspisteissä	rTMS parempi lyhytaikaisessa hoidossa. Tutkimusten laatu GRADE-menetelmällä kohtalainen-heikko.
Lepping 2014 (13), –1/2014	32 RCT, 14 kontrolloimattonta tutkimusta n = 3 236	tieto puuttuu	25/63	tieto puuttuu	Vaste: HDRS-pisteiden keskiarvon erotus rTMS 8,8 (SD 4,3), muutos keskiarvossa 35,6 % vs. lume 5,42 (4,2), muutos 23 % CGI-I ero 0,5 rTMS:n hyväksi Lääkeresistentti masennus: HDRS-pisteiden keskiarvon erotus rTMS 11,1 (SD 2,6), muutos keskiarvossa 45,2 % vs. lume 6,2 (4,5), muutos 25 % CGI-I erotus 0,75 rTMS:n hyväksi	HDRS-mittarin muunto CGI-asteikolle osoitti vain hyvin pienen eron rTMS:n hyväksi, joten sen kliininen vaikuttavuus on kyseenalainen. Lääkeresistentissä masennuksessa oli jonkin verran enemmän tehoa kuin ei-resistentissä. Tutkimusten laatua ei arvioitu.
Leggett 2015 (10), –1/2014	27 RCT n = 1 335 [koko raportissa 73 tutkimusta]	tieto puuttuu	tieto puuttuu	tieto puuttuu	Vaste: RR 2,35 (95 %:n LV 1,70–3,25) rTMS:n hyväksi Remissio: 2,24 (1,53–3,27) rTMS:n hyväksi	Vaste ja remissio on kaksi kertaa todennäköisempää rTMS-hoitoa saavilla kuin lumehoitoa saavilla. Tutkimusten laatu arvioitu.
Liu 2014 (11), –11/2013	7 RCT n = 279	7/7	7/7	5,7 % vs. 5,04 %	Vaste: 46,6 % vs. 22,1 %, OR 5,12 (95 %:n LV 2,11–12,45), p < 0,001, NNT 3,4 (rTMS:n hyväksi) Remissio: vain 2 tutkimusta, ei esitetty yhteenvetotuloksia	Lääkeresistentissä masennuksessa rTMS on selvästi lumehoitoa tehokkaampaa. Tutkimusten laatu arvioitu.
Kedzior 2015 (18), –9/2013	16 RCT n = 495 tehon kesto	14/16, 88 % 2/16 ei	4/16 kyllä 3/16 ei 9/16 ei tietoa	tieto puuttuu	Vaste: Cohen d = –0,48 (95 %:n LV –0,70– –0,25) Unipolaarinen depressio d = –0,74 rTMS:n hyväksi rTMS:n teho yhdessä masennuslääkityksen kanssa: aloitettu samanaikaisesti d = –0,56, lääkitys jatkunut pitempään d = –0,43, ei lääkitystä d = –0,26 Hoitotuloksen pysyvyys sarjahoidon jälkeen: 1–4 viikkoa d = –0,54, 8–16 viikkoa d = –0,42 rTMS:n teho hoitoresistentissä masennuksessa d = –0,72, ei-hoitoresistentissä masennuksessa d = –0,57	Nopeataajuuksisella rTMS-hoidolla on vain vähän vaikutusta akuutin sarjahoitajakson (5–15 sessiota) jälkeen ilman ylläpitoa. Samanaikaisesti aloitettu lääkitys lisää tehoa. Vaste lääkeresistentissä masennuksessa on parempi kuin ei-resistentissä masennuksessa.
Kedzior 2014 (48), 2008–8/2013 ja 1997–2008	54 RCT yhteensä 40 RCT:tä edellisestä meta-analyysistä, n = 1 583 14 uutta RCT:tä päivityshaussa, n = 659	11/14 kyllä	8/9	tieto puuttuu	Kokonaisvaste 54 tutkimuksessa: d = –0,51 (95 %:n LV –0,63– –0,39) rTMS:n hyväksi Nopea/vasen (> 1 Hz) d = –0,49 (–0,63– –0,34) Hidas vasen d = –1,01 (–1,16– –0,42) Bilateraali tai vaihteleva (ensin vasemmalle, sitten oikealle) d = –0,55 (–0,82– –0,29) Uudet 14 RCT: d = –0,42 (–0,66– –0,18) Vanhat 40 RCT: d = –0,54 (–0,68– –0,41) Uusien ja vanhojen tutkimusten ero, p = 0,151 Ei eroja seuraavien muuttujien suhteen: lääkeresistenttiys, masennuslääkitysstatus, bipolaaridepressio, psykoottinen depressio, kelan tyyppi, kelan kallistus (45 tai 90 astetta)	rTMS:n lyhytaikainen teho on kohtalainen lumehoitoon verrattuna ja se on riippumaton masennuslääkkeiden käytöstä. Ei eroa vaikuttavuudessa uusien ja vanhojen tutkimusten välillä. Metaregressioanalyysissä naissukupuoli, ärsykkeiden vähäisempi määrä/sessio selittivät vastetta TMS-hoitoon.

