

# Transkraniell magnetstimulering vid depression

---

En systematisk litteraturöversikt

*Mars 2009*



---

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering  
*The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*

# SBU ger kunskap för en bättre vård

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder.

SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU ger ut flera rapportserier. I ”SBU Utvärderar” har SBU:s expertgrupper själva gjort den systematiska utvärderingen. Serien omfattar både etablerade metoder (gula rapporter) och nya metoder (Alert). ”SBU Kommenterar” sammanfattar och kommenterar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU svarar också på frågor direkt från beslutsfattare i vården via SBU:s Upplysningstjänst.

Välkommen att läsa mer om SBU:s rapporter och verksamhet på [www.sbu.se](http://www.sbu.se).

*Denna utvärdering publicerades år 2009. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.*

## **Rapporten (nr 192) kan beställas från:**

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm  
Besöksadress: Tyrgatan 7  
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60  
Internet: [www.sbu.se](http://www.sbu.se) • E-post: [info@sbu.se](mailto:info@sbu.se)

Grafisk produktion av Åsa Svensson, SBU  
Rapportnr: 192 • ISBN 978-91-85413-29-4 • ISSN 1400-1403

# Transkraniell magnetstimulering vid depression

---

En systematisk litteraturöversikt

## Projektgrupp

Bengt Brorsson  
(metaanalyser)

Tove Gunnarsson

Ingrid Håkanson  
(projektassistent)

Agneta Pettersson  
(projektledare)

Christian Rück

## Externa granskare

Björn Mårtensson

Anders Tingström



# Innehåll

---

<b>SBU:s sammanfattning och slutsats</b>	<b>9</b>
<b>1. Inledning</b>	<b>15</b>
<b>2. Bakgrund</b>	<b>17</b>
Sammanfattning av resultaten från föregående SBU-rapport	18
<b>3. Metodik</b>	<b>21</b>
3.1 Litteraturgranskning	21
Inklusionskriterier	22
Effektmått	22
Metaanalys	22
Kvalitetsgranskning	22
Sammanvägd bedömning av det vetenskapliga underlaget	22
3.2 Metodproblem	23
<b>4. Resultat av litteraturgranskningen</b>	<b>25</b>
4.1 Effekt av magnetstimulering jämfört med inaktiv kontroll	26
4.1.1 Effekt mätt som andel responders och andel i remission	27
4.1.2 Effekt mätt i depressionspoäng	28
4.1.3 Långtidseffekt som uppnås med ECT	29
4.1.4 Det är osäkert om tekniska parametrar kan påverka effekten	29
4.1.5 Sammanfattande bedömning	31
4.2 Effekt av magnetstimulering jämfört med ECT	32
4.3 Biverkningar och komplikationer	33
4.4 Kostnadseffektivitet	34
4.5 Hur tillförlitliga är resultaten?	34
<b>5. Praxisundersökning</b>	<b>39</b>
<b>6. Behov av forskning</b>	<b>41</b>

<b>7. Bedömning av rollen för magnetstimulering vid depression i Sverige</b>	<b>43</b>
<b>8. Tabeller</b>	<b>45</b>
<b>9. Referenser</b>	<b>79</b>
<b>10. Ordlista</b>	<b>85</b>
<b>11. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv</b>	<b>87</b>
<b>Bilaga 1. Studier med låg studiekvalitet</b>	<b>89</b>
<b>Bilaga 2. Granskningsmall</b>	<b>91</b>

# SBU:s sammanfattning och slutsats

---



---

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering  
*The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*





# SBU:s sammanfattning och slutsats

---

Rapporten sammanställer det vetenskapliga underlaget för att använda transkraniell magnetstimulering (TMS) vid depression. Vid magnetstimuleringen ger en elektromagnetisk spole upphov till aktivitet i hjärnbarken. Till skillnad från elektrokonvulsiv behandling (ECT) behöver inte patienterna sövas.

- ❑ Balansen mellan risk och nytta är inte klarlagd för behandling av depression med magnetstimulering. Det behövs ytterligare forskning innan det går att avgöra vilken roll metoden kan få i rutinsjukvård. Magnetstimulering förefaller ha en bättre effekt än inaktiv kontroll vid behandling av depression hos patienter som inte förbättrats av tidigare behandling med antidepressiva läkemedel. Å andra sidan är det inte säkerställt att metoden inte ger minnesstörningar.

## Sammanfattning

### Bakgrund och syfte

Transkraniell magnetstimulering bedömdes som en experimentell behandling för depression i SBU:s rapport om depressionssjukdomar [1]. Sedan dess har många nya studier tillkommit. SBU har därför granskat nytillkommen litteratur om effekt och säkerhet för magnetstimulering.

SBU har gjort en systematisk sökning av relevant litteratur i flera databaser. De studier som uppfyllde inklusionskriterierna kvalitetsgranskades enligt SBU:s metodik. Femton studier var av tillräckligt god kvalitet för att ingå i det vetenskapliga underlaget för slutsatserna om effekt.

## Resultat av litteraturgranskningen

Studierna var heterogena. Behandlingen utfördes på olika sätt, t ex genom att vänster eller höger hjärnhalva stimulerades. Patienturvalet varierade. De flesta studierna rekryterade patienter som inte förbättrats efter en eller flera behandlingar med antidepressiva läkemedel (så kallade läkemedelsresistenta). Några studier använde magnetstimulering som tillägg till antidepressiva läkemedel. Syftet var då att få en snabbare och bättre effekt än med läkemedel enbart. I ett fåtal fall jämfördes magnetstimulering med ECT. I övriga studier användes en inaktiv magnetspole som kontroll. Litteraturgranskningen kompletterades med metaanalyser där det var möjligt och visade att:

- Andelen patienter med egentlig depression som tillfrisknar helt eller som får lindrigare symtom var högre med vänstersidig magnetstimulering än med inaktiv kontroll efter två till fem veckors behandling. Resultaten gäller enbart för patienter som är resistenta mot läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag).
- Mer än hälften av patienterna återföll inom sex månader efter avslutad behandling trots underhållsbehandling med antidepressiva läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag).
- Huvudvärk och muskelsmärta var de vanligaste biverkningarna. De mildrades vartefter behandlingen framskred (starkt vetenskapligt underlag).
- Det fanns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma
  - om magnetstimulering kombinerad med antidepressiva läkemedel har bättre effekt än antidepressiva läkemedel enbart
  - effekten av transkraniell magnetstimulering jämfört med ECT
  - om magnetstimulering påverkar den kognitiva funktionen. Inga studier har kunnat påvisa några skillnader jämfört med inaktiv kontroll men antalet patienter som deltagit är för lågt för att medge säkra slutsatser.

## Konsekvensanalys

Idag ges magnetstimulering vid ett fåtal psykiatriska kliniker i Sverige. Även om resultaten i studierna ser lovande ut, finns det två skäl till att även fortsättningsvis betrakta behandlingen som experimentell. Det ena är att det är svårt att avgöra vid vilken grad av läkemedelsresistens som behandlingen har effekt. Det andra är att det behövs större studier för att klarlägga om metoden kan ge minnesstörningar.

Konsekvensen av SBU:s granskning är att magnetstimulering kan prövas inom ramen för utvärderande studier för läkemedelsresistenta patienter som inte lämpar sig för ECT.

## Faktaruta 1 Studiekvalitet och evidensstyrka.

**Studiekvalitet** avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

**Evidensstyrkan** är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos-respons samband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

### **Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)**

Bygger på studier med hög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

### **Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕)**

Bygger på studier med hög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

### **Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕)**

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

### **Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕)**

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

### **Slutsatser**

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

# 1. Inledning

---

SBU kom i sin rapport från år 2004, om behandling av depressionssjukdomar, fram till att det vetenskapliga underlaget för effekten av transkraniell magnetstimulering var otillräckligt [1]. Efter förfrågan från Socialstyrelsen, som behövde aktuella uppgifter för arbetet med nationella riktlinjer för depressionssjukdomar och ångestsyndrom, beslutade SBU att granska nyttillkommen litteratur för att bedöma om kunskapsläget förändrats.

Projektet skulle besvara följande frågor:

- Har transkraniell magnetstimulering en terapeutisk effekt vid akutbehandling av depression jämfört med inaktiv kontroll respektive med elektrokonvulsiv behandling (ECT)?
- Har transkraniell magnetstimulering någon långtidseffekt?
- Vilka risker och biverkningar finns det vid behandling med transkraniell magnetstimulering på kort och på lång sikt?

Socialstyrelsens förfrågan omfattade inte hälsoekonomiska aspekter. Projektet kompletterades ändå med en systematisk sökning efter hälsoekonomiska studier.



## 2. Bakgrund

---

Intresset för magnetstimulering grundas i hög grad på önskemålet att kunna ersätta ECT. Till skillnad från ECT framkallar magnetstimulering inte ett epileptiskt anfall. Det medför att patienten inte behöver sövas i samband med behandlingen.

Principen bakom metoden är att ett snabbt växlande magnetfält inducerar svaga elektriska strömmar i vävnader. Magnetstimulering innebär att elektrisk aktivitet alstras i hjärnbarken med hjälp av en speciellt utformad elektromagnetisk spole. Spolen placeras nära patientens huvud. Beroende på vilken del av hjärnan som stimuleras uppnås olika effekter. En enstaka puls från spolen räcker för att framkalla en enkel muskelrörelse. Metoden utvecklades i mitten av 1980-talet för att undersöka funktionen i centrala motoriska system inklusive ryggmärg. Repetitiv magnetstimulering innebär att flera pulser ges, med en frekvens mellan 1 och 20 Hz.

Intresset för att använda magnetstimulering vid depression härrör sig från slutet av 1980-talet. Magnetstimulering föreföll ha effekter på sinnesstämningen och några år senare kom de första rapporterna om behandling av deprimerade patienter.

Forskare har föreslagit flera olika verkningsmekanismer men hittills har ingen kunnat visa säkert varför magnetstimulering skulle ha en antidepressiv effekt. Några hypoteser, grundade på djurförsök, är att magnetstimuleringen påverkar monoaminer och vissa aminosyror liksom neuroendokrina system. Stimuleringen förefaller påverka syntesen av vissa nervtillväxtstimulerande ämnen. Avbildningstekniker som t ex magnetkamera eller PET (positronemissionstomografi) visar att magnetstimulering påverkar blodflöde och glukosomsättning regionalt i hjärnan hos människa [2–5].

Behandlingen kan rent praktiskt utföras på många olika sätt. Många av studierna i granskningen har syftat till att hitta en kombination av tekniska parametrar som ger bättre effekt än andra. Hit hör magnetfältets styrka, frekvens och hur länge behandlingen ges.

Till att börja med kan magnetspolen placeras mot vänster eller höger sida av huvudet. Vid vänstersidig stimulering får patienten högfrekventa pulser (10–20 Hz i studierna). Syftet är att aktivera de stimulerade delarna av hjärnbarken och öka blodflödet. Vid högersidig stimulering används låga frekvenser (1–2 Hz i studierna) som anses ha en dämpande effekt. Nyare studier har prövat olika kombinationer av höger- och vänstersidig stimulering.

Innan behandlingen börjar, bestäms för varje patient den minsta styrka på magnetfältet, ”motor threshold” (MT), som behövs för att aktivera en specifik muskel. Ofta används den muskel som sträcker tummen. Under behandlingen används sedan en fördefinierad styrka på magnetfältet, oftast mellan 80 och 110 procent av MT.

De kända riskerna med behandlingen är oftast lindriga och övergående. Ett undantag är kramper. Några fall av kramper rapporterades under 1990-talet. Därför enades användarna av magnetstimulering om riktlinjer som definierar den högsta acceptabla styrkan på magnetfältet [6]. Sedan riktlinjerna publicerades har ytterligare sju fall av kramper beskrivits i litteraturen [7].

## **Sammanfattning av resultaten från föregående SBU-rapport**

I den föregående rapporten ingick 20 studier där aktiv magnetstimulering jämfördes med simulerad. Fyra av dem använde överkorsningsmetodik och 16 hade parallella grupper. Studierna var mycket små, 16 av dem hade högst 10 patienter per behandlingsalternativ och bara en hade mer än 30 patienter per alternativ. Det var svårt att dra slutsatser från underlaget beroende på att studierna var heterogena. Ungefär lika många studier talade för och emot en effekt av magnetstimulering.



Fyra studier som jämförde magnetstimulering med ECT ingick. Även här var studierna heterogena men samtliga antydde att magnetstimulering var likvärdigt med ECT.

Rapporten betonade att långtidseffekter och säkerhet var otillräckligt dokumenterade. Tillgänglig litteratur talade för att magnetstimulering som getts enligt riktlinjerna inte gav upphov till kvardröjande biverkningar [6].



## 3. Metodik

---

Projektet omfattade en litteraturgranskning, kompletterad med en enkel enkät om användningen av magnetstimulering för depression vid de svenska psykiatriska klinikerna.

### 3.1 Litteraturgranskning

Eftersom uppdraget var att uppdatera den tidigare SBU-rapporten, inskränktes sökningen till att omfatta litteratur som publicerats senare än juni 2003.

Sökstrategin för att bedöma effekt och risker var densamma som för den tidigare granskningen. Litteratur söktes i databaserna Cochrane Library, PubMed och Embase samt i referenslistor. Söktermerna var ”depression”, ”transcranial magnet stimulation” eller ”TMS” samt ”clinical trial”.

Litteratur som bedömde kostnadseffektiviteten söktes i Cochrane Library, PubMed och NHSEED.

