

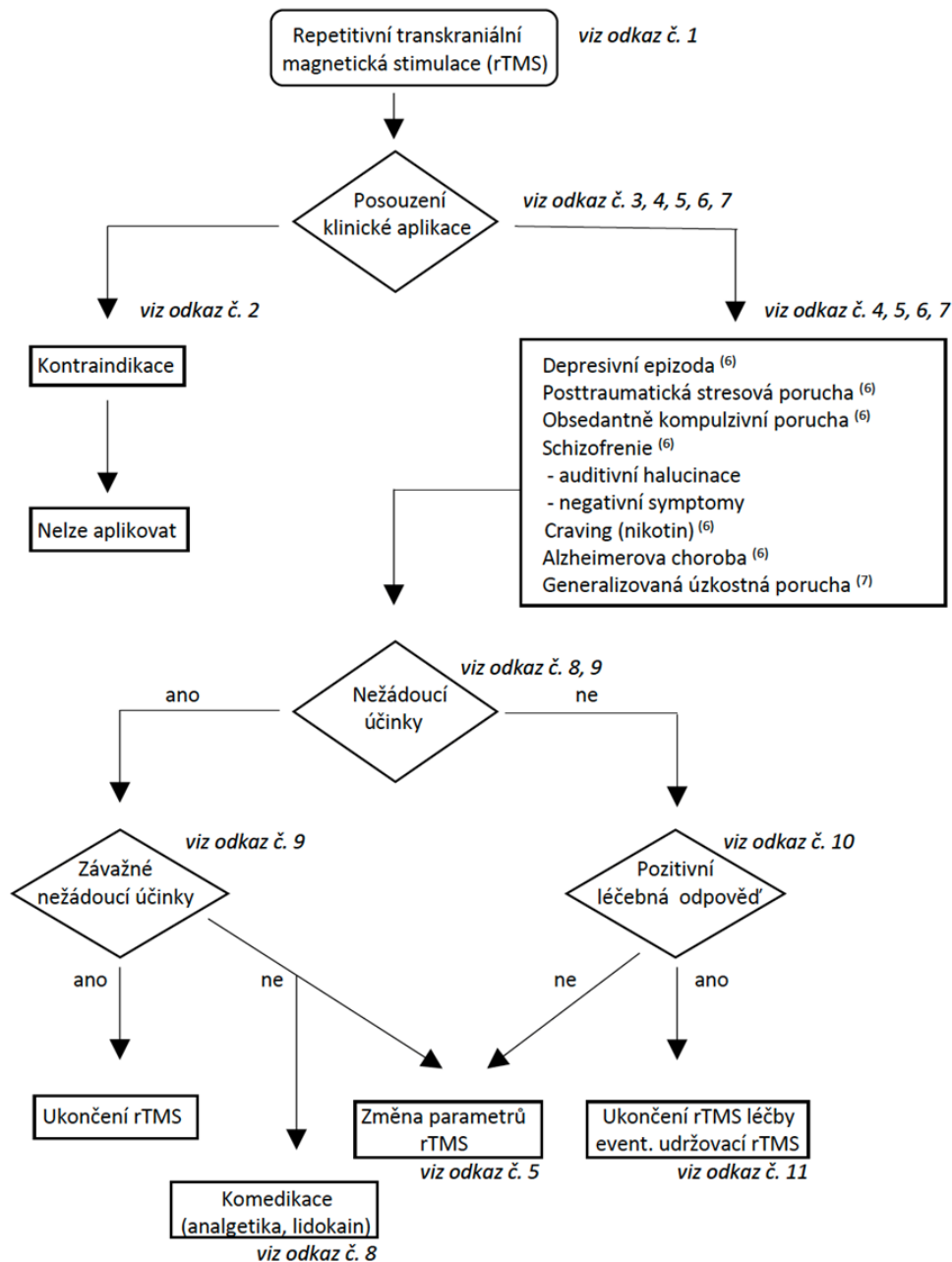
DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÁ STIMULACE (rTMS)

Autoři: Klírová Monika, Novák Tomáš, Buday Jozef

Garant: Klírová Monika

Oponent: Kašpárek Tomáš, Ustohal Libor





DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Komentář k algoritmu

Odkaz č. 1

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je metoda neinvazivní mozkové stimulace, která našla své významné postavení v terapii řady neurologických, otorhinolaryngologických (ORL) a psychiatrických onemocnění (1). Jedná se o léčbu, která je pacienty dobře snášena a nevyžaduje žádnou zvláštní přípravu. Efekt metody je dán opakovaným působením krátkých pulzů silného magnetického pole na vybranou kortikální oblast, jejíž aktivitu chceme pomocí rTMS ovlivnit. rTMS patří k léčebným výkonům, které jsou v ČR hrazeny ze zdravotního pojištění.