LIITETAULUKKO 2. (JATKUU)

Julkaisu (viite), kirjallisuushaun kattavuus	Tutkimusten ja potilaiden lukumäärä	Masennuslääkitys lisänä	Hoito-resistentti masennus ¹	Keskeyttäneitä, %	Päätulokset: hoitovaste ² , remissio	Päätelmät ja huomiot
Berlim 2013 (17) -7/2012	29 RCT n = 1371	21/29 kyllä 8/29 ei	23/29 kyllä 6/29 tieto puuttuu	7,5 % vs. 7,6 %	Vaste: rTMS 29 % vs. lume 10 %, OR 3,3 (95 %:n LV 2,35-4,64), NNT 6 Remissio: 19 % vs. 5 %, OR 3,3 (2,04-5,32), p < 0,0001, NNT 8	(Nopeataajuuksinen) rTMS näyttäisi olevan kliinisesti vaikuttava. Ei eroa oliko masennuslääkitys mukana vai ei. Tutkimusten laatua ei arvioitu.
Berlim 2013 (12) 1995-5/2012	6 RCT n = 392	6/6 lääkeytyksen aloitus samanaikaisesti rTMS:n kanssa	3/6 kyllä 2/6 ei 1/6 ei tietoa	9,9 % vs. 14,1 %; ns	Vaste: rTMS:n hyväksi 62 % vs. 46 %, OR 1,9 (95 %:n LV 1,00-3,56), p = 0,049, NNT 7 Remissio: 54 % vs. 34 %, OR 2,4 (1,27-4,61), p = 0,007, NNT 5	rTMS lisää vaikuttavuutta masennuslääkityksen lisänä. Tutkimusten laatua ei arvioitu.
MUUT						
CADTH 2014 (14), 2004-9/2014	2 meta-analyysin analyysiä 7 meta-analyysiä 4 järjestelmällistä katsausta tai HTA-raporttia 1 laaja kansainvälinen suositus	tieto puuttuu	tieto puuttuu	tieto puuttuu	Tulokset esitetty yhteenvetona laadullisina taulukkoina	rTMS näyttäisi vaikuttavalta, mutta ei vahvaa näyttöä vaikuttavuudesta aikuisilla. Meta-analyysien laatu arvioitu. Näytön vahvuus oli heikko.
BlueCross 2014 (15), 2010-11/2013	7 meta-analyysiä, 3 RCT	tieto puuttuu	tieto puuttuu	tieto puuttuu	Tulokset esitetty yhteenvetona laadullisina taulukkoina	Ei voi tehdä päätelmiä rTMS:n kliinisestä tehosta ja hyödyistä: parantaako rTMS terveystuloksia, onko se yhtä hyvä kuin muut hoitovaihtoehdot, tai saadaanko samat hoitotulokset tutkimusympäristön ulkopuolella. Tutkimusten laatu arvioitu.

¹ hoito- tai lääkeresistentti masennus = vähintään 2 masennuslääkehoitoyritystä ilman vastetta

² vaste = yli 50 %:n väheneminen validoidulla masennusmittarilla, kuten HDRS

Harvajaksoisen (hidastajuuksisen) ja bilateraalisien rTMS:n antotavan vaikuttavuus meta-analyysien mukaan aikuisilla.