### Inklusionskriterier

Studierna skulle uppfylla följande inklusionskriterier:

- Randomiserade kontrollerade studier för bedömningen av effekt
- Engelska, franska, tyska eller skandinaviska språk
- Studien skulle vara redovisad i sin helhet (kongressabstrakt, sammanfattningar i böcker etc bedömdes inte)
- Effekten skulle vara mätt med Hamiltonskalan (HDRS<sub>17</sub> eller HDRS<sub>21</sub>) eller Montgomery-Åsbergskalan (MADRS)
- Total ”dos” TMS skulle vara angiven
- Diagnosen egentlig depression skulle ställas med ICD- eller DSM-kriterier
- Om studien omfattade både unipolär och bipolär depression skulle resultaten för dem redovisas separat. Undantaget var om patienterna med bipolär sjukdom var jämnt fördelade mellan grupperna.

## Effektmått

Vi bedömde i första hand effekten med hjälp av utfallsmåtten ”respons” (andelen patienter som minskat poängen på depressionsskalan med minst hälften) respektive ”remission” (andelen patienter som dessutom nått under en viss fördefinierad poänggräns; en gräns som är beroende på vilken skala som använts). Om studierna inte redovisade respons och remission och värdena inte heller kunde beräknas, tabellerades istället minskningen i depressionspoäng.

## Metaanalys

Vi använde Review Manager Software 4.2 [8]. ”Fixed effects model” skulle användas i första hand. ”Random effects model” skulle tillgripas om det var hög statistisk heterogenitet. Statistisk heterogenitet definierades med ”chi-square”-test och  $I^2$ -statistik ( $p \leq 0,1$  och/eller  $I^2 \geq 25$  procent) [9].

## Kvalitetsgranskning

De studier som uppfyllde inklusionskriterierna granskades först separat av tre personer i projektgruppen som därefter fattade gemensamt beslut om studiekvaliteten. Kvaliteten bedömdes med hjälp av den granskningsmall som SBU använder i huvuddelen av sina projekt (se Bilaga 2). Data från studierna fördes därefter in i tabeller.

## Sammanvägd bedömning av det vetenskapliga underlaget

Studier med hög och medelhög studiekvalitet ingick i underlaget för att bedöma effekter och risker med behandlingen. Det sammanvägda vetenskapliga underlaget bedömdes med hjälp av kriterierna i GRADE (se Faktaruta 2). Evidensstyrkan uttrycks med en fyrgradig skala (starkt, måttligt starkt, begränsat och otillräckligt vetenskapligt underlag).

## **Faktaruta 2** Kriterier för att bedöma vetenskaplig styrka i GRADE [29].

Studiekvalitet
Samstämmighet/överensstämmelse
Överförbarhet/relevans
Precision i data
Risk för publikationsbias
Effektstorlek (gäller endast observationsstudier)
Andra viktiga faktorer, t ex dos-respons

### **3.2 Metodproblem**

Det är framför allt tre faktorer som antingen påverkar kvaliteten på studierna eller försvårar en jämförelse mellan dem.

Ett huvudproblem är svårigheten att konstruera en trovärdig placebo så att inte patient och behandlare kan gissa vilken behandling patienten får ("blindning"). Idag använder forskarna i ökad utsträckning så kallad sham rTMS. Den består av samma utrustning men kan göras överksam på flera olika sätt. Ett exempel är att den magnetiska spolen, som är formad som en åtta, inte ligger an mot skallen utan är utsvängd så att magnetvågorna inte når hjärnbarken. Ett annat alternativ är att magnetfältet reduceras kraftigt. Ett kvarstående problem är att aktiv behandling känns när den passerar skalpen, till skillnad från simulerad behandling. I några fall har det visat sig vara svårt att upprätthålla blindningen. Patienterna har uppfattat bristande effekt som att de fått kontrollbehandling och informerat läkaren om det.

Ett andra problem är att urvalet deltagare i studierna är heterogent. I de flesta studier är t ex patienterna mer eller mindre resistenta mot behandling med antidepressiva läkemedel. Inklusionskriterierna varierar dock. Ibland räcker det att patienten inte ska ha haft effekt av ett första insatt preparat, i andra fall krävs att patienterna ska ha provat flera preparat utan att ha förbättrats.

Ett tredje problem är att studierna använder olika skattningsinstrument för att bedöma effekten av behandlingen. Det försvårar jämförelser mellan studierna. Visserligen används huvudsakligen Hamiltonskalan (HDRS eller HAMD) som primärt utfallsmått, men skalan finns i två varianter, med 17 eller 21 olika frågor ("items").

## 4. Resultat av litteraturgranskningen

---

Vid databassökningen för perioden från 2003-07-01 till 2007-08-01 återfanns 29 artiklar med randomiserade kontrollerade studier. Ingen av studierna exkluderades. Fyra av dem bedömdes ha hög studiekvalitet [10–13] och nio medelhög [14–22]. Av dem var två en dubbelpublikation [21,22].

Sexton studier fick låg studiekvalitet. De flesta av dessa omfattade få patienter och såg ingen skillnad mellan aktiv magnetstimulering och kontrollbehandling (oftast simulerad magnetstimulering). Det går inte att utesluta att studierna kunnat visa en skillnad om de i förväg beräknat hur många patienter som behövdes för att få ett signifikant resultat. Några större studier hade allvarliga metodbrister framför allt vad gäller randomiseringen. Studierna finns förtecknade i Bilaga 1.

En studie, där det inte framgår klart huruvida deltagarna verkligen randomiserades, togs enbart med i bedömningen av komplikationer [23].

Eftersom bara en studie, presenterad i två artiklar, jämförde effekten av magnetstimulering och ECT sökte vi även efter randomiserade studier publicerade före 2003-07-01 [21,22]. Ytterligare en studie, med medelhög studiekvalitet, identifierades [24].

Vid en förnyad sökning våren 2008 med samma sökstrategi tillkom två nya studier. Båda studierna har granskats av två projektledare på SBU enligt samma förfarande som för övriga studier. Båda studierna bedömdes hålla medelhög studiekvalitet och har därför tagits med i analysen.

I den ena studien undersöktes effekten av magnetstimulering i en artikel [25] och säkerheten i ytterligare en [7] medan den andra [26] täckte både effekt och säkerhet i en artikel.

#### **4.1 Effekt av magnetstimulering jämfört med inaktiv kontroll**

- Vänstersidig, aktiv, magnetstimulering under två till fem veckor lindrar symtomen på depression jämfört med överksam magnetstimulering hos patienter som inte förbättrats av antidepressiva läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag).
- Mer än hälften av patienterna som fått vänstersidig stimulering återfaller inom sex månader utan underhållsbehandling (begränsat vetenskapligt underlag).
- Effekter av andra typer av magnetstimulering går inte att bedöma (otillräckligt vetenskapligt underlag).
- Det går inte att bedöma om en kombination av magnetstimulering och antidepressiva läkemedel är mer effektiv än läkemedlen enbart (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Tretton studier med medelhög till hög studiekvalitet har jämfört magnetstimulering med simulerad magnetstimulering ("sham", förmodat inaktiv kontrollbehandling). Tabell 1 sammanfattar data från studierna.

Nio av studierna undersökte effekten på patienter som inte svarat på ett eller flera försök med antidepressiva läkemedel [10–12,16–18,20, 25,26]. Definitionen på "läkemedelsresistent" varierade mellan studierna. Detta visas i Sammanställning 1. Gemensamt var att patienterna hade varit sjuka länge och hade flera sjukhusinläggningar bakom sig.



**Sammanställning 1** Ingångsvärden för deltagarna i studier som jämför magnetstimulering med inaktiv kontroll och där deltagarna är läkemedelsresistenta.

Författare, referens	Medelvärde HDRS vid baseline (aktiv/kontroll)	Antal försök med anti-depressiva läkemedel	Anti-depressiva läkemedel under studien
Avery [10]	23,5	≥2 under någon episod	31%
Fitzgerald [11]	36,5+/-7,9 MADRS	Medelvärde 5,68±3,4 under alla episoder	76%
Fitzgerald [12]	22,5/19,8	Medelvärde 5,9 under alla episoder	
Loo [16]	20,9/19,2	Medelvärde 1,3 under nuvarande episod	52%
McDonald [17]	25	Medelvärde 8 för alla episoder. 43% hade inte förbättrats efter ECT	Inga
Rossini [18]	28,7	≥2 under nuvarande episod	37%
Stern [20]	27,6	≥1 under nuvarande episod	
O'Reardon [25]	22,6/22,9	Medelvärde 1,6 under nuvarande episod	Inga
Mogg [26]	20,5/21,6	Medelvärde 3,1 under nuvarande episod	Ca 90%

ECT = Elektrokonvulsiv behandling; HDRS = Hamiltonskalan (Hamilton depression rating scale); MADRS = Självskattningsskala (Montgomery-Åsberg depression rating scale)

I ytterligare tre studier var deltagarna inte resistenta mot antidepressiva läkemedel [13,15,19]. Patienternas ordinarie antidepressiva läkemedel sattes ut. Några veckor senare fick de en kombinationsbehandling av antidepressivt läkemedel och magnetstimulering (aktiv eller inaktiv).

#### 4.1.1 Effekt mätt som andel responders och andel i remission

Vid granskningen delades studierna upp dels efter vilken sida som stimulerats, dels beroende på om deltagarna var resistenta mot antidepressiva läkemedel eller inte.

Två studier undersökte effekten av *högersidig stimulering* [11,20]. Det var ingen skillnad mellan höger- och vänstersidig stimulering och båda var bättre än den överksamma kontrollbehandlingen.

Två studier prövade *bilateral stimulering* [12,17]. Aktiv stimulering ökade andelen patienter som uppnådde remission i båda studierna. Andelen responders påverkades i den ena studien men inte i den andra [12,17].

Nio studier undersökte effekten av *vänstersidig stimulering*. I sju av dem definierades patienterna som resistenta mot antidepressiva läkemedel. De studierna sammanställdes i två metaanalyser för att bedöma effekten på remission respektive respons (se Figur 1 och Figur 2 som ligger sist i detta kapitel). Metaanalyserna visar en stor och signifikant effekt av behandlingen (relativ risk cirka 3). De mest positiva studierna är små och med stort konfidensintervall medan den största studien inte ser någon signifikant fördel med behandlingen. Metaanalyserna bör därför endast ses som en illustration till att aktiv magnetstimulering sannolikt har bättre effekt än den överksamma stimuleringen.

I de två andra studierna svarade patienterna fortfarande på antidepressiva läkemedel. De behandlades med antidepressiva läkemedel med eller utan tillägg av magnetstimulering. Kombinationsbehandlingen var mer effektiv i båda studierna [18,19]. En ytterligare randomiserad studie med 127 patienter har tillkommit efter vår senaste sökning sommaren 2008 [27]. Studien fann ingen tilläggs effekt av magnetstimulering efter tre veckors kombinationsbehandling med venlafaxin eller mirtazapin.

#### **4.1.2 Effekt mätt i depressionspoäng**

Det gick inte att dra några slutsatser om effekten av högersidig stimulering. En av studierna visade en signifikant effekt [20] men inte den andra [11].

De två studierna med magnetstimulering som tillägg till antidepressiva läkemedel kom fram till att depressionspoängen minskade mer i gruppen som fick aktiv behandling [18,19].

Metaanalysen för de sju studierna med patienter som var resistenta mot antidepressiva läkemedel framgår av Figur 3 som ligger sist i detta kapitel. Den visar en signifikant effekt (relativ risk 0,77; 95% KI 0,37–1,17).

#### **4.1.3 Långtidseffekt som uppnås med ECT**

Två av studierna undersökte i vilken utsträckning effekten kvarstod [10,17]. När stimuleringen avslutats ställdes patienterna på underhållsbehandling med antidepressiva läkemedel. Avery och medarbetare fann att 56 procent hade återfallit efter sex månader [10] och McDonald och medarbetare att 80 procent återfallit efter tre månader [17]. Av studierna att döma återfaller följaktligen mer än hälften av patienterna inom sex månader. Som framgick av SBU:s rapport om depressionsbehandling är det jämförbart med återfallsrisken efter ECT, där cirka hälften återfaller inom sex månader [1].

#### **4.1.4 Det är osäkert om tekniska parametrar kan påverka effekten**

En viktig fråga är om det finns några tekniska aspekter som kan påverka effekten. Några parametrar som kan varieras är hur länge behandlingen pågår, pulsintensitet och antal pulser per behandlingstillfälle. Några av de nyare studierna undersöker också mer komplicerade behandlingsprotokoll, i form av sekventiella behandlingar eller bilaterala.

Gershon och medarbetare framkastade i en översikt av studier publicerade fram till 2002 att det förefaller finnas ett dos–respons samband vid behandling med magnetstimulering [28]. Gershon och medarbetare såg signifikant större effekt för:

- Behandling mer än tio dagar jämförd med tio dagar.
- ”Motor threshold” (MT) på minst 100 procent jämfört med MT på 80–90 procent.
- Fler pulser per tillfälle (1 200–1 600 pulser per dag jämfört med 800–1 000 pulser per dag).

Nio studier redovisade behandlingsresultatet över tid [10–13,16,18,19, 21,25]. Samtliga bekräftade att patienterna som fick aktiv behandling förbättrades vartefter behandlingen fortskred. Effekten av simulerad

magnetstimulering varierade däremot mellan studierna. I fyra studier förbättrades de inte [11,12,18,25]. I fyra studier förbättrades även ”sham”-gruppen även om förloppet var långsammare [10,13,16,19].

Det går inte att bekräfta de tidiga fynden att ökad daglig dos förbättrar behandlingsresultatet. Dosen för högfrekvent magnetstimulering på vänster sida har varierat mellan 600 och 3 000 pulser per dag i de olika studierna. Men, högre antal pulser korrelerar inte till ett bättre resultat. En anledning skulle kunna vara att patientgrupperna i de olika studierna är för olika varandra.