I - metaan <3 RCT nebo RCT

Odkaz č. 2

rTMS představuje potenciální komplikaci u pacientů s kovovými implantáty nebo elektronickými zařízeními (v důsledku indukce vířivých proudů ve vodivých látkách v blízkosti magnetického pole). Kochleární či kovové implantáty a implantovaná elektronická zařízení v těsném kontaktu s magnetickou cívkou představují pro rTMS absolutní kontraindikaci. (2)

III - ostatní studie korelační, případové

Odkaz č. 3

rTMS je obvykle doporučována jako augmentační léčba. Lze ji ale využít i jako monoterapii, zejména u pacientů, kteří netolerují nebo nepreferují farmakologickou léčbu, zvláště ve fázi léčby akutní depresivní epizody (3). rTMS je pravděpodobně účinnější u pacientů, kteří mají nižší stupeň rezistence na dosavadní léčbu (4). Jasně informace o udržovací léčbě nejsou k dispozici (5).

I - metaan <3 RCT nebo RCT

II - kvalitní, kvaziexperimentální deskriptivní studie

Odkaz č. 4

*Evropská doporučení pro léčebné použití rTMS založená na důkazech (6):
Pacient splňuje kritéria pro některou z psychiatrických diagnóz, které jsou indikací pro rTMS. Podle evropských doporučených postupů (6) pro rTMS je tato metoda stanovena jako léčba s definitivním účinkem (úroveň důkazu A) u depresivní poruchy, pravděpodobným účinkem (úroveň důkazu B) u posttraumatické stresové poruchy (PTSD), potenciálním účinkem (úroveň důkazu C) u obsedantně kompulzivní poruchy (OCD), auditivních halucinací a negativních symptomů u schizofrenie, cravingu u závislosti na nikotinu a v kombinaci rTMS s kognitivním tréninkem jako léčba s potenciálním účinkem (úroveň důkazu C) u časného stádia Alzheimerovy choroby.*



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Doporučované rTMS protokoly s úrovní důkazu účinku pro jednotlivé diagnózy jsou uvedeny v příložené tabulce.

I - metaan <3 RCT nebo RCT

Odkaz č. 5

Recentní metaanalýza (7) zahrnující 208 randomizovaných kontrolovaných studií, zaměřená na využití neurostimulace napříč duševními poruchami, stanovuje rTMS jako účinnou metodu v léčbě symptomů generalizované úzkostné poruchy (SMD -1.8 ; 95% CI -2.6 až -1), a to ve studiích (kontrolovaných shamovou stimulací) bez významné heterogenity. Statisticky střední až velká významnost účinku rTMS byla zaznamenána též v léčbě OCD (SMD -0.66 ; 95% CI -0.91 až -0.41), depresivní poruchy (SMD -0.60 ; 95% CI -0.78 až -0.42), PTSD (SMD -1.03 ; 95% CI -1.61 až -0.45), celkových (SMD -0.21 ; 95% CI -0.39 až -0.03) a negativních symptomů (SMD -0.54 ; 95% CI -0.84 až -0.24) u schizofrenie, avšak na studiích s významnou heterogenitou - proto je tyto závěry třeba interpretovat s opatrností. Pro dosažení léčebného efektu se doporučují rTMS protokoly o aplikaci 10 až 20 sezení.

Jako účinné pro léčbu jednotlivých duševních poruch vyhodnotila výše uvedená metaanalýza (7) následující stimulační protokoly:

vysokofrekvenční rTMS (HF-rTMS) levého dorsolaterálního prefrontálního kortexu (L-DLPFC) (SMD -0.66 ; 95% CI -0.91 až -0.40) a nízkofrekvenční rTMS (LF-rTMS) pravého DLPFC (P-DLPFC) (SMD -1.35 ; 95% CI -2.47 až -0.22) v léčbě unipolární deprese; bilaterální rTMS DLPFC (SMD -1.10 ; 95% CI -1.54 až -0.65), LF-rTMS P-DLPFC (SMD -0.54 ; 95% CI -1.00 až -0.18) a LF-rTMS suplementární motorické oblasti (SMD -1.24 ; 95% CI -2.23 až -0.25) v léčbě OCD;

LF-rTMS P-DLPFC (SMD -0.83 ; 95% CI -1.43 až -0.23) a HF-rTMS P-DLPFC (SMD -1.32 ; 95% CI -2.50 až -0.14) v léčbě PTSD;

HF-rTMS L-DLPFC v léčbě negativních symptomů u schizofrenie (SMD -0.61 ; 95% CI -0.92 až -0.30).