Julkaisu (viite), kirjallisuushaun kattavuus	Tutkimusten ja potilaiden lukumäärä	Masennuslääkitys lisänä	Hoito-resistentti masennus	Keskeyttäneiden %	Päätulokset: TMS vs. lume tai unilateraalinen TMS	Päätelmät ja huomiot
HIDASTAJUUKSINEN rTMS						
Leggett 2015 (10) -1/2014	73 tutkimusta, 70 aikuisilla n = 1 335 (3 lapsilla, n = 24), eri vertailuja	tieto puuttuu	tieto puuttuu	tieto puuttuu	Nopea- vs. hidastajuuksinen (11 tutkimusta), RR 1,19 (95 %:n LV 0,97-1,46) Unilateraalinen vs. bilateraalinen (3 tutkimusta) RR 1,15 (0,85-1,52) Korkea vs. matala intensiteetti (3 tutkimusta) RR 1,15 (0,54-2,41)	Ei eroja tehossa, hidastajuuksisen antotavan suhteen tai bilateraalisien ja unilateraalisen suhteen.
Chen 2013 (23), -3/2013	7 RCT n = 249 hidastajuuksinen vs. nopeataajuuksinen	5/7 kyllä 2/7 sekä että	6/7	5,5 % vasen/nopea vs. 0 % oikea/hidas, OR 2,71 (95 %:n LV 0,26-28)	Vaste: 43,1 % unilateraalinen vasen nopea 10-20 Hz vs. 42,8 % oikea hidas ≤ 1 Hz, OR 1,15 (95 %:n LV 0,65-2,03)	Yhtä tehokkaita masennuksen hoidossa. Koska hidastajuuksisella rTMS-hoidolla on vähemmän haittavaikutuksia, sen kliininen käyttö tarjoaisi enemmän mahdollisuuksia. Tutkimusten laatua ei arvioitu.
Berlim 2013 (24), 1995-7/2012	8 RCT n = 263 hidastajuuksinen vs. lume	6/8 lisänä 2/8 monoterapia	7/8	5,3 % vs. 11,3 %, OR 0,53, p = 0,22	Vaste: 38 % vs. 15 % (lume), OR 3,35 (95 %:n LV 1,34-8,02), NNT 5 Kun ≥ 1 200 pulssia, OR 6,9 (2,39-19,92) rTMS ilman masennuslääkettä OR 27,94 (4,3-181,53) rTMS masennuslääkkeen kanssa OR 2,32 (1,17-4,6) Ei eroa unipolaari- tai bipolaarimasennusryhmissä Remissio: 35 % vs. 10 % (lume), OR 4,76 (2,13-10,64), NNT 5	Hidastajuuksisella rTMS-hoidolla saadaan kliinisesti hyödyllisiä hoitotuloksia, jotka on verrattavissa masennuslääkityksen ja nopeataajuuksisen rTMS-hoidon tuloksiin. Tutkimusten laatua ei arvioitu.
BILATERAALINEN rTMS						
Zhang 2015 (25), -1/2014	10 RCT n = 634 bilateraalinen vs. lume bilateraalinen vs. unilateraalinen		10/10		Vaste: vs. lumehoito RR 3,29 (95 %:n LV 1,69-6,38), vs. unilateraalinen RR 1,01 (0,81-1,26) Remissio: vs. lumehoito RR 0,50 (0,19-1,31), vs. unilateraalinen 0,77 (0,52-1,16)	Merkitsevästi tehokkaampi kuin lumehoito hoito-resistentissä masennuksessa, mutta ei eroa unilateraaliseen rTMS-hoittoon verrattuna. Tutkimusten laatu arvioitu JAHAD-asteikolla.
Chen 2014 (26) -10/2013	7 RCT n = 509 vs. unilateraalinen (vasen nopea 4 tutkimusta, oikea hidas 3 tutkimusta)	89 %	6/7 1/7 osittain	13,2 % vs. 16,4 %; ns	Vaste: 47,2 % vs. 46,0 % OR 1,06 (0,58-1,91) Alaryhmäanalyysi: OR 1,33 (0,42-4,20) vs. vasen nopea, OR 0,96 (0,53-1,73) vs. oikea hidas Remissio: 35,1 % vs. 33,3 %, OR 1,05 (0,52-2,11) Alaryhmäanalyysi: OR 2,53 (0,15-43,25) vasen nopea, OR 0,94 (0,55-1,61) oikea hidas	Bilateraalinen rTMS on teholtaan unilateraalista vastaava menetelmä. Ei eroja nopea- tai hidastajuuksisen unilateraalisen rTMS:n hoitotuloksiin. Tutkimusten harhan riski arvioitu Cochranen mukaan.
Berlim 2013 (27), 1995-7/2012	7 RCT, n = 279 bilateraalinen vs. lume (vs. unilateraalinen rTMS, 3 tutkimusta)	5/7 1/7	7/7	vs. lume 7,15 % vs. 13,4 %, OR 0,53; ns vs. unilateraalinen 11,8 % vs. 5,9 %, OR 1,8; ns	Vaste: vs. lume 25 % vs. 7 %, OR 4,3 (95 %:n LV 1,95-9,52), NNT 6 vs. unilateraalinen OR 2,39 (0,24-24,04) Remissio: vs. lume 19 % vs. 2,6 %, OR 6,0 (1,65-21,8), NNT 7 vs. unilateraalinen OR 1,6 (0,01-63,72)	Bilateraalinen on lumetta tehokkaampi ja unilateraalista rTMS vastaava hoito lääkeresistentissä masennuksessa. Tutkimusten laatua ei arvioitu.
ERI ANTOTAPOJA YHDISTETTY						
Gaynes 2014 (1), 1980-3/2013	18 RCT unilateraalinen nopea tai hidas (5), bilateraalinen (2) n = 643 vs. lume	13/18 lisänä 5/18 muu	18/18		Vaste: 29 % vs. 8 %, RR 3,38 (95 %:n LV 2,24-5,10), NNT 5 Remissio: 30 % vs. 6 %, RR 5,07 (2,5-10,3), NNT 5	Kliinisesti merkitsevä masennuksen väheneminen hoitoresistentissä masennuksessa. Pitkäaikaisvaikuttavuudesta ei tarpeeksi tietoa. Tutkimusten laatu arvioitu hyväksi.