Det heterogena materialet skymmer också en eventuell effekt av att öka intensiteten (dvs MT) av pulserna. Samtliga studier utom en använde intensiteter på mellan 100 och 120 procent. Det går inte att dra några slutsatser från dem om att högre intensitet skulle ge bättre behandlingseffekt. En studie, av Rossini och medarbetare, jämförde 80 och 100 procent intensitet med simulerad magnetstimulering och fann att högre intensitet gav bättre effekt [18].

Sex studier har jämfört olika behandlingsprotokoll för aktiv magnetstimulering. En av dem saknar jämförelse med simulerad behandling [14]. Studierna har inte kunnat påvisa någon skillnad mellan högfrekvent vänstersidig och lågfrekvent högersidig magnetstimulering eller mellan bilateral och vänstersidig stimulering. Mer komplicerade behandlingar som t ex stimulering två gånger dagligen eller sekvensbehandling har inte heller visat sig vara mer effektiva.

Flera studier har undersökt om effekten påverkas av faktorer som ålder, kön och annan samtidig sjukdom men resultaten är motstridiga. Fitzgerald och medarbetare samt Rossini och medarbetare såg inget samband mellan ålder och respons [14,18] medan Loo och medarbetare fann att äldre svarade sämre på behandlingen än yngre [16]. Personer med bipolär sjukdom hade samma effekt av behandlingen i en studie [18] och men föreföll att ha mindre nytta av den i en annan [11]. McDonald och medarbetare noterade att magnetstimulering fungerade bättre ju färre misslyckade försök med antidepressiva läkemedel som gjorts [17].

### 4.1.5 Sammanfattande bedömning

För att bedöma styrkan i det vetenskapliga underlaget för effekt av vänstersidig stimulering av patienter som är resistent mot antidepressiva läkemedel användes kriterierna i GRADE [29].

1. Utgångsläge: Samtliga studier som ingick i granskningen var randomiserade studier (4+).
2. Studiekvalitet: Studierna var i huvudsak väl genomförda (o).
3. Grad av samstämmighet mellan studierna: Studierna pekar i samma riktning, dvs att magnetstimulering är mer effektivt än inaktiv kontroll. Men, den relativa effekten varierar kraftigt mellan studierna. Den statistiska heterogeniteten, mätt som  $I^2$  är acceptabel (-1).
4. Överförbarhet och klinisk relevans: (o).
5. Precision: Alla studier, förutom den av O'Reardon och medarbetare, är små. De omfattar mellan 10 och 50 deltagare i varje grupp. Dessa studier har vida konfidensintervall och vissa av dem innefattar en möjlig ogynnsam effekt. Studien av O'Reardon har ett smalare konfidensintervall som dock innefattar möjlig ogynnsam effekt för utfallsmåttens respons och remission (-1) [25].
6. Risk för publikationsbias: Risken bedöms, som framgår i Avsnitt 4.5, som liten (o).

**Slutlig evidensstyrka för samtliga utfallsmått:** Summering av kriterierna 1–5 medför att den sammanlagda evidensstyrkan blir begränsat vetenskapligt underlag (++).

Det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten av högersidig stimulering respektive vänstersidig stimulering för patienter som fortfarande svarar på behandling med antidepressiva läkemedel är otillräckligt.

Det vetenskapliga underlaget för att bedöma om förändringar i frekvens, intensitet eller tid påverkar effekten av magnetstimulering är otillräckligt.

## 4.2 Effekt av magnetstimulering jämfört med ECT

- Effekten av magnetstimulering jämfört med ECT kan inte bedömas pga otillräckligt vetenskapligt underlag.

Tre studier med medelhög studiekvalitet identifierades varav en presenterats i två olika publikationer (se Tabell 2) [21,22,24].

McLoughlin och medarbetare baserade sin studie på att magnetstimulering inte behövde ha lika god effekt som ECT för att vara av kliniskt värde [22]. Studien utformades för att visa att den genomsnittliga minskningen i depressionspoäng efter magnetstimulering inte skulle vara mindre än 25 procent av den som uppnåddes med ECT. Studien jämförde effekten av tre veckors behandling med magnetstimulering och ECT där antalet behandlingstillfällen bestämdes av hur mycket patienten förbättrades. Vid behandlingens slut var skillnaden i poäng, mätt med HDRS<sub>17</sub>, 34 procentenheter till ECT:s fördel. Magnetstimulering var därmed signifikant sämre än ECT. Efter sex månader hade dock skillnaden mellan grupperna utjämnats. Gruppen som fått magnetstimulering hade fortsatt att förbättras medan ECT-gruppen hade försämrats något. I gruppen som fått magnetstimulering avslutade 22 procent sin behandling i förtid eftersom de inte kände någon förbättring. Inga föll bort i ECT-gruppen. Biverkningar mätt med självskattning var vanligare i gruppen som fick magnetstimulering.

Grunhaus och medarbetare å andra sidan kom fram till att magnetstimulering och ECT var likvärdiga [24]. Problemet med studien är att patienterna i ECT-gruppen var sjukare, mätt med GAF- och BPRS-skalorna (Global funktionsskattningsskala och "Brief Psychiatry Rating Scale") då studien startade, samtidigt som antalet patienter som deltog var lågt. Studien saknade poweranalys. Vi kan därför inte utesluta att ECT skulle ha varit överlägset magnetstimulering även i denna studie

om grupperna varit mer jämförbara. Tyvärr mättes inte frekvensen biverkningar i ECT-gruppen. Biverkningarna i gruppen som fick magnetstimulering var få och lindriga.

Sammanfattningsvis är underlaget otillräckligt och det går inte att dra några slutsatser om effekten av magnetstimulering jämfört med ECT.

### 4.3 Biverkningar och komplikationer

- Magnetstimulering ger lindriga och övergående biverkningar, framför allt huvudvärk och lokal smärta (starkt vetenskapligt underlag).
- Det kan inte uteslutas att magnetstimulering påverkar de kognitiva funktionerna. Inga skillnader har påvisats jämfört med inaktiv kontroll men studierna har varit små (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Lokal smärta, huvudvärk och illamående var vanligare efter magnetstimulering än hos kontroller i flera av studierna (se Tabell 3). Biverkningarna var i allmänhet milda och övergående. Ett undantag är den pilotstudie med låg studiekvalitet som beskrevs av Hansen och medarbetare [30]. Tre patienter av åtta på aktiv behandling avbröt studien pga besvärande värk och muskelryckningar. Eftersom effekten av magnetstimulering bedömdes som ringa avslutades studien i förtid.

Totalt redovisade studierna fyra fall av hypomani [11,14,15,31]. Två av patienterna hade bipolär sjukdom. Det framgår inte om de två övriga hade unipolär depression eller bipolär sjukdom. En patient som behandlades med simulerad magnetstimulering drabbades av kramper i en studie [26].

Tolv studier följde effekten på kognitiva funktioner med hjälp av olika neuropsykologiska test. Kognitiva funktioner var primärt effektmått i studien av Hausmann och medarbetare [15]. Övriga hade effekten på kognitiva funktioner som sekundära resultatmått. Ett antal neuropsykologiska test användes för att bedöma motorisk funktion, exekutiv förmåga, uppmärksamhet, inlärning och minne. Ingen av studierna visade

någon negativ påverkan på kognitiva funktioner. Eftersom endast en av studierna var utformad för att mäta effekten på kognitiva funktioner kan det inte uteslutas att skillnader mellan grupperna skulle ses om studierna varit större.

Studierna med hög och medelhög studiekvalitet har inkluderat cirka 950 patienter, varav hälften har fått aktiv magnetstimulering. Det går därför inte att dra några säkra slutsatser om mer sällsynt förekommande biverkningar som hypomani och epileptiska anfall. Även effekten på kognitiva funktioner behöver säkerställas i flera studier.

#### **4.4 Kostnadseffektivitet**

- Det går inte att bedöma om vänstersidig magnetstimulering är en kostnadseffektiv behandling (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Två studier hittades som undersökte kostnadseffektiviteten för magnetstimulering. Båda studierna jämförde magnetstimulering med ECT [22,32]. Eftersom det inte finns något stöd för att magnetstimulering ens är likvärdigt med ECT, saknas förutsättningar för att bedöma om metoden är kostnadseffektiv jämfört med ECT.

#### **4.5 Hur tillförlitliga är resultaten?**

Under de senaste åren har det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten av magnetstimulering gentemot en simulerad stimulering förbättrats både kvantitativt och kvalitativt. Generellt sett har studiernas kvalitet höjts genom att fler personer ingått i undersökningarna och att överkorsningsstudier ersatts av randomiserade kontrollerade studier med parallella grupper. De slutsatser som kan dras av granskningen står därmed på en stabilare grund än vid den föregående SBU-granskningen [1]. Däremot har underlaget för att jämföra magnetstimulering med ECT inte förbättrats.

Ett av huvudproblemen med studierna är att patientpopulationerna är heterogena. I några studier ingår patienter med såväl uni- som bipolära depressioner. De förefaller att ha varit jämnt fördelade mellan de olika



behandlingsalternativen men det kan inte uteslutas att tillförlitligheten av studierna påverkas något.

Studierna har vidare haft olika definitioner på terapiresistens, vanligen hur många misslyckade försök med antidepressiva läkemedel som krävts. Det är oklart om skillnaden i effekt mellan aktiv och simulerad behandling kan påverkas av hur resistenta patienterna är mot antidepressiva läkemedel. Slutligen har patienterna i några studier stått på antidepressiva läkemedel men uppmuntrats att minska på medicineringen. Det framgår inte av studierna i vilken grad patienterna följde rekommendationen.

En annan svaghet är att doserna varierat mellan studierna. Detta, i kombination med de ovan nämnda oklarheterna om huruvida effekten påverkas av variationer inom patientpopulationerna, försvårar analysen av resultaten.

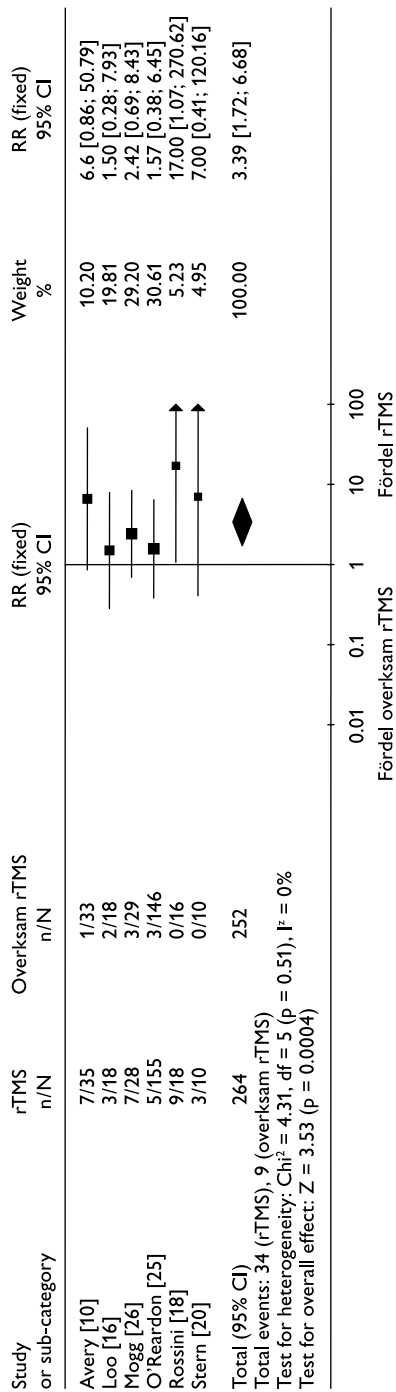
Rent tekniskt är det svårt att åstadkomma en blindning i studierna. Även om spolarna ser identiska ut och några studier t o m lyckats få de båda alternativen att låta på samma sätt så är ett kvarvarande problem att behandlingarna inte känns likadant. Den aktiva behandlingen ger upphov till stickningar i skalpen.

Tillförlitligheten beror också på i vilken utsträckning det finns publiceringsbias. De studier som har hög eller medelhög studiekvalitet redovisade till övervägande delen en fördel för magnetstimulering jämfört med inaktiv kontroll. Av dem var en stor multicenterstudie sponsrad av ett företag [25]. Övriga studier finansierades med statliga medel. I fyra av artiklarna redovisade författarna dock under rubriken ”intressekonflikter” att de deltagit i multicenterstudien.

Av de 11 studier med låg studiekvalitet som jämförde magnetstimulering med inaktiv kontroll såg åtta ingen skillnad mellan grupperna medan tre fann en signifikant skillnad.