I - metaan <3 RCT nebo RCT

Odkaz č. 6

Zahájení léčby rTMS obvykle nevyžaduje přerušování psychofarmakologické léčby. Při kombinaci rTMS s léčbou antidepresivy a thymopropylaktiky (stabilizátory nálady) se v současné době nepředpokládá klinicky relevantní nežádoucí vliv na výsledek léčby. Naopak léčba benzodiazepiny a pravděpodobně i antipsychotiky se silnou blokadou dopaminergní neurotransmise účinnost rTMS snižuje. U pacientů užívajících benzodiazepiny se proto před rTMS doporučuje benzodiazepiny vysadit nebo alespoň jejich dávku snížit. Zvláštní opatrnosti je třeba dbát u pacientů užívajících návykové látky, či léky s prokonvulzivním účinkem. (2, 8, 9)

III - ostatní studie korelační, případové



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Odkaz č. 7

RTMS versus elektrokonvulzivní terapie (EKT):

RTMS lze použít před EKT, ale také u pacientů, kteří již EKT podstoupili. Potencionálně je možné využít i ko-stimulaci s EKT, je-li na pracovišti dostupná (10). U epizod těžké deprese s psychotickými symptomy (kde se rTMS neprokázala být účinná) nebo suicidalitou, by měla být dána přednost EKT. (8)

I - metaan <3 RCT nebo RCT

II - kvalitní, kvaziexperimentální deskriptivní studie

Odkaz č. 8

Mezi nejčastější vedlejší účinky rTMS patří lokální bolest v místě stimulace, bolest hlavy navozená zejména stimulací povrchových nervů nebo obličejových svalů, případně bolest šíje související s dlouhodobým nepohodlím v průběhu stimulačního sezení. Bolesti hlavy lze zmírnit použitím jednoduché analgezie pomocí nesteroidních antiflogistik, případně aplikací lokálních anestetik (např. lidokainový gel) na oblast, která je při daném stimulačním protokolu obvykle bolestivá. (3)

I - metaan <3 RCT nebo RCT

Odkaz č. 9

Závažné nežádoucí účinky (například epileptický záchvat) mají obvykle nízkou incidenci a riziko je sníženo při dodržení odpovídajících bezpečnostních opatření. Celkově je výskyt záchvatů velmi nízký a je považován za ekvivalent výskytu spontánních záchvatů při léčbě antidepressivy (2). Zvýšené riziko pro záchvat představují pacienti s epilepsií, pacienti užívající návykové látky nebo pacienti užívající léky s prokonvulzivním účinkem.

III - ostatní studie korelační, případové

Odkaz č. 10

Pozitivní léčebná odpověď je obvykle definována jako 30 % - 50 % redukce skóru hodnotícího nástroje (škály) pro danou diagnózu/symptom. U depresivní poruchy může být tímto hodnotícím nástrojem například Hamiltonova škála deprese, kde je pozitivní léčebná odpověď stanovena jako 50% pokles v celkovém skóru. Jednotlivé psychiatrické diagnózy mohou však mít léčebnou odpověď stanovenou odlišně. V případě OCD, kde se léčebná odpověď stanovuje obvykle na základě hodnocení tzv. Yale-Brown škálou obsesí a kompulzí (Y-BOCS), bývá pozitivní léčebná odpověď obvykle stanovována jako redukce celkového skóru 30 % - 35 %. (11)

IV - expertní názory, klinická zkušenost

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Odkaz č. 11

Pacienti rezistentní na léčbu, kterým je TMS často poskytována, mají velmi omezené možnosti léčby. Po absolvování akutní rTMS léčby je z toho důvodu u respondérů vhodné zvážit udržovací rTMS v pokračovacím režimu (obvykle s postupně se snižující frekvencí: jednou týdně, jednou za dva týdny, jednou měsíčně) za účelem udržení dosaženého zlepšení a prevenci relapsu onemocnění, zvláště v případech, kde hrozí vysoké riziko relapsu (např. periodická depresivní porucha). Stávající literatura však naznačuje, že se jednotlivé protokoly s udržovací TMS značně liší a jsou obvykle podloženy pouze otevřenými studii a kazuistikami. (4)