LIITETAULUKKO 4.

Transkraniaalisen magneettistimulaatiohoidon (rTMS) vaikuttavuutta lapsilla ja nuorilla tutkineet katsaukset.

Julkaisu (viite), kirjallisuushaun kattavuus	Tutkimusten ja potilaiden lukumäärä ja ikä	rTMS-menetelmä	Masennuslääkitys lisänä	Hoitotulos, haitat	Päätelmät ja huomiot
Donaldson 2014 (33), -1985-2/2013	4 1 lumekontrolloitu (n = 2), 3:ssa ei vertailuryhmää n = 22 16-22 v	vasen, 10 Hz, 10-30 sessiota, 20 min pisin seuranta 3 vuotta (n = 8)	2 kyllä 1 osittain 1 ei	Kaikissa tutkimuksissa masennuspisteet paranivat validoiduilla mittareilla Pitkäaikaisseuranta: 3/8 olo parani, 4/8 vaihteli, 1/8 heikkeni Haitat (raportoitiin 3 tutkimuksessa): 1 hypomania, 1 hypomania + kouristelu, päänsärky ja päänahan tuntemukset yleisimmät, ei eroja kognitiivisissa toiminnoissa 3 vuoden aikana	Alustavien tulosten perusteella rTMS voi olla tehokas nuorille joilla lääkeresistentti masennus. Pitkäaikaisseurannassa muiden hoitojen vaikutusta ei huomioitu. Ei pitkäaikaisia haittoja.
Croarkin 2010 (34), ei-järjestelmällinen katsaus	3 n = 15 16-18 v	vasen, 10Hz, 1 potilas 1 Hz, 10-38 sessiota	tieto puuttuu	7/15 kliinisesti merkittävä vaste, 8/15 ei parannusta Haitat: 6 päänsärky, 1 pelkoja ja mielialan vaihtelua, 1 hypomania, 1 itsemurhayritys 3 viikon jälkeen	Näyttö rajoittunutta tapausselektioihin ja tapausarjoihin. Todennäköisesti turvallinen ja hyvin siedetty. Sisälsi samat tapaukset kuin D'Agati 2010.
D'Agati 2010 (35)	3 n = 10 16-17 v	vasen, 10 Hz, 10-14 sessiota, 1 tutkimuksessa 4 viikon seuranta		7/10 vaste parani Ei haittoja paitsi lievää päänsärkyä	Vähän tietoa vaikuttavuudesta (yht. 19 tapausselektiota).