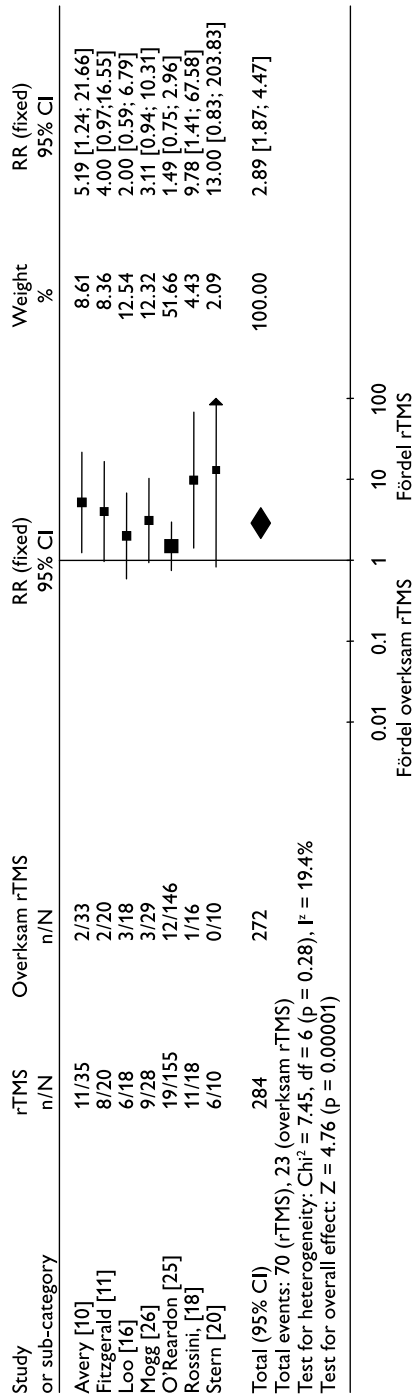
Vi bedömer därmed att risken för att resultaten ska snedvridas pga publiceringsbias som liten.

Review: Transkraniell magnetstimulering (rTMS) vid depression  
 Comparison: Högfrekvent, vänster rTMS jämfört med överksam rTMS  
 Outcome: Remission



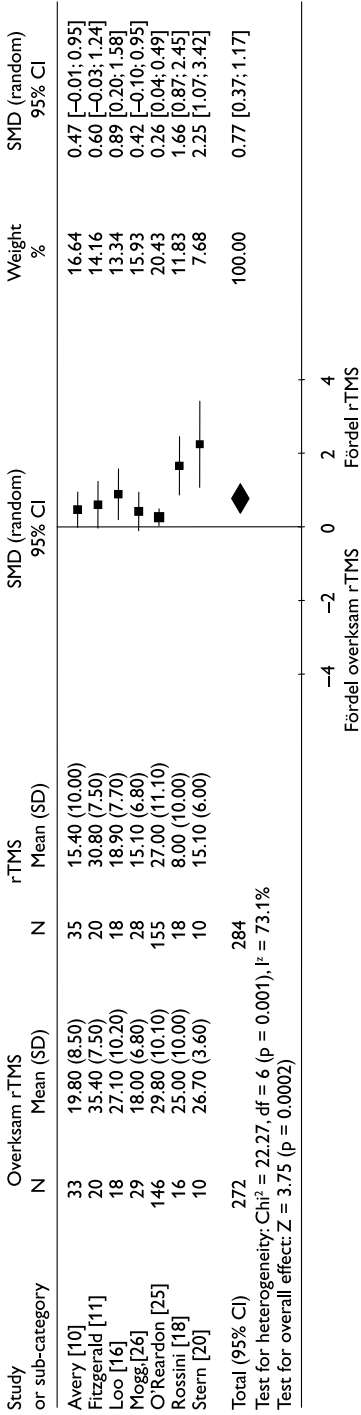
**Figur 1** Magnetstimulering ökar antalet patienter som uppnår remission, jämfört med simulerad behandling.

Review: Transkraniell magnetstimulering (rTMS) vid depression  
 Comparison: Högfrekvent, vänster rTMS jämfört med överksam rTMS  
 Outcome: Respons



**Figur 2** Magnetstimulering ökar antalet patienter som uppfyller kraven på respons, jämfört med simulerad behandling.

Review: Transkraniell magnetstimulering (rTMS) vid depression  
 Comparison: Högfrekvent, vänster rTMS jämfört med överksam rTMS  
 Outcome: Symtom



**Figur 3** Vänstersidig magnetstimulering minskar depressionspoäng (Hamilton depression rating scale, HDRS) jämfört med simulerad behandling.

## 5. Praxisundersökning

---

Vi skickade ut en enkät till 70 verksamhetschefer i psykiatri. Frågorna var om kliniken hade tillgång till magnetstimulering och om den användes. Femtio personer besvarade enkäten, representerande 17 landsting och regioner.

Fyra personer, från landstingen i Jönköping, Örebro, Stockholm och Uppsala, uppgav att deras klinik hade utrustning för magnetstimulering och att den användes för behandling av depressioner. Ingen från landstingen i Blekinge, Gävleborg, Västerbotten och Jämtland besvarade enkäten.



## 6. Behov av forskning

---

Tillgänglig dokumentation pekar mot att vänstersidig magnetstimulering lindrar symtomen på depression hos patienter som är resistent mot antidepressiva läkemedel. En nyutkommen metaanalys med något annorlunda inklusionskriterier än våra kommer fram till samma resultat [33]. Ändå återstår många frågetecken.

Det mest väsentliga är att få klarhet i hur effektiv metoden är jämfört med ECT liksom om effekten kan förlängas med hjälp av någon form av underhållsbehandling.

Det är också oklart om det finns andra patientkategorier som skulle kunna ha nytta av behandlingen liksom om det tekniskt går att förbättra prestanda.

Det pågår många studier om magnetstimulering. NIH:s register över pågående och avslutade studier ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) innehåller mer än 30 protokoll för magnetstimulering vid unipolär och bipolär depression. Sju studier avslutades och två avbröts i förtid under åren 2006 och 2007. De har inte publicerats ännu. Studierna omfattar mer än 400 deltagare och kan därmed tänkas påverka våra slutsatser för effekten av magnetstimulering.





## 7. Bedömning av rollen för magnetstimulering vid depression i Sverige

---

Magnetstimulering är fortfarande inte tillräckligt dokumenterad för att vara en rutinåtgärd i vården.

En viktig anledning till bedömningen är att de två studier som direkt jämför magnetstimulering med ECT inte har kunnat visa att behandlingarna är likvärdiga. Resultaten är i och för sig inte orimliga. Studier av aktiv ECT jämfört med sham finner att 60 procent av läkemedelsresistenta patienter svarar på behandlingen. Motsvarande siffra för magnetstimulering är i genomsnitt 32 procent [34]. Därför kan det vara en risk att ge magnetstimulering till patienter som har så djup depression att de behöver ECT-behandling.

Metoden skulle dock kunna prövas i enstaka fall. Det skulle t ex kunna gälla patienter som är resistenta mot antidepressiva läkemedel men som av olika skäl inte kommer ifråga för ECT. Patienten kan t ex ha fått besvärliga biverkningar vid tidigare försök med ECT eller uttryckt önskemål om att inte vilja ha den behandlingen. Sådana patienter saknar idag effektiv symtomlindring. I avvaktan på långtidsstudier skulle de kunna erbjudas magnetstimulering.

Förutsättningen för att använda magnetstimulering är att patienterna följs upp systematiskt. Det skulle kunna åstadkommas genom att ett kvalitetsregister för behandling med magnetstimulering inrättas.



# 8. Tabeller

---

**Table 1** Efficacy of rTMS compared to sham treatment.

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data		rTMS data		Observation time Drop-out	Outcome	Study quality  Comments
			Frequency	Number of pulses per session	Total number of pulses	Intensity			
Avery et al 2006 [10] USA	RCT n=68 Age: 21–65 (mean 44.2) HDRS <sub>17</sub> >17 (mean 23.5)  Failed at least two trials with AD  Excluded: Bipolar disorder, depression >5 years, personality disorders  31% in the rTMS and 27% in sham group were on concomitant AD	15 sessions within 4 weeks  Active: n=35  Sham: n=33 Coil rotated 90° away from the scalp  Maintenance treatment with AD for those who responded to treatment	10 Hz	1 600	24 000	110%	Evaluation after 4 weeks. Follow-up 6 months later for those who had responded to rTMS  Drop-out rate: 9%	<u>Response rate after 4 weeks</u> Active: 30.6% Sham: 6.1% p=0.008  <u>Remission rate after 4 weeks (HDRS &lt;8)</u> Active: 20.0% Sham: 3.0% p=0.033  <u>Follow-up</u> 44% of the responders in the active group had not relapsed	High
Fitzgerald et al 2003 [11] Australia	RCT n=60 (6 with bipolar disorder, 4 in the sham group). Age: Mean 46 MADRS >20  Failed at least 2 courses of anti- depressants for at least 6 weeks  No change in medication	10 sessions  LPFC: n=20 RPFC: n=0 Sham: n=20 (further rando- mized to left or right side stimu- lation)	Sham: Coil angled 45° off the skull	LPFC: 1 000 RPFC: 300	LPFC: 10 000 RPFC: 3 000	100%	2 weeks	<u>Change in MADRS score vs baseline</u> LPFC: 36.1–30.8=5.3 RPFC: 37.7–32.2=5.5 Sham: 35.7–35.4=0.3 p=0.005 for rTMS vs sham  Trend to less improve- ment for patients with bipolar disorder	High

The table continues on the next page

Table 1 continued

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data		rTMS data		Observation time Drop-out	Outcome	Study quality  Comments
			Frequency	Number of pulses per session	Total number of pulses	Intensity			
Fitzgerald et al 2006 [14] Australia	RCT n=130 Age: Mean 49 Major depression (bipolar, n=25) HDRS <sub>17</sub> >16 (mean 23) Borderline person- ality disorder not excluded. Treatment resistant depression (Thase stage II)	<u>Step 1</u> (right sided rTMS, 110% intensity), 10 sessions 1 Hz: n=67 2 Hz: n=63  <u>Step 2</u> (continued right sided rTMS or left sided rTMS, 100% intensity for those failing step 1), 10 sessions 5 Hz: n=16 10 Hz: n=14	<u>Step 1</u> Right, 1 Hz vs 2 Hz  <u>Step 2</u> Continued right side or: Left 5 Hz vs 10 Hz	900 vs 1 800  50	9 000 vs 18 000  9 000, 18 000, 500	110% vs 100%  100%	2 weeks treatment followed by blind assessment and further 2 weeks treatment. Addi- tional 2 weeks for partial responders  Drop-out rate: 14%	<u>Response rate</u> <u>after 4 weeks</u> <u>Step 1</u> 1 Hz: 42% 2 Hz: 52% ns  <u>Step 2</u> 5 Hz: 6% 10 Hz: 28% ns  <u>Remission rate</u> <u>after 4 weeks</u> <u>Step 1</u> 1 Hz: 19% 2 Hz: 32% ns  <u>Step 2</u> 5 Hz: 6% 10 Hz: 21% ns  <u>Overall sample</u> Response rate: 51% Remission rate: 27%	Moderate for step 1, low for step 2 due to low number of patients
Fitzgerald et al 2006 [12] Australia	RCT n=50 Age: Mean 45 HDRS <sub>17</sub> : Mean 21.0 MADRS >20 (mean 33.6)  Treatment resistant depression (Thase stage II)	rTMS: Right side 1 Hz followed by left side 10 Hz: n=25  Sham: Coil angled 45° off the scalp, n=25	1 Hz right side and 10 Hz left side	480 right side and 50 at left side	4 800 to 14 400 pulses right side. 100 to 300 pulses left side	110% right side and 100% left side	Initial assessment after 2 weeks. Responders were offered continued treatment for as long as they improved their scores, up to 6 weeks  Drop-out rate: 6%	<u>Response rate</u> <u>after 6 weeks</u> Active: 44% Sham: 8% p<0.05  <u>Remission rate</u> <u>after 6 weeks</u> Active: 36% Sham: 0 p=0.005	High

The table continues on the next page

Table 1 continued

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data		rTMS data		Observation time Drop-out	Outcome	Study quality  Comments
			Frequency	Number of pulses per session	Total number of pulses	Intensity			
Hausmann et al 2004 [15] Austria	RCT n=41 (6 with bipolar disorder evenly distributed between the groups) Age: Mean 46.5 HDRS <sub>21</sub> : Not defined  Antidepressants were washed out at admission	10 sessions (2 weeks) Antidepressant drug therapy was started concomitantly with the rTMS  <u>Unilateral stimulation</u> n=12  <u>Bilateral stimulation</u> n=13  <u>Bilateral sham stimulation</u> n=13	<u>Unilateral</u> 20 Hz left DLPFC  <u>Bilateral</u> 20 Hz left DLPFC followed by 1 Hz right DLPFC  Sham: Coil disconnec- ted from the stimulator and a second coil was held 10 cm from the patient's head	2 000  2 600 for 1 Hz sti- mulation	20 000  26 000 for 1 Hz sti- mulation	100%  120% for 1 Hz sti- mulation	2 weeks	<u>Change in HDRS<sub>21</sub></u> Unilateral: 31.6–16.8=14.8  Bilateral: 32.9–18.4=14.5  Sham: 33.7–21.8=11.9 ns	Moderate  Randomization procedure not described
Loo et al 2007 [16] Australia	RCT n=40 (4 with bipolar disorder) Age: Mean 47 MADRS ≥25 Less than 2 years duration of depres- sive episode  Patients who had failed ECT or more than 2 trials of antidepres- sants were excluded  No changes in antide- pressant medication	rTMS given twice daily for 2 weeks followed by 4–6 weeks open phase treatment  Active rTMS: n=19 (3 bipolar disorder)  Sham rTMS: n=21 (1 bipolar disorder)	10 Hz Sham: Inac- tive coil. Integrity of blinding was tested and satisfactory	1 500	30 000	110%	2 weeks, with follow-up for 5 months	<u>Mean change in MADRS</u> Active rTMS 29.5–18.9=10.6 Sham rTMS 32.6–27.1=5.5 p=0.004  <u>Response rate</u> rTMS: 32% sham rTMS: 14% ns  <u>Remission rate</u> Active rTMS: 16% Sham rTMS: 10% ns	Moderate