II - kvalitní, kvaziexperimentální deskriptivní studie

III - ostatní studie korelační, případové

Shrnutí:

RTMS je bezpečná a dobře snášená léčebná metoda, která se využívá jak v monoterapii, tak jako augmentační léčba. Podle aktuálních evropských doporučení je rTMS stanovena jako účinná metoda v léčbě depresivní poruchy, PTSD, auditivních halucinací a negativních symptomů u schizofrenie, OCD, cravingu u závislosti na nikotinu a v kombinaci rTMS s kognitivním tréninkem v léčbě časného stádia Alzheimerovy choroby. Dle Hydeho metaanalýzy je rTMS navíc potvrzena jako účinná metoda v léčbě generalizované úzkostné poruchy. Pro dosažení léčebného efektu rTMS jsou doporučovány léčebné protokoly o aplikaci 10 až 20 rTMS sezení.

Tabulka. Souhrn evropských doporučení pro rTMS dle klinické indikace u psychiatrických diagnóz (6)

Diagnóza	Frekvence rTMS	Typ cívký	Stimulovaná lokalita	Úroveň účinku	Účinnost
depresivní porucha ⁽¹²⁻¹⁹⁾	HF-rTMS	osmičková	L-DLPFC	A	definitivní účinek
	HF-rTMS	H1	L-DLPFC	A	definitivní účinek
	LF-rTMS	osmičková	P-DLPFC	B	pravděpodobný účinek
	HF-rTMS + LF-rTMS	osmičková	Bilaterální LF-rTMS P-DLPFC a HF-rTMS L-DLPFC	B	pravděpodobný účinek

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

	TBS (cTBS + iTBS)	osmičková	bilaterální cTBS P-DLPFC a iTBS L-DLPFC	B	pravděpodobný účinek
	cTBS	osmičková	P-DLPFC	C	potenciálně neúčinná
srovnání antidepresivního účinku jednotlivých rTMS přístupů:				C	potenciálně žádný rozdíl
<i>LF-rTMS P-DLPFC vs. HF-rTMS L-DLPFC</i>					
<i>bilaterální vs. unilaterální rTMS DLPFC</i>					
<i>rTMS u pacientů drug naive vs. rTMS aplikovaná v kombinaci s AD</i>					
PTSD ⁽²⁰⁾	HF-rTMS	osmičková	P-DLPFC	B	pravděpodobný účinek
OCD ⁽²¹⁻²²⁾	LF-rTMS	osmičková	P-DLPFC	C	potenciální účinek
schizofrenie: auditivní halucinace ⁽²³⁾	LF-rTMS	osmičková	L-TPC	C	potenciální účinek
schizofrenie: negativní symptomy ^(24, 25)	HF-rTMS	osmičková	L-DLPFC	C	potenciální účinek
craving u závislosti na nikotinu ⁽²⁶⁾	HF-rTMS	osmičková	L-DLPFC	C	potenciální účinek



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Alzheimerova choroba ^(27, 28)	HF-rTMS kombinovaná s kognitivním tréninkem	osmičková	„multiside“ rTMS: rTMS cílena na P-DLPFC, Brocovu a Wernickeovu oblast střídavě s rTMS cílenou na L-DLPFC a parietální somatosenzorické asociační oblasti	C	potenciální účinek na zlepšení kognitivních funkcí, paměti a jazykové úrovně u pacientů v mírném počátečním stadiu nemoci
--	--	-----------	---	---	---

Důkaz účinku léčby: úroveň A – definitivní (ne)účinnost, úroveň B – pravděpodobná (ne)účinnost, úroveň C – potenciální (ne)účinnost; AD – antidepressiva, PTSD – posttraumatická stresová porucha, OCD – obsedantně kompulzivní porucha, rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace, HF-rTMS – vysokofrekvenční rTMS, LF-rTMS – nízkofrekvenční rTMS, TBS – theta burst stimulace, cTBS – kontinuální theta burst stimulace; iTBS – intermitentní theta burst stimulace, L-DLPFC – levý dorzolaterální prefrontální kortex, P-DLPFC – pravý dorzolaterální prefrontální kortex, L-TPC – levý temporo-parietální kortex (přejato a upraveno z Lefaucheur et al., 2020).



