

Transcraniële magnetische stimulatie (TMS) voor exposure-therapie resistente obsessieve-compulsieve stoornis - TETRO - een multicenter-behandelstudie

Gepubliceerd: 10-03-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Ons doel is om de kloof tussen de 50% van de patiënten die baat hebben bij standaardtherapie en de 1% van de patiënten die chirurgie ondergaan, te dichten door een non-invasief alternatief toe te voegen: repetitieve transcraniële magnetische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52013

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TETRO

Aandoening

- Overige aandoening
- Angststoornissen en -symptomen

Synoniemen aandoening

dwangstoornis

Aandoening

obsessieve-compulsieve stoornis (OCS)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Zorginstituut Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: exposure therapie, multi-center gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT), obsessieve-compulsieve stoornis (OCS), transcraniële magnetische stimulatie (TMS)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vaststellen van het pre-versus-post-behandeling gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) in ernst van OCS symptomen (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale versie II - Y-BOCS-II; Goodman et al. 2006). De eind Y-BOCS score zal na afloop van de behandeling (na 20, 24 of 28 sessies) worden geregistreerd.

Secundaire uitkomstmaten

- Vaststellen van 1) van respons (35% of meer reductie van klachten op de Y-BOCS-II) en remissie (Y-BOCS-II lager dan 12), 2) verbetering op de Clinical Global Impression (CGI) verbetering schaal, 3) het effect op Quality of life (EQ-5D-5L), 4) comorbide depressieve klachten (BDI) en angst (BAI)
- Vaststellen van kosteneffectiviteit, gebruikmakend van de iMTA Productivity Cost Questionnaire (iPCQ) en de iMTA Medical Consumption Questionnaire (iMCQ)
- Vaststellen van verdraagbaarheid van de behandeling en de bijwerkingen, gebruikmakend van een in-house vragenlijst ontwikkeld als onderdeel van de lopende TIPICCO studie.
- Vaststellen van de effect van de behandeling op de hersenen middels bloedbiomarkers (pre-post en bij 3 maanden follow-up) en MRI (pre-post)

Ons doel is ook om de volgende verklarende uitkomsten en/of beïnvloedende

factoren te verkennen:

- Hoe behandelrespons beïnvloed wordt door 1) Therapietrouw door patienten, 2) demografische en klinische variabelen (geslacht, leeftijd, medicatie status) en vooraf aanwezige comorbiditeit (i.e. comorbide tics, depressie, angst, autisme), 3) circadiaans ritme en slaap stoornissen bij aanvang van behandeling, 4) voor de behandeling aanwezige hersenkenmerken, i.e. structurele hersennetwerk eigenschappen (gebruikmakend van T1-scans en diffusie gewogen opnames) en functionele resting-state en taak gerelateerde (gedurende emotie verwerking) kenmerken van hersennetwerken (gebruikmakend van echo-planar imaging) om zo behandelrespons/ relaps te voorspellen, 5) variatie in de behandel stimulatie locatie zoals vastgesteld en gemeten door neuronavigatie in relatie tot behandeluitkomst, 6) behandel verwachting (7-items credibility and expectancy questionnaire (CEQ) en succes van blinding (1-item vraag *In welke behandelgroep denkt u dat u zat?*) gerelateerd tot de behandeluitkomst.
- Bij OCS-patiënten met comorbide tics: pre tot post-behandeling reductie in zwaarte van tics, gemeten met de Yale Global Tic Severity Scale (Y-GTSS).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) is een ernstige en invaliderende mentale stoornis met een levensprevalentie van 2% (Ruscio et al. 2010). De ziekte kenmerkt zich door obsessies en compulsies en is geassocieerd met substantiële comorbiditeit en morbiditeit (Stein et al. 2019). Obsessies zijn repetitieve en persisterende gedachten, beelden, impulsen of impulsen die intrusief en ongewild zijn, en gewoonlijk geassocieerd met angst. Compulsies

zijn repetitieve gedragingen of mentale handelingen, waarvan individuen het gevoel hebben dat zij deze moeten uitvoeren als reactie op een obsessie. 50% van de patiënten ervaart initiële symptomen al gedurende de kindertijd. Ongeveer 50% van de patiënten behandeld volgens de richtlijn (exposure behandeling met/zonder medicatie) laat geen volledige respons zien, wat resulteert in chroniciteit en verslechtering op het gebied van sociale contacten, educatie en werk. Disability adjusted life years (DALY) voor OCS bedragen 32,684 in Europa (ratio 7.9 per 10.000 DALYs, Witchen et al. 2011). In de VS, was de grootste factor van de totale kosten veroorzaakt door OCD (74%) het verlies van productiviteit en niet de zorgkosten (DuPont et al. 1995); Nederlandse data laten zien dat verloren productiviteitskosten veroorzaakt door verscheidene mentale stoornissen ongeveer 85% zijn van de totale kosten (Smith et al. 2006). Doel met deze studie is om de kloof die tussen de standaardbehandelingen (exposure-behandeling met/zonder medicatie) aan de ene kant en invasieve, eindstadium behandelingen (hersenchirurgie) aan de andere kant bestaat, te dichten, daarbij gebruikmakend van een non-invasief alternatief: repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS). Ondanks bewezen effectiviteit (Zhou et al. 2017; Rehn et al 2018) wordt rTMS voor OCS niet vergoed door de Nederlandse zorgverzekeraars, terwijl rTMS voor depressie wel al wordt vergoed. Als de kosteneffectiviteit wordt bewezen dan zal dit leiden tot het toevoegen van rTMS als verzekerde zorg voor patiënten met OCS.