The table continues on the next page

Table 1 continued

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data		rTMS data		Observation time Drop-out	Outcome	Study quality  Comments
			Frequency	Number of pulses per session	Total number of pulses	Intensity			
McDonald et al 2006 [17] USA	RCT n=62 (8 with bipolar disorder) Age: 18–70 HDRS <sub>17</sub> >20  Referred for ECT. Treatment resistant to >3 antidepressant medications during the present depressive episode (mean 8) 43% had failed pre- vious ECT  No antidepressants during the trial	10 Hz for 10 min followed by 1 Hz for 10 min: n=25  1 Hz for 10 min followed by 10 Hz for 10 min: n=25  Sham: n=12	Sham rTMS: Tilting the stimulator at a 90° angle to the scalp	1 600	16 000	110%	2 weeks with 3 monthly follow-up visits for responders  Drop-out rate: Not mentioned	<i>Mean change in HDRS<sub>17</sub></i> No difference between active and sham rTMS  <i>Response rate</i> 10 Hz + 1 Hz: 28% 1 Hz + 10 Hz: 12% Sham: 8% ns  <i>Remission rate</i> 10 Hz + 1 Hz: 12% Sham: 0  <i>Follow-up after 3 months</i> No relapse: 2 patients in the 10 Hz + 1 Hz group	Moderate  Randomization procedure not described. ITT analysis
Mogg et al 2008 [26] United Kingdom	RCT n=59 Age: >18 MDD (DSM-IV)  Stable drug regimen for at least 4 weeks before study entry and throughout the study	10 sessions in 2 weeks  Active: n=29  Sham: n=30 Visually and audi- cally identical but without magnetic field	10 Hz left DLPFC	1 000	10 000	120%	End of treatment. Follow-up visits 6 weeks and 4 months later  Drop-out rate: 7%	<i>Response rate after 2 weeks</i> Active: 32% Sham: 10% p=0.06  <i>Remission rate after 2 weeks (HDRS<sub>17</sub>≤8)</i> Active: 25% Sham: 10% ns	Moderate

The table continues on the next page

Table 1 continued

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data		rTMS data		Observation time Drop-out	Outcome	Study quality  Comments
			Frequency	Number of pulses per ses- sion	Total number of pulses	Intensity			
O'Reardon et al 2007 [25] USA, Australia	RCT n=293 Age: 18–70 MDD (DSM-IV) HDRS <sub>17</sub> : ≥20 CGI-S: ≥4  Failed 1–4 anti- depressant treat- ments in this or previous episode  Bipolar disorder excluded  Lack of response to ECT excluded  No antidepressants during the study	30 sessions in 6 weeks  Active: n=150 Sham: n=143 Identical with active coil except that it had an em- bedded magnetic shield, giving rise to a weak magnetic field	Left DLPFC Frequency not mentio- ned	3 000	90 000	120%	4 weeks for efficacy measure 6 weeks  Drop-out rate: 8%	<u>Response rate at 4 weeks (MADRS)</u> Active: 18.1% Sham: 11% p<0.05  <u>Remission rate at 4 weeks (MADRS)</u> Active: 7.1 Sham: 6.2 p>0.1	Moderate
Rossini et al 2005 [13] Italy	RCT n=99 Age: 18–75 (mean 45) HDRS <sub>21</sub> : ≥21 (mean 25.1)  Less than 2 previous failures on AD	10 sessions Active: n=50 Sham: n=49  Patients were further rando- mized between escitalopram sertraline or venlafaxine	15 Hz left  Sham given tangentially to the scalp	900	9 000	100%	rTMS + AD given 2 weeks. During the fol- lowing 3 weeks only AD was given  Drop-out rate: 10%	<u>Response rate after 2 weeks</u> Active: 51% Sham: 21% p=0.002  <u>Remission rate (HDRS ≤8)</u> Active: 37% Sham: 11% p=0.003	High

The table continues on the next page



Table 1 continued

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data		rTMS data		Observation time Drop-out	Outcome	Study quality  Comments
			Frequency	Number of pulses per ses- sion	Total number of pulses	Intensity			
Rossini et al 2005 [18] Italy	RCT n=54 Age: 18–75 (mean 55) HDRS <sub>21</sub> : >26 (mean 28.6)  Drug resistant MD	10 sessions  Active 100%: n=18 Active 80%: n=19 Sham: n=17  AD were main- tained during the study	15 Hz  Sham: Coil placed on the scalp at a 90° angle	600	6 000	100% vs 80%	2 weeks treat- ment. Follow-up 3 weeks later  Drop-out rate: 4%	<u>Response rate</u> <u>after 5 weeks</u> 100% intensity: 61.1% 80% intensity: 27.8% Sham: 6.2% p=0.0008 for difference between 100% intensity and sham. p=0.0044 for difference between 100 and 80% intensity  <u>Remission (HDRS ≤8)</u> 100% intensity: 50% 80% intensity: 27.8% Sham: 0 Significance not men- tioned	Moderate
Rumi et al 2005 [19] Brazil	RCT n=46 Age: Mean 39 HDRS <sub>17</sub> at least 22 (mean 30.3)  Not drug resistant	20 sessions (4 weeks) Amitriptyline, 110 mg/day was initiated 7 days prior to rTMS  Active: n=22  Sham: n=24	Active: 5 Hz  Sham: mag- netic field reduced by 95%	1 250	24 500	120%	4 weeks	<u>Response rate</u> Active: 95% Sham: 46% p<0.001  <u>Remission rate</u> Active: 54% Sham: 12% p<0.002	Moderate

The table continues on the next page

Table 1 continued

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data		rTMS data		Observation time Drop-out	Outcome	Study quality  Comments
			Frequency	Number of pulses per ses- sion	Total number of pulses	Intensity			
Stern et al 2007 [20] USA	RCT n=45 (bipolar disorder excluded) Age: 21–80 HDRS <sub>21</sub> : >20 Referred for ECT, having failed an adequate course of antidepressant medication  Antidepressants discontinued	10 sessions 10 Hz left rTMS: n=10 1 Hz left rTMS: n=10 1 Hz right rTMS: n=10 Sham: n=15	Sham rTMS: The coil was orien- ted perpen- dicularly to the scalp	1 600	16 000	110%	2 weeks + 4 weeks open follow-up	<u>Change in HDRS<sub>21</sub> after 2 weeks vs baseline</u> 10 Hz: 27.8–15.1=12.7 1 Hz left: 27.6–27.6=0 1 Hz right: 27.9–15.8= 12.1 Sham: 27.4–26.7=0.7 p=0.0001  <u>Response rate</u> 10 Hz: 50% 1 Hz left: 0 1 Hz right: 50% Sham: 0  <u>Remission rate</u> 10 Hz: 33,3% 1 Hz left: 0 1 Hz right: 10% Sham: 0	Moderate  Completer analysis only

AD = Antidepressive drugs; CGI-S = Clinician's global impressions severity scale; DLPFC = Dorsolateral left prefrontal cortex; DSM-IV = Diagnostic and statistical manual of mental disorders; ECT = Electroconvulsive therapy; HDRS = Hamilton depression rating scale; Hz = Hertz; ITT = Intention to treat; LPFC = Left prefrontal cortex; MADRS = Montgomery-Åsberg depression rating scale; MD = Major depression; MDD = Major depression disorder; n = Number; ns = Not significant; RCT = Randomized controlled trial; RPFC = Right prefrontal cortex; rTMS = Repetitive transcranial magnetic stimulation

**Table 2** Efficacy of rTMS compared to ECT.

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data		rTMS data		Observation time	Outcome	Study quality  Comments
			Frequency	Number of pulses per session	Total number of pulses	Intensity			
McLoughlin et al 2007 [22] United Kingdom and Eranti et al 2007 [21] United Kingdom	RCT, aim to show equivalence  n=46 Age: >18 (mean 65) HDRS <sub>17</sub> : Mean 24.4 Referral by consul- tant psychiatrist for ECT  Excluded: ECT or rTMS in the previous 6 months, dementia or other axis I diagnosis  No medication changes	<i>rTMS</i> n=24 15 daily sessions (weekdays)  <i>ECT</i> n=22 Twice weekly, number of treat- ments depended of the patients' responses	DLPFC: 10 Hz	1 000	15 000	110% w	Treatment completed and follow-up after 2–3 days and after 6 months	<i>Mean reduction in HDRS<sub>17</sub></i> rTMS: 5.4 ECT: 14.1 p=0.002  <i>Response rate</i> rTMS: 16,7% ECT: 59.1% p=0.005  <i>Remission (HDRS ≤8)</i> rTMS: 16.7% ECT: 59.1%  After 6 months: HDRS <sub>17</sub> score did not differ between groups (mean score 13.5)	Moderate  Well designed study, but blinding could not be maintained and 25% of the rTMS group discontinued due to perceived lack of effect  Only 43% of eligible patients consented to participate

The table continues on the next page

Table 2 continued

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data		rTMS data		Observation time	Outcome	Study quality  Comments
			Frequency	Number of pulses per session	Total number of pulses	Intensity			
Grunhaus et al 2003 [24] Israel	RCT n=40 Age: At least 19 (mean 59.5) HDRS <sub>17</sub> : >18 (mean 25) Referral for ECT Excluded: Additio- nal axis I diagnoses. Tapering of psycho- tropic medication, only lorazepam was allowed	rTMS: n=20 Number of treatments: 20 (4 weeks)  ECT: n=20 According to APA guidelines, number of treat- ments ≥6 (unless an early response was seen)	DLPFC: 10 Hz	1 200	24 000	90%	Baseline, after 2 weeks, after 4 weeks	<u>Decrease in HDRS<sub>17</sub></u> rTMS: 24.4–13.3=11.1 ECT: 25.5–13.2=12.3 ns  <u>Response rate</u> rTMS: 55% ECT: 60% ns  <u>Remission rate (HDRS<sub>17</sub> &lt; 8)</u> rTMS: 30% ECT: 30%	Moderate  Groups unbalanced with respect to GAF and BPRS

APA = American psychiatric association; BPRS = Brief psychiatric rating scale;  
DLPFC = Dorsolateral left prefrontal cortex; ECT = Electroconvulsive therapy;  
GAF = Global assessment of functioning scale; HDRS = Hamilton depression rating  
scale; Hz = Hertz; n = Number; ns = Not significant; RCT = Randomized controlled  
trial; rTMS = Repetitive transcranial magnetic stimulation

**Table 3** Safety of rTMS compared to sham treatment or ECT.

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data	Observation time	Outcome	Study quality  Comments
Avery et al 2006 [10] USA	RCT n=68 Age: 21–65  Recruited through referral and adver- tisements  Failed at least 2 trials with AD HDRS <sub>17</sub> : >17	15 sessions within 4 weeks  rTMS: n=35  Sham rTMS: n=33 Coil rotated 90° away from the scalp	10 Hz 1 600 pulses/session 110% MT	Evaluation after 4 weeks. Follow-up 6 months later for those who had respon- ded to rTMS	<u>Adverse events</u> No significant difference between rTMS and sham in SAFTEE score  <u>Pain at the stimulation site</u> rTMS: 41% Sham: none  <u>Cognitive function</u> No significant difference between rTMS and sham	High
Eranti et al 2007 [21] United Kingdom	RCT, aim to show equivalence n=46 Age: >18 (mean 65)  Referral by consultant psychiatrist for ECT	rTMS: n=24 15 daily sessions (weekdays)  ECT: n=22 Twice weekly, number of treat- ments depended of the patients' responses	DLPFC: 10 Hz 1 000 pulses/session 10% MT	After treatment. Follow-up after 2–3 days and after 6 months	<u>Adverse events</u> Significantly lower side effect scores in the ECT group  <u>Cognitive function</u> No difference in CAMCOG or MMSE between groups	Moderate  27% drop-out in the rTMS group and no drop-out in the ECT group
Fitzgerald et al 2003 [11] Australia	RCT n=60 (6 with bipolar disorder, 4 in the sham group) Age: Mean 46 MADRS: >20  Failed at least 2 courses of antidepressants for at least 6 weeks  No change in medication	10 sessions  LPFC: n=20 RPFC: n=20 Sham: n=20 (Further randomized to left or right side stimulation)			<u>Rate of adverse events</u> Local pain: 11% Headache: 10% Manic episode: 1 patient with bipolar disorder  Assessment of cognitive functions: No deterioration	High

The table continues on the next page

Table 3 continued

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data	Observation time	Outcome	Study quality  Comments
Fitzgerald et al 2006 [14] Australia	RCT n=130 Major depression (bipolar, n=25)  HDRS <sub>17</sub> : >16 Borderline not excluded. Treatment resistant (Thase stage II)	<u>Step 1</u> (right sided rTMS, 110% intensity), 10 sessions 1 Hz: n=67 2 Hz: n=63  <u>Step 2</u> (continued right sided rTMS or left sided rTMS), 10 sessions 5 Hz: n=16 10 Hz: n=14	Right: 1 Hz, 900 pulses/session 2 Hz, 1 800 pulses/session 110% MT  Left: 5 Hz, 500 pulses/session 10 Hz 500 pulses/session 100% MT	Blind assessment after 2 weeks. Maximum treat- ment time 6 weeks	<u>Rate of adverse events</u> Not specified. 1 case of hypomania recorded	Moderate  Drop-out rate: 2/130 failed the first step. 18/130 withdrew after first step
Fitzgerald et al 2006 [12] Australia	RCT n=50 Treatment resistant depression MADRS: >20	rTMS: Right side followed by left side, n=25  Sham: Coil angled 45° off the scalp, n=25	Right: 1 Hz 480 pulses/session 100% MT  Left: 10 Hz 50 pulses/session 100% MT	Initial assessment after 2 weeks. Initial responders were offered continued treatment for as long as they improved their scores, up to 6 weeks	<u>Headache</u> rTMS: 20% Sham: 12%  <u>Nausea</u> rTMS: 12% Sham: None  <u>Cognitive function</u> No significant reduction in cognitive performance, measured by 5 different tests	High
Hansen et al 2004 [30] Denmark	RCT n=15 (3 with bipolar disorder, all in the sham group) Age: 38–62	15 sessions, add-on to antidepressant drugs  Active rTMS: n=6  Sham: n=7	Left: 10 Hz 200 pulses/session 90% MT		<u>Rate of adverse events</u> Pain: 5/8 in the rTMS group; 3/8 withdrew	Low