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Literatura:

1. Lefaucheur JP, André-Obaida N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology* 2014; 125(11), 2150–2206.
2. Taylor R, Galvez V & Loo C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australasian Psychiatry* 2018; 26(2), 189–192.
3. KLÍROVÁ, Monika. *Neinvazivní mozková stimulace v psychiatrii: Od experimentálního výzkumu ke klinické aplikaci*. Praha: Maxdorf, 2022. 102 s. ISBN 978-80-7345-719-8.
4. George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *American Journal of Psychiatry* 2011; 168(4), 356–364.
5. Wilson S, Croarkin PE, Aaronson ST, Carpenter LL, et al. Systematic review of preservation TMS that includes continuation, maintenance, relapse-prevention, and rescue TMS. *Journal of Affective Disorders* 2022, 296, 79-88.
6. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology* 2020; 131(2), 474–528.
7. Hyde J, Carr H, Kelley N, Seneviratne R, et al. Efficacy of neurostimulation across mental disorders: systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. *Molecular psychiatry* 2022; 27(6), 2709-2719.
8. Hebel T, Grözinger M, Landgrebe M, et al. Evidence and expert consensus-based German guidelines for the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2021, 1-22.
9. USTOHAL, Libor. *Transkraniální magnetická stimulace a psychofarmaka*. *Psychiatrie* 2021, 25(3):126-29.
10. Rothärmel M, Quesada P, Husson T, Harika-Germaneau G, et al. The priming effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on clinical response to electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Psychological medicine* 2021, 1-12.
11. Macher JP & Crocq MA. Treatment goals: response and nonresponse. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2004; 6(1), 83–91.
12. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(2), 522–534.
13. Kaster TS, Downar J, Vila-Rodriguez F, et al. Trajectories of response to dorsolateral prefrontal rTMS in major depression: a THREE-D study. *American Journal of Psychiatry* 2019; 176(5), 367–375.
14. Theleritis C, Sakkas P, Paparrigopoulos T, et al. Two versus one high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation session per day for treatment-resistant depression: a randomized sham-controlled trial. *Journal of ECT* 2017; 33(3), 190–197.
15. Rossini D, Lucca A, Magri L, et al. A symptom-specific analysis of the effect of high-frequency left or low-frequency right transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychobiology* 2010; 62(2), 91–97.
16. Brunelin J, Jalenques I, Trojak B, Attal J, et al. The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: the results from a large multicenter French RCT. *Brain Stimulation* 2014; 7(6), 855–863
17. Li CT, Chen MH, Juan CH, et al. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression:



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

a randomized sham-controlled study. Brain 2014; 137(7), 2088–2098.

18. Dunlop K, Gaglieliani P, Blumberger D, et al. MRI-guided dmPFC-rTMS as a treatment for treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Visualized Experiments* 2015; 102, 53129.

19. Kreuzer PM, Schecklmann M, Lehner A, et al. The ACDC pilot trial: targeting the anterior cingulate by double cone coil rTMS for the treatment of depression. *Brain Stimulation* 2015; 8(2), 240–246.

20. Ahmadizadeh MJ, Rezaei M. Unilateral right and bilateral dorsolateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment post-traumatic stress disorder: A randomized controlled study. *Brain Research Bulletin* 2018; 140, 334–340.

21. Elbeh KA, Elserogy YM, Khalifa He, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: Double blind randomized clinical trial. *Psychiatry Research* 2016; 238, 264–269.

22. Seo HJ, Jung YE, Lim HK, et al. Adjunctive low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2016; 14(2), 153.

23. Bais L, Vercammen A, Stewart R, et al. Short and long term effects of left and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations: a randomized controlled trial. *PloS One* 2014; 9(10), e108828.

24. Suhua Z, Jiehua K, Shuling L, et al. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia. *Shanghai Archives of Psychiatry* 2014; 26(1), 15.

25. Prikryl R, Ustohal L, Kucerova HP, Kasperek T, et al. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: a double-blind trial. *Schizophrenia research* 2013; 149(1-3), 167-173.

26. Prikryl R, Ustohal L, Kucerova HP, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2014; 49, 30–35.

27. Nguyen JP, Suarez A, Le Saout E, Meignier M, Nizard J & Lefaucheur JP. (2018). Combining cognitive training and multi-site rTMS to improve cognitive functions in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 11(3), 651-652.

28. Lin Y, Jiang WJ, Shan PY, Lu M, Wang T, Li RH & Ma L. (2019). The role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*, 398, 184-191.