

Näytönastekatsaus

Otsikko: Onko transkraniaalinen tasavirtastimulaatio tehokas ja turvallinen aikuisten lääkeresistentin depression hoidossa?

Kirjoittaja: Jorma Komulainen

Päiväys: 19.10.2023

Yhteenveto tutkimusnäytöstä

Transkraniaalinen tasavirtastimulaatio (tDCS) aikuisilla lääkeresistenttiä depressiota sairastavilla potilailla verrattuna lumehoitoon ilmeisesti lievittää kohtalaisesti depression astetta, lisää klinisen vasteen saaneiden potilaiden osuutta noin 15-20 %-yksiköllä ja remission saaneiden potilaiden osuutta vajaalla 10 %-yksiköllä.

Hoitoon liittyy vain vähäisiä haittavaikutuksia. Hyödylliset vaikutukset saattavat tulla esiin useita viikkoja hoidosta. Optimaalista hoitoprotokollaa ei tunneta.

Näytön aste: B

Tutkimusten PICO

Viite	Tutkimustyyppi	Potilaat	Interventio ja vertailu	Lopputulospoimuuttujat	Harhan riski
1	RCT, n=24	Unipolaarinen lääkeresistentti depressio (DSM-IV, vähintään 2 lääkekokeilua), MADRS vähintään 25, keski-ikä 61,8 vuotta. Essitalotraami lääkitys (10-20 mg/vrk) vähintään 4 viikon ajan ja jatkuen hoidon ja seurannan ajan.	tDCS + essitalopraami vs. lume (sham) + essitalopraami 5 päivänä. Yksityiskohdat, ks. taulukko alla.	Depression aste (HDRS, MADRS, BDI), ahdistus (HAMA, STAI-A/STAI-B), klininen vaste (vähintään 50 % lasku HDRS-pisteissä), remissio (HDRS-pisteet enintään 8). Mittaukset ennen hoitoa (T1), heti hoidon päätyttyä (T2), 12 vrk (T3) ja 30 vrk (T4) päästä hoidon päättymisestä.	Suuri
2	RCT, n=24	24-62 vuotiaita depressiopotilaita (SCID-IV), HRSD-17 vähintään 21, ei psykoottisia oireita, vähintään 2 lääkekokeilua. Stabiili lääkehoito vähintään 4 viikkoa ennen tutkimusta ja tutkimuksen aikana.	tDCS vs. lume (sham). 15 * 20 min 3 viikon jaksossa arkipäivisin. Yksityiskohdat, ks. taulukko alla.	Primaari: HRSD-17 muutos. Sekundaariset: remissio (HRSD-10 korkeintaan 7), klininen vaste (50 % aleneminen HRSD-17 pisteissä). Mittaukset ennen hoitoa (T1) ja viikko hoidon jälkeen (T2).	Suuri
3	RCT, cross-over, n=22	Unipolaari (n=20) tai bipolaari (n=2) depressio (DSM-IV). Keski-ikä 57 v	tDCS vs. lume (sham) 10 * 20 min arkipäivittäin. Ei wash-out jaksoa.	Primaari: HAMD-24 muutos. Sekundaariset: PANAS, BDI, VLMT,	Suuri

Viite	Tutkimustyyppi	Potilaat	Interventio ja vertailu	Lopputulospuuttajat	Harhan riski
		(vaihteluväli 36-79). Ainakin 2 epäonnistunutta lääkehoitoa. Lääkitys muuttumaton 3 viikon kuluessa ennen hoitoa ja hoidon ja seurannan aikana.		LNS _{WAIS} , RWT, Mini-Mental-Status-Test.	
4	Yksilötason meta-analyysi	Uni- tai bipolaarinen depressio. Keski-ikä 46,8 v (SD 13,3). Keskimäärin 3,7 (SD 3,6) lääkehoitoyritystä. 67,1 %:lla vähintään 2 epäonnistunutta lääkehoitoa.	tDCS vs. lume, ei muita interventioita.	Kliininen vaste (vähintään 50 % paraneminen mittareissa), remissio (MADRS korkeintaan 10, HDRS-17 korkeintaan 7, HDRS-21 korkeintaan 8, HDRS-24 korkeintaan 9), depression lieventyminen (SD in mood scores between baseline and the timepoint of the primary outcome)	Vähäinen
5	Yksilötason meta-analyysi	Uni- tai bipolaarinen depressio. Keski-ikä 46,2 v (SD 13,6). Yhdellä epäonnistuneella lääkähoidolla määritelty lääkeresistenssi 475:llä tutkittavalla (83,9 %). Keskimäärin 3,6 (SD 3,5) aiempaa lääkehoitoyritystä.	tDCS vs. lume, ei muita interventioita.	HDRS-17 ennen hoitoa ja viikoilla 1,2,3,4,5,6 ja 10 hoidon alusta. Vaikutuksen suuruus laskettuna Hedgen g arvolla	Vähäinen