The table continues on the next page

Table 3 continued

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data	Observation time	Outcome	Study quality  Comments
Hausmann et al 2004 [15] Austria	RCT n=41 (6 with bipolar disorder evenly distri- buted between the groups) Age: Mean 46,5 HDRS <sub>21</sub> : Not defined  Antidepressants were washed out at admission	10 sessions (2 weeks) Antidepressant drug therapy was started concomitantly with the rTMS  Unilateral stimulation: n=12  Bilateral stimulation: n=13  Bilateral sham stimu- lation: n=13			<u>Rate of adverse events</u> Headache: 5% Manic symptoms: 1 patient  <u>Assessment of cognitive function</u> No deterioration	Moderate
Isenberg et al 2005 [35] USA	RCT n=28	10 sessions rTMS  Right side: n=14 Left side: n=14	Right: 1 Hz 120 pulses/session 110% MT  Left: 20 Hz 2 000 pulses/session 80% MT	Initial assessment after 2 weeks, follow-up after 1 month	<u>Rate of adverse events</u> Pain: 36% Headache: 25% No difference between groups  <u>Cognitive function</u> MMSE not affected by rTMS	Low
Janicak et al 2008 [7] Multicenter trials in USA and Australia	3 studies: 1. RCT n=293 (O'Reardon 2007 [25])  2. Open-label trial for patients that had not benefitted from their assigned treatment n=158  3. Open-label durability of effect from studies 1 or 2 n=136	30 sessions Active: n=150 Sham: n=143	Left: 3 000 pulses/ session 120% MT  Participants in both study 1 and 2 could receive 216 000 pulses  10 000 sessions were given totally	Drop-out rate: Study 1: 8% Study 2: 17.7% Study 3: 34.6%	<u>Adverse events</u> <u>Study 1</u> Headache: 58.2 vs 55.1% Application site pain: 35.8 vs 3.8%  <u>Study 2</u> Headache: 47.9 vs 45.9% Application site pain: 11 vs 31.8%  <u>Exacerbation of depression</u> 10 events in the sham group and 1 event in the active group  <u>Assessment of cognitive function</u> No change in global cognitive func- tion, short-term and delayed recall and retrieval of long-term autobio- graphical memory	

The table continues on the next page

Table 3 continued

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data	Observation time	Outcome	Study quality  Comments
Januel et al 2006 [36] France	n=27 Age: 18–65 Unipolar depression HDRS <sub>17</sub> : >18 None medication resistant, no AD	16 sessions rTMS: n=11  Sham: No magnetic field n=16	1 Hz 120 pulses/session 90% MT	Cognitive function was assessed after 2 weeks	<u>Headache</u> rTMS: 8%  <u>Cognitive function</u> No difference between the groups in 5 tests	Low
Loo et al 2007 [16] Australia	n=40 Age: Mean 47 MADRS ≥25 Less than 2 years duration of depressive episode  Patients who had failed ECT or more than 2 trials of antidepressants were excluded  No changes in anti- depressant medication	rTMS given twice daily for 2 weeks  Active rTMS: n=19 Sham rTMS: n=21			<u>Rate of adverse events</u> Active rTMS Pain: 80% Headache: 42%  Sham rTMS Pain: 0 Headache: 0  <u>Neuropsychological assessment</u> No significant adverse effects although a worsening was seen in the TMT A test	Moderate
McDonald et al 2006 [17] United Kingdom	RCT n=62 Age: 18–70 HDRS <sub>17</sub> : >20  Referred for ECT. Treatment resistant to >3 antidepressant medications during the present depressive episode (mean 8). 43% had failed previous ECT  No antidepressants during the trial	10 Hz followed by 1 Hz: n=25  1 Hz followed by 10 Hz: n=25  Sham: n=12			<u>Rate of adverse events</u> Not stated  <u>Assessment of cognitive functions</u> No difference between groups	Moderate

The table continues on the next page



**Table 3** continued

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data	Observation time	Outcome	Study quality  Comments
Mogg et al 2008 [26] United Kingdom	RCT n=59 Age: >18 MDD (DSM-IV)  Stable drug regimen for at least 4 weeks before study entry and throughout the study	10 sessions  Active: n=29 Sham: n=30	10 Hz left 1 000 pulses/session 120% MT	2 weeks	<u>Adverse events</u> 1 case of seizures in the sham group  <u>Assessment of cognitive function</u> No differences between the groups in 6 neuropsychiatric tests measured up to 4 months after end of treatment	High
Mosimann et al 2004 [37] Switzerland	RCT n=24 Age: 40–90 Treatment resistant depression. Referred from primary care or psychiatry. Bipolar disease included	10 sessions  rTMS: n=15 Sham: n=9	20 Hz 1 600 pulses/session 100% MT	2 weeks	<u>Adverse events</u> rTMS: 47% Sham: 56%  <u>Assessment of cognitive function</u> No deterioration	Low
Rosa et al 2006 [38] Brazil	RCT n=42 Age: Mean 43.6 Unipolar depression HDRS <sub>17</sub> : >22 Referred for ECT  AD, mood stabilizers and antipsychotics were not allowed during the study	rTMS: 20 sessions, 10 Hz, 25 trains, 10 sec (total 50 000 pulses), n=22  ECT: According to APA 2001, n=20	10 Hz 2 500 pulses/session 100% MT	2 and 4 weeks	<u>Cognitive function</u> No significant differences between the groups  Trend of worsening for the ECT group and trend of improvement for the rTMS group	Low
Rossini et al 2005 [13] Italy	RCT n=99 HDRS <sub>21</sub> : ≥21  Less than 2 failures on AD	10 sessions Active: n=50 Sham: n=49	15 Hz 900 pulses/session 100% MT	rTMS + AD given 2 weeks	<u>Rate of adverse events</u> Not clearly described	Low

The table continues on the next page

Table 3 continued

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data	Observation time	Outcome	Study quality  Comments
Rossini et al 2005 [18] Italy	RCT n=54 Age: 18–75 Drug resistant MD HDRS <sub>21</sub> : >26	10 sessions Active 100% MT: n=18  Active 80% MT: n=19  Sham: n=17	15 Hz 600 pulses/session 100% MT or 80% MT	2 weeks treatment. Follow-up 3 weeks later	<u>Rate of adverse events</u> rTMS: Headache 11%, pain 8%	Moderate
Rumi et al 2005 [19] Brazil	RCT n=46 HDRS <sub>17</sub> : ≥22 (mean 29) Age: Mean 39  Outpatients	20 sessions + amitriptyline, 110 mg/day  rTMS: n=22  Sham rTMS: n=24	5 Hz 1 250 pulses/session 120% MT		<u>Headache</u> rTMS: 95% Sham: 91%  <u>Pain</u> rTMS: 95% Sham: 70% p<0.001	Moderate
Schulze- Rauschenbach et al 2005 [23] Germany	Open study n=45	rTMS: n=16 ECT: n=14 Healthy control: n=15	10 Hz 4–600 pulses/session 100% MT  ECT according to APA guidelines 1990	Mean 10.8 treatments rTMS  Mean 9.9 treatments ECT	<u>Cognitive function</u> No difference in MMSE. Significant differences favouring rTMS in 5 measures of long-term memory recall or recognition	Low
Stern et al 2007 [20] USA	RCT n=45 (bipolar disorder excluded) Age: 21–80 HDRS <sub>21</sub> : >20 Referred for ECT, having failed an ade- quate course of anti- depressant medication  Antidepressants discontinued	10 sessions 10 Hz left rTMS: n=10 1 Hz left rTMS: n=10 1 Hz right rTMS: n=10 Sham: n=15			<u>Rate of adverse events</u> Headache: 20% 30% of the patients in the groups without effect withdrew due to adverse events; none in the groups with effect	Low

The table continues on the next page

**Table 3** continued

Author Year Reference Country	Study design Population	Intervention	rTMS data	Observation time	Outcome	Study quality  Comments
Su et al 2005 [31] Taiwan	RCT n=33 (2 with bipolar disorder) Age: 43 HDRS <sub>21</sub> : >18 Failed at least 2 adequate trials of antidepressant medications for >6 weeks  No change in medication	10 sessions rTMS 20 Hz: n=10 rTMS 5 Hz: n=12 Sham: n=11			<u>Rate of adverse events</u> Headache: 15% Pain: 6% (patients dropped out) Hypomania: 1 patient with bipolar disorder	Low

AD = Antidepressive drugs; APA = American psychiatry association; CAMCOG = Cambridge cognitive examination; DLPFC = Dorsolateral left prefrontal cortex; DSM = Diagnostic and statistical manual of mental disorders; ECT= Electroconvulsive therapy; HDRS = Hamilton depression rating scale; Hz = Hertz; LPFC = Left prefrontal cortex; MADRS = Montgomery-Åsberg depression rating scale; MD = Major depression; MDD = Major depressive disorder; MMSE= Mini mental state examination; MT = Motor threshold; n = Number; RCT = Randomized controlled trial; RPFC = Right prefrontal cortex; rTMS = Repetitive transcranial magnetic stimulation; SAFTEE = Systematic assessment for treatment emergent events; TMT A = Trail making test A



## 9. Referenser

---

1. SBU. Behandling av depressionssjukdomar. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. SBU-rapport 166/1+2+3. ISBN 91-87890-87-9, 91-87890-88-7, 91-87890-94-1.
2. Conca A, Peschina W, König P, Fritzsche H, Hausmann A. Effect of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on regional cerebral blood flow and regional cerebral glucose uptake in drug treatment-resistant depressives. A brief report. *Neuropsychobiology* 2002;45:27-31.
3. Catafau AM, Perez V, Gironell A, Martin JC, Kulisevsky J, Estorch M, et al. SPECT mapping of cerebral activity changes induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. A pilot study. *Psychiatry Res* 2001;106:151-60.
4. Baeken C, De Raedt R, Leyman L, Schiettecatte J, Kaufman L, Poppe K, et al. The impact of one HF-rTMS session on mood and salivary cortisol in treatment resistant unipolar melancholic depressed patients. *J Affect Disord* 2009;113:100-8. Epub 2008 Jun 24.
5. Padberg F, Moller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation : does it have potential in the treatment of depression? *CNS Drugs* 2003;17:383-403.
6. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.
7. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, et al. 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.
8. Test Manager (RevMan) Datorprogram. Version 4.2 för Windows. Köpenhamn: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2003.
9. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
10. Avery DH, Holtzheimer PE, 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59:187-94.
11. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J. Transcranial magnetic

- stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1002-8.
12. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:88-94.
13. Rossini D, Magri L, Lucca A, Giordani S, Smeraldi E, Zanardi R. Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1569-75.
14. Fitzgerald PB, Huntsman S, Gunewardene R, Kulkarni J, Daskalakis ZJ. A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:655-66.
15. Hausmann A, Pascual-Leone A, Kemmler G, Rupp CI, Lechner-Schoner T, Kramer-Reinstadler K, et al. No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65:772-82.
16. Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS, Sachdev PS. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med* 2007;37:341-9.
17. McDonald WM, Easley K, Byrd EH, Holtzheimer P, Tuohy S, Woodard JL, Epstein CM. Combination rapid transcranial magnetic stimulation in treatment refractory depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2:85-94.
18. Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res* 2005;137:1-10.
19. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;57:162-6.
20. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19:179-86.
21. Eranti S, Mogg A, Pluck G, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry* 2007;164:73-81.
22. McLoughlin DM, Mogg A, Eranti S, Pluck G, Purvis R, Edwards D, et al. The clinical effectiveness and cost of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy in severe depression: a multicentre pragmatic randomised controlled trial and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007;11:1-54.