LIITETAULUKKO 5.

Transkraniaalisen magneettistimulaation vaikuttavuutta iäkkäillä tutkineet katsaukset.

Julkaistu (viite), kirjallisuushaun kattavuus	Tutkimusten ja potilaiden lukumäärä ja ikä	rTMS-menetelmä	Masennuslääkitys lisänä	Hoitotulos, haitat	Päätelmät ja huomiot
Sabesan 2015 (36), -9/2014	4 lumekontrolloitua n = 136 8 ei-kontrolloitua n = 413 keski-ikä noin 62 v	vasen 10-20 Hz, 5-15 sessiota, 4 000-18 000 pulssia vasen 1-25 Hz, 5-15 sessiota, 2 500-18 000 pulssia	tieto puuttuu	RCT: vaste: 30-39 %, 2/4 tutkimuksista merkitsevä ero, 2/4 ei eroa lumehoittoon, vanhemmat henkilöt reagoivat paremmin suurempiin annoksiin Ei-kontrolloidut tutkimukset: vaste 18-62 %, vanhemmissa ikäluokissa huonompi vaste Haitat: 2/12 tutkimuksessa raportoitiin enneaikainen lopetus haittojen takia	On enneaikaista suositella rutiinikäyttöön tässä ikäryhmässä. Iäkkäille saavutetaan parempi vaste suuremmalla intensiteetillä ja pulssien määrällä. Turvallinen ja hyvin siedetty hoito. Vanhuksia ei pitäisi sulkea pois tutkimuksista.
Jalenques 2010 (38), -10/2008	15 tutkimusta joista 4 lumekontrolloitua (n = 141), 3 vs. sähköhoito (n = 126) keski-ikä noin 59,9 v	3/4 vasen 1-10 Hz, 4 000-24 000 pulssia yhteensä 1/4 oikea 1 Hz, 1 200 pulssia yhteensä	4 kyllä 1 osittain 2 ei tietoa	Lumekontrolloidut tutkimukset: 2/4 tutkimuksista vaste oli merkitsevästi parempi rTMS-ryhmässä verrattuna lumeryhmään, 2/4 ei eroa Sähköhoito: 2/3 tutkimuksista sähköhoito oli tehokkaampi (mukana potilaita joilla psykoottisia piirteitä), 1/3 ei eroa (ei psykoottisia piirteitä) Kognitiiviset vaikutukset: 4/6 ei eroa, 1 tutkimuksessa sähköhoidolla heikentäviä vaikutuksia	Kokonaisuus huomioiden lumeeseen verrattuna tehokas hoito ikääntyneillä, vaikka tulokset ristiriitaisia. Iäkkäillä potilailla tarvitaan suurempi intensiteetti, ja stimulaatioiden määrä sekä useampia sessiota (> 10). Sähköhoito tehoaa paremmin kun mukana psykoottisia piirteitä. Turvallinen ja hyvin siedetty hoito.

LIITETAULUKKO 6.

Transkraniaalisen magnettistimulaatiohoidon kustannuksia koskevat tutkimukset.

QALY = laatupainotetut elinvuodet, ICER = inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde (vastaa kysymykseen, kuinka paljon uudella hoidolla aikaansaatu lisähyöty-yksikkö (esim. QALY) maksaa vaihtoehtoiseen hoitoon verrattuna).