Lisätietoa tutkimuksista

Viite	Huomioita
1	Tutkimuksen voima ei ole riittävä kliinisesti merkittävien erojen havaitsemiseen. Tasavirta tuotettiin akkukäyttöisellä stimulaattorilla (Eldith, Ilmenau, Saksa) ja johdettiin kahdella 5*7 cm² suolapintaaisella sienimäisellä synteettisellä elektrodilla. Anodi sijoitettiin vasemmalle DLPFC alueelle ja katodi vastakkaiselle supraorbitaalialueelle, vastaten F3 ja FP2 alueita kansainvälisessä 10-20 EEG järjestelmässä. Aktiiviryhmässä stimulaatiota annettiin 2 mA intensiteetillä kahdesti päivässä 30 minuutin ajan viitenä peräkkäisenä

Viite	Huomioita
	päivänä. Lumestimulaatiossa toimittiin samoin, mutta virta laskettiin asteittain nolnaan, jolloin alkutuntemus oli sama kuin aktiiviryhmässä. Etukäteen tehdyt asetukset määrittivät joko aktiivisen tai lumestimulaation, joten kaksoissokkoutus oli mahdollinen.
2	Tutkimuksen voima ei ole riittävä kliinisesti merkittävien erojen havaitsemiseen. Tasavirta tuotettiin akkukäyttöisellä stimulaattorilla (CX-6650, Rolf Schneider Electronis, Saka) ja johdettiin kahdella 7*5 cm² suolapinnoitetulla sienimäisellä kumielektrodilla. Anodi sijoitettiin vasemmalle DLPFC alueelle ja katodi oikealla DLPFC alueelle, vastaten F3 ja F4 alueita kansainvälisessä 10-20 EEG järjestelmässä. Aktiiviryhmässä stimulaatiota annettiin 2 mA intensiteetillä 20 minuutin ajan. Lumestimulaatiossa toimittiin samoin, mutta stimulaattori ohjelmoitiin sammumaan 30 sekunnin kuluttua, jolloin alkutuntemus oli sama kuin aktiiviryhmässä.
3	Tutkimuksen voima ei ole riittävä kliinisesti merkittävien erojen havaitsemiseen. Tasavirta tuotettiin kahdella samalla tavoin toimivalla stimulaattorilla (Eldith, Neuroconn GmbH, Ilmenau, Saksa). Anodi sijoitettiin vasemmalle DLPFC alueelle, vastaten 10-20 EEG järjestelmän aluetta F3, ja katodi oikealle supraorbitaalialueelle. Elektrodit (7*5 cm²) päällystettiin vedellä tai suolaliuoksella käsitellyllä sienimäisellä pinnalla ja kiinnitettiin kumisiteellä. Kaikki potilaat saivat 20 stimulaatiota (10 aktiivista ja 10 lumestimulaatiota) 20 minuutin ajan neljän viikon kuluessa, ilman taukoja aktiivisen ja lume stimulaatiojaksojen välissä. Ensimmäiset 10 tutkittavaa hoidettiin 1 mA ja seuraavat 12 tutkittavaa 2 mA intensiteetillä. Lumestimulaattori ohjelmoitiin tuottamaan tasavirtaa 15 sekunnin ajan, jolloin alkutuntemus oli sama kuin aktiiviryhmässä.
4	Hoitokertojen määrä: 5-20 Hoidon kesto: 1-10 viikkoa Virran voimakkuus (A/m²): 0,29-0,80 Hoitokerran kesto: 20-30 minuuttia Kokonaisvaraus (Total charge, C): 6-90 Kokonaisvarauksen taajuus (Total charge density, C/m²): 1740-25560 Lääkeresistentti depressio (TRD) oli noin 2/3:lla tutkituista, ja epäonnistuneiden lääkehoitoyritysten määrä oli keskimäärin 3,7 (SD 3,6). TRD:n olemassaolo ei vähentänyt riskiä saada vaste tilastollisesti merkitsevästi (OR 0,57; 95 % LV 0,30-1,08; p 0,09). Muiden muuttujien kuin TRD vaikutus vasteen saamiseen: Virran voimakkuus: OR 1,01; 95% LV 0,65-1,60; p 0,93 Hoitokertojen määrä: OR 1,12; 95% LV 0,99-1,26; p 0,07 Kokonaisvaraus (ref. Low): Medium: OR 3,28 (95% LV 0,81-13,28; p 0,10). High: OR 5,74 (95% LV 0,48-68,34; p 0,17). Kokonaisvarauksen taajuus (ref. Low): Medium: OR 3,22 (95% LV 0,37-27,94; p 0,29). High: OR 8,09 (95% LV 0,67-98,04; p 0,10).
5	Meta-analyysiin oli sisällytetty samat tutkimukset kuin meta-analyysiin 3, lisättynä yhdellä tutkimuksella. Lääkeresistenssi oli määritelty toisin kuin meta-analyysissä 3 (1 vs. 2 kokeilua).