23. Schulze-Rauschenbach SC, Harms U, Schlaepfer TE, Maier W, Falkai P, Wagner M. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry* 2005; 186:410-6.
24. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:324-31.
25. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208-16.
26. Mogg A, Pluck G, Eranti SV, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med* 2008;38:323-33.
27. Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G, et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry* 2007;191:441-8.
28. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:835-45.
29. SBU, metodbok. Grade; 2008.
30. Hansen PE, Videbeck P, Clemmensen K, Sturlason R, Jensen HM, Vestergaard P. Repetitive transcranial magnetic stimulation as add-on antidepressant treatment. The applicability of the method in a clinical setting. *Nord J Psychiatry* 2004;58: 455-7.
31. Su TP, Huang CC, Wei IH. Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *J Clin Psychiatry* 2005;66:930-7.
32. Kozel FA, George MS, Simpson KN. Decision analysis of the cost-effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for treatment of nonpsychotic severe depression. *CNS Spectr* 2004;9:476-82.
33. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2008;53:621-31.
34. Ebmeier KP, Herrmann LL. TMS – the beginning of the end or the end of the beginning? *Psychol Med* 2008;38:319-21.
35. Isenberg K, Downs D, Pierce K, Svarakic D, Garcia K, Jarvis M, et al. Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:153-9.
36. Januel D, Dumortier G, Verdon CM, Stamatiadis L, Saba G, Cabaret W, et al. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial

- magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:126-30.
37. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Muri RM, Berkhoff M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res* 2004;126:123-33.
38. Rosa MA, Gattaz WF, Pascual-Leone A, Fregni F, Rosa MO, Rumi DO, et al. Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9:667-76.
39. Bouchholtz Hansen P, Videbech P, Clemmensen K, Sturlason R, Morch Jensen H, Vestergaard P. Repetitive transcranial magnetic stimulation as add-on antidepressant treatment. The applicability of the method in a clinical setting. *Nord J Psychiatry* 2004;58:455-457.
40. Chistyakov AV, Kaplan B, Rubichek O, Kreinin I, Koren D, Feinsod M, et al. Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: relationship to changes in cortical excitability. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:223-33.
41. Garcia-Toro M, Salva J, Daumal J, Andres J, Romera M, Lafau O, et al. High (20-Hz) and low (1-Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression. *Psychiatry Res* 2006;146:53-7.
42. Holtzheimer PE, 3rd, Russo J, Claypoole KH, Roy-Byrne P, Avery DH. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2004;19:24-30.
43. Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress Anxiety* 2004;19:59-62.
44. Koerselman F, Laman DM, van Duijn H, van Duijn MA, Willems MA. A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1323-8.
45. Miniussi C, Bonato C, Bignotti S, Gazzoli A, Gennarelli M, Pasqualetti P, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency: an efficacious therapy for major drug-resistant depression? *Clin Neurophysiol* 2005;116:1062-71.
46. Moller AL, Hjaltason O, Ivarsson O, Stefansson SB. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on depressive symptoms and the P(300) event-related potential. *Nord J Psychiatry* 2006;60:282-5.
47. Poulet E, Brunelin J, Boeue C, Lerond J, D'Amato T, Dalery J, et al.



Repetitive transcranial magnetic stimulation does not potentiate antidepressant treatment. *Eur Psychiatry* 2004;19:382-3.

48. Rybak M, Bruno RB, Turnier-Shea Y, Pridmore S. An attempt to increase the rate and magnitude of the antidepressant effect of transcranial magnetic stimulation

(TMS). A pilot study. *German J Psychiatry* 2005;8:59-65.

49. Turnier-Shea Y, Bruno R, Pridmore S. Daily and spaced treatment with transcranial magnetic stimulation in major depression: a pilot study. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:759-63.



# 10. Ordlista

---

<b>Aminosyror</b>	Organiska syror. Utgör byggstenarna i protein som består av långa kedjor av aminosyror sammanlänkade med peptidbindningar
<b>Bilateral</b>	Tvåsidig, dubbelsidig, vänster- och högersidig
<b>Bipolär sjukdom</b>	Växling mellan perioder av sjuklig upprymdhet (mani) och nedstämdhet (depression)
<b>Exekutiv funktion</b>	Vår komplexa förmåga att upprätthålla en bra strategi för att kunna lösa problem och handskas med nya situationer. Symtom på problem med exekutiva funktioner är t ex försämrat abstrakt tänkande, svårigheter att planera och fatta beslut
<b>Hypomani</b>	Måttligt förhöjt stämningsläge som inte har manins svårighetsgrad
<b>Kognitiva funktioner</b>	Funktioner såsom minne, problemlösning och verklighetsuppfattning
<b>Monoaminer</b>	Grupp substanser som består av kolväten kopplad med en aminogrupp. Hit hör flera signalsubstanser som t ex serotonin och noradrenalin
<b>Multicenterstudie</b>	Studie som drivs vid flera olika centra
<b>NIH</b>	National Institutes of Health
<b>Poweranalys</b>	Beräkning av hur många deltagare som krävs i en studie för att få statistiskt signifikant resultat

<b>Publikationsbias</b>	Snedvridning av resultat beroende på att inte all forskning är publicerad
<b>Remission</b>	Tillfrisknande från en sjukdomsepisod, ofta enligt en på förhand uppsatt definition
<b>Responders</b>	Individer som förbättras av en behandling; ofta definieras responders så att deras symtom ska vara hälften så svåra efter behandling
<b>Sekventiell</b>	Process som görs i flera sekvenser
<b>Sham</b>	En form av placebo – simulerad behandling. En behandling som ger intryck av att vara den aktiva men som saknar någon viktig komponent och därmed blir inaktiv
<b>Unipolär depression</b>	Egentlig depression i ett sjukdomsförlopp där det aldrig förekommit vare sig hypomani eller mani
<b>Överkorsningsstudie</b>	Studie där deltagarna först får ett av två behandlingsalternativ. Efter en viloperiod växlar deltagarna till den andra behandlingen och blir på så sätt sina egna kontroller

# 11. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv

---

## Projektgrupp

*Bengt Brorsson*

Docent, Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, Uppsala

*Tove Gunnarsson*

Överläkare, medicine doktor, Psykiatri Nordväst, Stockholm

*Ingrid Håkanson*

Projektassistent, SBU, Stockholm

*Agneta Pettersson*

Projektledare, SBU, Stockholm

*Christian Rück*

Överläkare, medicine doktor, Psykiatri Nordväst, Stockholm

## Externa granskare

*Björn Mårtensson*

Universitetslektor, Psykiatri Nordväst, Stockholm

*Anders Tingström*

Docent, Psykiatriska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund

## **Bindningar och jäv**

Inom projektgruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av arvode i samband med frågeställningar om transkraniell magnetstimulering vid depression.

*Tove Gunnarsson*

Prövare i klinisk prövning (Janssen) angående antipsykotikum.

*Christian Rück*

Arvoderade föredrag, under år 2007, av Pfizer och Lundbeck, dock ej inom rTMS. Deltagande i advisory board-möte för Lyrica.

Övriga har uppgivit att de saknar bindningar och jäv.

## Bilaga 1. Studier med låg studiekvalitet

---

Bouchholtz Hansen 2004 [39]  
Chistyakov 2005 [40]  
Isenberg 2005 [35]  
Garcia-Toro 2006 [41]  
Holtzheimer 2004 [42]  
Januel 2006 [36]  
Kauffmann 2004 [43]  
Koerselman 2004 [44]  
Miniussi 2005 [45]  
Möller 2006 [46]  
Poulet 2004 [47]  
Rosa 2006 [38]  
Rybak 2005 [48]  
Schulze-Rauschenbach 2005 (medelhög studiekvalitet  
för komplikationer) [23]  
Su 2005 [31]  
Turnier-Shea 2006 [49]





## Bilaga 2. Granskningsmall

---

### Granskningsmallar och checklistor för bedömning av studier

#### Kommentar till generella granskningsmallar som stöd för bedömning av studiernas metodologiska kvalitet

Granskning av studiernas metodologiska kvalitet har gjorts med hjälp av granskningsmallar som utarbetats i samarbete med professor Olof Nyren vid Karolinska Institutet.

Syftet med mallarna/checklistorna är att minska risken för inter- och intrabedömarvariation. Granskning av studiernas metodologiska kvalitet med hjälp av mallarna underlättar även vid den sammanfattande bedömningen av den övergripande kvaliteten på inkluderade studier.

Mallarna är specifika för olika typer av studiedesign.

#### Granskning av hälsoekonomiska studier

Kvalitetsbedömningen görs med hjälp av SBU:s checklista för hälsoekonomiska studier, som bygger på Drummond och medarbetare 1997<sup>1</sup> (se nedan).

Hög kvalitet	Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller minst 80 procent av övriga kriterier
Acceptabel kvalitet	Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller 50–80 procent av övriga kriterier
Ej acceptabel kvalitet	Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller mindre än 50 procent av övriga kriterier

---

<sup>1</sup> Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Second edition. Oxford Medical Publications. Oxford; 1997.

# Granskningsmall

First author: .....

Title: .....

Journal: .....

Year: .....

Volume: .....

Issue: .....

First page: .....

Last Page: .....

## 1. Type of study

- RCT → Section A
- Controlled trial without randomization → Section B
- Observational cohort study → Section B
- Case-control study → Section C
- Cross-sectional study (exposure and outcome measured simultaneously) → Section C
- Case series
- Case report
- Ecological study
- Other: .....

## 2. Type of report

- Full paper in peer reviewed journal
- Full paper in book or other type of report
- Abbreviated paper in meeting proceedings or similar publication
- Abstract only
- Other: .....

## 3. Language

- English
- Scandinavian
- German
- French
- Other: .....

## Section A (randomized clinical trial)

### External validity

Short form answer:

- Clear external validity (0)
- Probable external validity (1)
- Uncertain external validity (3)
- External validity cannot be assessed (5)

**If uncertain, answer questions under Item 1.  
Otherwise go to Internal validity (after Item 1)**

#### 1. Accrual of study subjects

- a. Eligibility/inclusion criteria clearly stated (eg, if trial of treatment of a specified disease, is the definition acceptable)?
  - Yes = 0
  - No = 2
- b. Consecutive eligible subjects?
  - Yes = 0
  - No = 1
  - Not stated = 1
- c. Numbers and reasons for non-participation given?
  - Yes = 0
  - No = 2
- d. Exclusion criteria clearly stated and acceptable?
  - Yes = 0
  - No = 2
- e. Are numbers of excluded persons given by reason (as prescribed in the CONSORT statement)?
  - Yes = 0
  - No = 2

#### Total sum of section 1

0 = Clear external validity

1 = Probable external validity

2–3 = Uncertain external validity

≥4 = External validity cannot be assessed

## Internal validity

Short form answer:

- Excellent internal validity (0)
- Good internal validity (1)
- Acceptable internal validity (2)
- Uncertain internal validity (4)
- Uninformative due to flawed internal validity (10)

**If uncertain, answer questions under Items 2–9.  
Otherwise go to Precision (after Item 9)**

### 2. Treatment/exposure assignment

- a. Were details about randomization procedure given?
  - Yes = 0
  - No = 1
- b. Could the randomization be manipulated?
  - Yes (eg, tossing of coin or throwing of dice) = 1
  - No (eg, opaque envelopes, computer-generated list kept by others than investigators) = 0
- c. Did randomization lead to unpredictable treatment assignment?
  - Yes = 0
  - No, treatment could potentially be deduced in some or all = 2
- d. Were there exclusions/withdrawals after randomization?
  - Yes = 2
  - No = 0

### 3. Comparability of groups

- a. Was there an account of the comparability of groups with regard to all conceivable factors that might affect the outcome?
  - Yes = 0
  - No = 1
- b. Were there any important differences?
  - Yes = 2
  - No = 0
  - No data given = 0 (already scored under 3a)

- c. Were any attempts in the analysis phase to adjust for imbalances between treatment arms with regard to important determinants for the outcome (eg, through multi-variate modelling)?
- Not needed (no important imbalances) = 0
  - Yes = -1 (subtract 1 if you scored 2 under 3b)
  - No, despite a need = 1

#### 4. Blinding

- a. Were there any attempts to blind the patients/investigators to treatment allocation?
- No (open study) = 2
  - Only study subjects were blinded (single-blind) = 1
  - Blinding only of investigators who evaluated the outcome (“blind observer”) = 0
  - Double-blind = 0
  - Triple-blind (breaking of the code first after completion of all analyses) = 0
- b. Was there any reason to believe that the blinding had failed (eg, due to characteristic side-effects of active treatment or dissimilarities of active and reference tablets)?
- Yes = 1
  - No = 0
- c. Was the blinding tested (eg, through asking the subjects at the end of the study what they believed they had received)?
- Yes = 0
  - No = 0

#### 5. Compliance

- a. Was there any account of the completeness of treatment/compliance?
- Yes = 0
  - No = 2
- b. Was the completeness acceptable (>80% of the subjects receiving >80% of the prescribed treatment)?
- Yes = 0
  - No = 3
  - Completeness/compliance data not given = 0 (scored under 5a)

## 6. Drop-outs/losses to follow-up

- a. Was there an account of the numbers of subjects who dropped out (and the reasons for dropping out)?
- Yes = 0
  - No = 3
- b. What was the drop-out rate?
- <10% = 0
  - 10–19% = 2
  - 20–29% = 3
  - ≥30% → study is deemed uninformative, excluded
  - Drop-out rate not stated = 0 (scored under 6a)

## 7. Evaluation of outcome

- a. Was there an acceptable definition of the outcome?
- Yes = 0
  - No = 3
- b. Was the outcome clinically relevant?
- Yes = 0
  - Of questionable relevance = 2
  - Irrelevant → study is deemed uninformative, excluded
- c. Was the reporter of the outcome (eg, the investigator, the study subject) unaware of the treatment given?
- Yes = 0
  - No = 2
- d. Are there reasons to believe that there might have been misclassification of the outcome (eg, due to retrospective reporting over too long periods)?
- Yes = 1
  - No = 0

## 8. Evaluation of side-effects

- a. Was there acceptable reporting of side effects?
- Yes, with open-ended questions = 0
  - Yes, with fixed response alternatives = 0
  - Yes, response alternatives not stated = 0
  - No = 3

## 9. Analysis

- a. Was the main outcome variable defined in advance and was the conclusion of the study based on the analysis of this variable?
- Yes = 0
  - No (or not mentioned in the report) = 2
- b. Was there a prior hypothesis?
- Yes = 0
  - No (or not mentioned in the report) = 1
- c. Were the secondary variables defined in advance?
- Yes = 0
  - No (or not mentioned in the report) = 1
  - Not applicable, there was no secondary outcome variable = 0
- d. Were all randomized subjects included in the analysis and retained in the treatment arm to which they were initially allocated (“intention-to-treat analysis”)?
- Yes = 0
  - No = 4

### Total sum of Items 2–9 (internal validity)

0–1 = Excellent internal validity

2–4 = Good internal validity

5–7 = Acceptable internal validity

8–10 = Uncertain internal validity

≥10 = Uninformative due to flawed internal validity

## Precision

Short form answer:

- Premeditated and sufficient study size (0)
- Sample size of uncertain adequacy (2)
- Probably underpowered study (4)

**If uncertain, answer questions under Items 10–11**

## 10. Smallest clinically relevant effect

- a. Was the smallest clinically relevant effect defined?
- Yes = 0
  - No = 1

- b. Was the stated smallest clinically relevant effect reasonable?
- Yes = 0
  - No = 1
  - Not defined = 0 (scored under 10a)

### 11. Study power

- a. Were the deliberations behind the sample size decision clearly described?
- Yes = 0
  - No = 2
- b. What was the power to detect a reasonably-sized smallest clinically relevant effect?
- Not stated because there was a strong and statistically significant effect = 0
  - $\geq 90\%$  = 0
  - 80–89% = 1
  - 70–79% = 2
  - $< 70\%$  = 3
  - Not stated despite a non-significant finding = 4

#### Total sum of Items 10–11 (precision)

0–1 = Premeditated and sufficient study size

2–3 = Sample size of uncertain adequacy

$\geq 4$  = Probably underpowered study



## Checklista för bedömning av hälsoekonomiska studiers kvalitet/bevisvärde

Baserad på Drummonds checklista<sup>1</sup> (fråga 1–10) med komplettering för modellstudier (fråga 11) samt en generell fråga om jäv (fråga 12)

Svarsalternativ: ”Ja”, ”Nej”, ”Ej tillämpligt” (det sistnämnda för att inte utesluta i övrigt bra studier men med ett visat begränsat perspektiv, t ex enbart sjukvårdshuvudmannens, enbart patientens). Observera att ”ej tillämpligt” aldrig kan avse punkterna 1a–b och något av 3a–c.