Julkaisu (viite), maa, tutkimusasetelma	Interventio, n, seuranta-aika	Tulokset	Päätelmät	Huomiot
Health Quality Ontario 2016 (16), Kanada, HTA-raportti, kustannus-utiliteettianalyysi, budjettivaikutusten analyysi	rTMS vs. sähköhoito rTMS vs. lume 6 kk Perustui 2 tutkimukseen (Kozel ym. 2004, Simpson ym. 2009, sekä Calgaryn yliopiston HTA-raporttiin 2014)	Sähköhoito oli tehokkaampi silloin, kun maksuhalukkuus on > 37 649 \$/QALY 6 kk:n aikahorisontissa: rTMS:n kustannus 5 272 \$, 0,31/QALY; sähköhoidon 5960 \$, 0,32/QALY; ICER 37 649 \$/QALY sähköhoidon hyväksi Lumehoittoon (lääkehoitoon) verrattuna ICER 98 242 \$/QALY	Sähköhoito on kustannus-vaikuttavampi hoito. Maksuhalukkuudesta riippuen TMS voi olla kustannus-vaikuttava hoito lumehoittoon verrattuna hoitoresistenteillä potilailla.	Seuranta oli vain 6 kuukautta. Mallissa tehtiin useita olettamuksia.
YKSITTÄISET TUTKIMUKSET				
Nguyen & Gordon 2015 (46), Australia, kustannus-vaikuttavuusanalyysi, Markovin malli	rTMS vs. lääkehoito hoitoresistenteillä 3 vuoden stimulaatio	rTMS vaikuttavampi ja halvempi kuin lääkehoito: (1,25 vs. 1,18 QALY); 31 003 AU\$ vs. 31 190 AU\$ rTMS on 41 %:n todennäköisyydellä kustannus-vaikuttavampi kuin lääkehoito ICER/QALY: rTMS 24 803 \$ vs. lääkehoito 26 432 \$	rTMS on kustannusvaikuttava hoito hoitoresistenteille potilaille, joilla on vähintään 2 lääkehoitoyritystä.	Ei raportoitu sähköhoidon kustannus-vaikuttavuutta, vaikka mukana analyysissä. Ei sidonnaisuuksia.
Vallejo-Torres ym. 2014 (44), Espanja, kustannus-vaikuttavuusanalyysi, Markovin malli	a) sähköhoito, b) rTMS, c) sähköhoito jos rTMS:llä ei hoitovastetta 12 kk	Kustannukset: sähköhoito 16 690 €, rTMS 16 858 €, rTMS + sähköhoito 20 279 € QALY: sähköhoito 0,425, rTMS 0,398, rTMS + sähköhoito 0,459 ICER rTMS + sähköhoito vs. sähköhoito 72 668-103 953 €	Sähköhoito on 70 %:n todennäköisyydellä kustannusvaikuttavin vaihtoehto hoitoresistentin masennuksen hoidossa, kun maksuhalukkuus on 30 000 €/QALY. Kallein ja tehokkain valinta on sähköhoito silloin, kun rTMS:llä ei saada vastetta.	Ei sidonnaisuuksia.
Simpson ym. 2009 (47), USA, kustannus-vaikuttavuusanalyysi, Markovin malli	monikeskustutkimus rTMS vs. lume hoitoresistenteillä n = 301 (155/146) kesto 63 vk	ICER/QALY 34 999 \$/QALY Tavanomaiseen hoitoon verrattuna ICER laski 6 667 US\$/QALY Nettosäästö 1 123 US\$ Jos tuottavuuden menetykset lasketaan mukaan, nettosäästöt 7 621 US\$	rTMS on kustannusvaikuttava hoitoresistenteillä masentuneilla. Säästöt kustannuksista on suurimmillaan, kun hoidetaan varhaisessa vaiheessa olevia lääkeshoidolle resistenttejä potilaita.	Pitkäkestoinen, herkkyysanalyysi tehty. Ei diskonnttausta. Useita linkejä Neuronetics-yhtiöön.
Knapp ym. 2008 (45), Englanti, kustannus-vaikuttavuusanalyysi	RCT vs. sähköhoito n = 46 kesto: 6 kk	6 kk:n seurannassa hoito ja palvelukulut olivat samansuuruisia (rTMS 6 829 £, sähköhoito 5 469£), mutta hoidon ulkopuoliset kulut olivat rTMS-ryhmässä korkeammat (3 803 £ vs. 834 £)	Sähköhoito on kustannus-vaikuttavampi vaikean masennuksen hoidossa.	Perustui vain yhteen tutkimukseen. Pieni otos. Ei sidonnaisuuksia.