Tulokset

Lopputulospuuttuja 1: Vasteen saaneet (vähintään 50 % vähenemä depression oirepisteityksessä)

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) interventioryhmässä	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) kontrolliryhmässä	Ryhmien välinen ero (95% LV)
1	24 potilasta	30 vrk	5 (42 %)	3 (25 %)	17 %
2	24 potilasta	1 viikko	1 (8 %)	1 (9 %)	1 %
4	9 RCT, 572 potilasta (307/265)		39,0 %	18,9 %	OR = 1,96 (1,30 – 2,95)
Näytön aste: Kohtalainen Näytön laatua on alennettu: Tulosten epäsuoruus					

Lopputulospuuttuja 2: Muutos depressiomittareiden pisteissä

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika ja mittari	Muutos interventioryhmässä	Muutos kontrolliryhmässä	Ryhmien välinen ero (95% LV)
1	24 potilasta	30 vrk, HDRS221	T1: 22,7 T2: noin 15 T3: noin 14 T4: noin 14	T1: 24,2 T2: noin 20 T3: noin 19 T4: noin 14	N/A
2	24 potilasta	1 viikko, HDRS-17	T1: 24,9 T2: 18,8	T1: 24,1 T2: 18,1	N/A
3	22 potilasta	tutkimuksen ajan (4 vko), HAMD-24	Ensin tDCS, sitten lume: W0: 33,0 (SD 7,3) W1: 28,6 (SD 7,7) W2: 28,2 (SD 8,8) W3: 26,8 (SD 7,1) W4: 23,1 (SD 5,2)	Ensin lume, sitten tCDS: W0: 34,6 (SD 5,4) W1: 33,2 (SD 7,2) W2: 30,2 (SD 7,4) W3: 26,7 (SD 10,2) W4: 26,5 (SD 11,7)	N/A
4	9 RCT, 572 potilasta (307/265)		N/A	N/A	beta = 0,31 (0,15 – 0,47)
5	10 RCT, 576 potilasta (311/265)	10 vko, HDRS-17	N/A	N/A	W0: Ei eroa. W1: ES noin 0,25. W2: ES noin 0,25. W3: ES noin 0,3. W4: ES noin 0,4 (0,1-0,7). W5: ES noin 0,45 (0,15-0,8). W6: ES noin 0,95 (0,55-1,35)

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika ja mittari	Muutos interventoryhmässä	Muutos kontrolliryhmässä	Ryhmien välinen ero (95% LV)
					W10: ES noin 1,3 (0,9-1,7)
Näytön aste: Kohtalainen Näytön laatua on alennettu: Tulosten epäsuoruus					

Lopputulospuuttaja 3: remission saavuttaneet

Viite	Tutkimusten määrä ja potilaiden määrä (I/C)	Seuranta-aika	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) interventoryhmässä	Tapahtumien absoluuttinen määrä (%) kontrolliryhmässä	Suhteellinen riski (95% LV)
1	24 potilasta	30 vrk	2 (17 %)	1 (8 %)	N/A
2	24 potilasta	1 viikko	0	0	N/A
4	9 RCT, 572 potilasta (307/265)	N/A	19,9 %	11,7 %	OR = 1,94 (1,19 – 3,16)
Näytön aste: Kohtalainen Näytön laatua on alennettu: Tulosten epäsuoruus					

Lopputulospuuttaja 4: haittatapahtumat

Tutkimus 2: Aktiiviryhmässä 2/13 ja lumeryhmässä 1/11 potilasta keskeytti tutkimuksen. Aktiiviryhmästä 3/13 raportoi lievää päänsärkyä (lumeryhmästä 0/11).

Tutkimus 3: Muutamia lieviä päänsärkyjä ja ihon kutinaa.

Tutkimus 4: 45/307 (14,7 %) tDCS ryhmässä ja 29/265 (10,9 %) lumeryhmässä keskeytti tutkimuksen (OR 1,37; 95% LV 0,83-2,27; p 0,22).

Viitteet

1. Bennabi D, Nicolier M, Monnin J, Tio G, Pazart L, Vandel P, Haffen E. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clinical Neuropsychology*. 2015;126:1185-1189.
2. Blumberger DM, Tran LC, Fitzgerald PB, Hoy KE, Daskalakis ZJ. A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression. *Frontiers in Psychiatry*. 2012;3:Article 74. doi: 10.3389/fpsy.2012.00074
3. Palm U, Schiller C, Fintescu Z, et al. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimulation*. 2012;5:242-51.
4. Moffa A, Martin D, Alonzo A, et al. Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2020;99:109836.
5. Nikolin S, Moffa A, Razza L, et al. Time-course of the tDCS antidepressant effect: An individual participant data meta-analysis. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2023;125:110752