<b>1. Föreligger en relevant frågeställning som också kan besvaras?</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpligt</b>
a) Studeras både kostnader och effekter? (JA är obligatoriskt; vid NEJ = exkluderas)			
b) Studeras alternativ(a) behandling(ar), inklusive placebo? (JA är obligatoriskt; vid NEJ = exkluderas)			
c) Anges det med vilket perspektiv som studien har genomförts?			
<b>2. Föreligger en utförlig beskrivning av behandlingsalternativ?</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpligt</b>
a) Har alla viktiga alternativ tagits med?			
b) Har nollalternativet beaktats?			
<b>3. Hur har behandlingsalternativens effekter dokumenterats?</b> (JA för ett alternativ är obligatoriskt, annars exkluderas)	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpligt</b>
a) RCT?			
b) CCT?			
c) Observationsstudie, med redovisad diskussion om eventuell bias?			

*Checklistan fortsätter på nästa sida*

<sup>1</sup> Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Second edition. Oxford Medical Publications. Oxford; 1997.

*Checklista för bedömning av hälsoekonomiska studiers kvalitet/  
bevisvärde, fortsättning*

<b>4. Har alla väsentliga och relevanta kostnader och effekter för samtliga alternativ identifierats?</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpbar</b>
a) Har alla relevanta perspektiv beaktats?			
b) Har såväl rörliga som fasta kostnader beaktats?			
<b>5. Har kostnader och effekter kvantifierats på ett relevant sätt i rimliga fysiska enheter?</b>			
<b>6. Har kostnader och effekter värderats på ett trovärdigt sätt?</b>			
<b>7. Diskontering? (om tillämpligt dvs &gt;1 års uppföljning)</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpbar</b>
a) Har kostnader diskonterats?			
b) Har effekter diskonterats?			
c) Är diskonteringsräntan rimlig?			
<b>8. Har en marginell ("inkrementell") analys gjorts av kostnader och effekter?</b>			
<b>9. Har känslighetsanalys gjorts?</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpbar</b>
a) Har lämpliga statistiska analyser utförts, med visad/ej visad statistisk skillnad?			
b) Är spridningen för variabelvärdena rimlig?			
c) Är det visat om studiens resultat är känsliga för varierande variabelvärden?			
d) Har patientföljsamhet (compliance) ingått i känslighetsanalysen?			

*Checklistan fortsätter på nästa sida*

Checklista för bedömning av hälsoekonomiska studiers kvalitet/  
bevisvärde, fortsättning

<b>10. Har presentationen och diskussionen av studiens resultat inkluderat alla väsentliga aspekter för beslutsfattarna?</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpbar</b>
a) Tydligt uttryckta slutsatser?			
b) Jämförs resultaten med andra studiers resultat?			
c) Diskuteras om resultaten är generaliserbara?			
d) Har studien beaktat även andra väsentliga förhållanden med avseende på beslutssituationen (t ex etiska frågeställningar)?			
e) Diskuteras möjligheter till praktiskt genomförande (t ex i form av en konsekvensanalys)?			
f) Förs i studien resonemang om alternativkostnader?			
<b>11. Modellstudie: Om modellstudien använder tidscykler (t ex Markov-modeller):</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpbar</b>
a) Är dessa cykler tydligt beskrivna?			
b) Är de motiverade?			
<b>12. Jävsproblem? Är författarna oberoende av finansiärer eller andra intressenter?</b>			

## Anmärkningar:

Den hälsoekonomiska analysen baseras på medicinska data. Den samlade bedömningen av den hälsoekonomiska studien och den medicinska studie som den ekonomiska studien bygger på, kan aldrig tillmätas högre kvalitet än vad den medicinska motiverar. För modellstudier gäller dessutom att uppföljningstiden enligt modellen måste vara rimlig i förhållande till föreliggande klinisk studie (jämför 6 månaders klinisk uppföljningstid tillämpad för en modellstudie över 10 år).

I övrigt gäller följande:

- Absoluta krav: För frågorna 1a–b samt ett av alternativen 3a–c är ett ”JA” obligatoriskt för godkännande, annars exkluderas studien.
- En studie kan anses ha högre bevisvärde ju fler av övriga frågor (utöver 1a–b och ett av alternativen 3a–c) som kan besvaras med ”JA”. Bedömningen av en ekonomisk studies bevisvärde kan inte anges med matematisk exakthet, men följande förslag kan anses vara en rimlig indelning för att uttrycka studiens kvalitet:
  - a) Minst 80 procent av tillämpliga frågor besvaras med ”ja” = **hög kvalitet**
  - b) 50–80 procent av tillämpliga frågor besvaras med ”ja” = **acceptabel kvalitet**
  - c) Mindre än 50 procent av tillämpliga frågor besvaras med ”ja” = **ej acceptabel kvalitet, exkluderas**.
- Den ekonomiska studien ska ha acceptabel eller hög kvalitet för att inkluderas. Endast den medicinska originalstudien graderas enligt bevisvärde, dvs med lågt, medelhögt respektive högt bevisvärde. En ekonomisk studie med bedömd acceptabel kvalitet får då samma bevisvärde som den medicinska originalstudien vid en totalbedömning.

Slutsatser om evidens för det ekonomiska resultatet kan då baseras på samma kriterier som de kliniska studierna dvs två RCT av högt bevisvärde med tillagd ekonomisk analys av bedömd tillräcklig kvalitet = Starkt vetenskapligt stöd; Evidensstyrka 1.

En RCT av högt bevisvärde + flera av medelhögt bevisvärde = Måttligt starkt vetenskapligt stöd; Evidensstyrka 2.

Ett flertal studier av medelhögt bevisvärde = Begränsat vetenskapligt stöd; Evidensstyrka 3.

Studier av lägre bevisvärde än enligt ovan = Otillräckligt vetenskapligt stöd.

- För modellstudier gäller följande vid evidensgradering: En RCT med högt bevisvärde och inkluderad ekonomisk analys, samt en eller flera modellstudier av bedömd hög kvalitet med samma resultat som RCT:n = Begränsat vetenskapligt stöd; Evidensstyrka 3. En eller flera modellstudier med hög kvalitet kan således utgöra komplement vid evidensgraderingen om endast en klinisk studie av högt bevisvärde föreligger (endast en RCT av högt bevisvärde räcker inte för Evidensstyrka 3). Enbart modellstudier, oavsett bedömd kvalitet, utgör inte tillräcklig grund för att ange vetenskaplig styrka; således ingen evidens.
- Vid sammanställning av ekonomiska analyser redovisas de på kliniska studier baserade analyserna i en tabell, de på modellstudier i en annan tabell.

# Rapporter publicerade av SBU

## Gula rapporter (1998–2009)

- 
- Transkraniell magnetstimulering vid depression (Uppdatering av Kapitel 8 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2009), nr 192. *Publiceras endast i elektronisk version på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)*
- 
- Vacciner till barn – skyddseffekt och biverkningar (2009), nr 191
- 
- Öppenvinkelglaukom (grön starr) – diagnostik, uppföljning och behandling (2008), nr 190
- 
- Rörbehandling vid inflammation i mellanörat (2008), nr 189
- 
- Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling (2007), nr 188
- 
- Benartärsjukdom – diagnostik och behandling (2007), nr 187
- 
- Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186. *Publiceras endast i elektronisk version på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)*
- 
- Dyspepi och reflux (2007), nr 185
- 
- Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
- 
- Metoder för att främja fysisk aktivitet (2006), nr 181
- 
- Måttligt förhöjt blodtryck (Uppdatering av SBU-rapport 170/1 från 2004) (2007), nr 170/1U
- 
- Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
- 
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (Uppdatering av rapport från 2000) (2006), nr 180
- 
- Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), nr 177/1+2
- 
- Riskbedömningar inom psykiatrin – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
- 
- Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
- 
- Behandling av ångestsyndrom (2005), nr 171/1+2
- 
- Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
- 
- Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
- 
- Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169
- 
- Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3
- 
- Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167
- 
- Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2
- 
- Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164
- 
- Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2
- 
- Att förebygga karies (2002), nr 161
- 
- Fetma – problem och åtgärder (2002), nr 160
- 
- Behandling med östrogen (2002), nr 159
-

---

Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism (2002), tre volymer, nr 158/1+2+3

---

Behandling av alkohol- och narkotikaproblem (2001), två volymer, nr 156/1+2

---

Cytostatikabehandling vid cancer/Chemotherapy for cancer (2001), två volymer, nr 155/1+2

---

Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (2000), nr 153

---

Behandling av astma och KOL (2000), nr 151

---

Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi (2000), nr 150

---

Ont i ryggen, ont i nacken (2000), två volymer, nr 145/1+2

---

Behandling av urininkontinens (2000), nr 143

---

Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering (1999), nr 146

---

Prognostiska metoder vid akut kranskärlssjukdom (1999), nr 142

---

Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet (1998), nr 139

---

Metoder för rökavvänjning (1998), nr 138

---

Reumatiska sjukdomar, Volym 1, Analys av området (1998), nr 136/1

---

Reumatiska sjukdomar, Volym 2, Litteraturgranskning (1998), nr 136/2

---

### **Vita rapporter (1998–2009)**

---

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178

---

Volym och kvalitet (2005), nr 179

---

ADHD hos flickor (2005), nr 174

---

Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163

---

Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157

---

Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154

---

Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152

---

Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149

---

Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148

---

Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147

---

Patient-läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144

---

Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4

---

Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3

---

Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2

---

Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1

---

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102

---

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101

---

Smärtor i bröstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling (1998), nr 140

---

Sveriges ekonomi och sjukvårdens II, Konferensrapport (1998), nr 137

---

## SBU Alert-rapporter (2004–2009)

---

Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma, nr 2008-05
Screening för bukaortaaneurysm, nr 2008-04
Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i näthinnans gula fläck, nr 2008-03
EEG-baserad anestesidjupsmonitorering, nr 2008-02
Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga livmoderhalscancer, nr 2008-01
Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel, nr 2007-05
Operation vid brytningsfel i ögat, nr 2007-04
Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression, nr 2007-03
Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02
Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01
Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis, nr 2006-07
Implanterbar defibrillator, nr 2006-06
Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt, nr 2006-05
ST-analys i kombination med CTG (STAN) för fosterövervakning under förlossning, nr 2006-04
Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP, nr 2006-03
Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp, nr 2006-02
Bilaterala cochleaimplantat (CI) hos barn, nr 2006-01
Dialektisk beteendeterapi (DBT) vid borderline personlighetsstörning, nr 2005-07
Nedkylning av hårbotten för att förhindra håravfall i samband med cytostatika-behandling, nr 2005-06
Regelbundet byte av perifer venkateter (PVK) för att förebygga tromboflebit, nr 2005-05
Manuellt lymfdränage som tilläggsbehandling vid armlymfödem efter bröstcancer, nr 2005-04
Aromatshämmande läkemedel vid bröstcancer, nr 2005-03
Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer, nr 2005-02
Datortomografi av tjocktarmen (CT-kolografi) (2004), ALERT 067
Fondaparinux (Arixtra <sup>®</sup> ) – blodproppsförebyggande läkemedel efter ortopediska operationer (2004), ALERT 066
Läkemedelsavgivande stentar i hjärtats kransartärer (2004), ALERT 065
Allmän hörselscreening av nyfödda (2004), ALERT 064
Gastric pacing (magsäcksstimulering) vid behandling av fetma (2004), ALERT 063
QF-PCR för bestämning av kromosomavvikelser hos foster (2004), ALERT 059
Tidig belastning av tandimplantat (2004), ALERT 056
”Dialys” vid akut leversvikt (2004), ALERT 024

---



## Rapporter på engelska (1993–2009)

---

Dementia (2008), three volumes, no 172E
Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E
Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E
Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2
Sickness Absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification Practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl
Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2
Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E
Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E
Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E
Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2
CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141E
Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241 Suppl 739 (1997), 127/suppl
Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E
Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl
Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl
Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer, Suppl 9 (1996), 126/suppl
Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), no 125E
Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238 Suppl 737 (1995), 121/suppl
CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), no 120E
Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E

---