Standaardbehandeling en richtlijnen

De eerste keuze behandeling voor OCD is exposure behandeling met respons preventie (ERP) met een effect size van 1.33 (Ost et al. 2015). Het gebruik van op selectieve serotonine heropname remmers (SSRI*s) is het farmacologische alternatief, alhoewel minder effectief en relatief ongunstig op de lange termijn. Voor OCS worden hoge doseringen gebruikt in vergelijking met andere angststoornissen of depressie. Dit wordt geassocieerd met meer drop-out door bijwerkingen.

Wisselen naar clomipramine (tricyclisch antidepressivum) of het toevoegen van een antipsychoticum zijn verder veelvuldig gebruikte farmacologische strategieën voor ERP- en SSRI-resistente patiënten, ten koste van bijwerkingen die hiermee gepaard gaan. Het toegevoegde effect van clomipramine of antipsychotica bij ERP is echter beperkt (Foa et al. 2005; Simpson et al. 2013), terwijl ERP wel significant toegevoegde waarde heeft bij patiënten die al gebruik maken van serotonerge of antipsychotische medicatie (Simpson et al. 2008/2013). Hersenchirurgie, in de vorm van diepe hersenstimulatie (DBS) of door middel van laesies, is een laatste behandeloptie, die gereserveerd is voor de meest extreme behandel-resistente casuïstiek (<1%). Dit laat zien dat er een enorme kloof is tussen de 50% van de patiënten die geholpen worden door standaardtherapie (ERP met/of zonder serotonerg antidepressivum) en de 1% die DBS/neurochirurgische behandeling krijgen.

Bestaand bewijs van effectiviteit, standaardbehandeling

SSRI*s hebben een klein tot medium effect (gewogen standaardverschil 3.21; effectgrootte $d=0.43$) in OCS (Soomro et al. 2008), het risico op terugval na

staken van medicatie is hoog (Batelaan et al. 2017) en non-respons kan plaatsvinden nadat patiënten opnieuw op hetzelfde antidepressivum worden ingesteld (Bosman et al. 2018). Toevoegen van een antipsychoticum heeft een vergelijkbaar effect (gemiddelde gewogen verschil 2.34; effectgrootte $d=0.4$), waarbij slechts 1/3 van de patiënten met SSRI-resistente OCS een klinisch betekenisvol effect laten zien (Vaele et al. 2014; Bloch et al. 2006).

Antipsychotica geven serieuze bijwerkingen (e.g. gewichtstoename en metabole disregulatie). Binnen een kleine selecte groep patiënten met ernstige refractaire OCD (<1%) heeft 30-50% baat bij hersenchirurgie (Hamani et al. 2014). Mogelijke bijwerkingen zijn intracerebrale bloedingen/infectie, epilepsie, vermoeidheid, geheugenproblemen, prikkelbaarheid en ontremming (Luyten et al. 2016).

De te onderzoeken interventie, rTMS

Non-invasieve neuromodulatie met rTMS is bij OCS op verschillende hersengebieden gebruikt (Zhou et al. 2017; REhn et al. 2018). De parameters van deze studies variëren (hoog- vs. laagfrequent, % motor drempelwaarde in rust, aantal/ frequentie van sessies). Tot recent werd rTMS bij de meeste studies ingezet als monotherapie. We verwachten betere resultaten als rTMS gebruikt wordt als adjuvante behandeling naast ERP (zoals nu ook in de praktijk gebeurt in lopende experimentele rTMS studies). Daarom stellen we hierbij voor om gebruik te maken van laagfrequente rTMS gericht op de pre-SMA in combinatie met ERP.

Bestaand bewijs van effectiviteit, rTMS

rTMS als monotherapie heeft laten zien effectief te zijn voor OCS, waarbij recente meta-analyses een effect size van 0.71 (Zhou et al. 2017) en 0.79 (Rehn et al. 2018) laten zien vergeleken met sham stimulatie. Het is onbekend wat de toegevoegde waarde is van rTMS boven op het effect van alleen ERP.

Geanticipeerde kosteneffectiviteit:

Er bestaan geen internationale studies die de kosteneffectiviteit van rTMS in de behandeling van OCS beschrijven. Echter, OCS heeft een vergelijkbare zorglast als depressie (Skapinakis et al. 2016) en de behandelingen voor depressie en OCS zijn vergelijkbaar (e.g. SSRI's, CGT en rTMS). Voor depressie zijn er drie kosteneffectiviteit studies die concludeerden dat rTMS als behandeling voor depressie kosteneffectief is na een enkele mislukte behandeling met een antidepressivum (Voigt et al. 2017; Simpson et al. 2009) en overtreft antidepressiva na twee niet effectieve behandelingen met antidepressiva (Nguyen et al. 2015). TMS is dus een kosteneffectieve behandeling voor depressieve patiënten die onvoldoende baat hebben gehad bij antidepressieve farmacotherapie en relatief tot de huidige standaardbehandeling mag een significante besparing van kosten verwacht worden.

Alhoewel ingeschat wordt dat rTMS duurder is dan de huidige zorg op de korte termijn, verwachten we dat de nieuwe interventie zal resulteren in hogere herstelpercentages en een betere kwaliteit van leven dan de huidige zorg. De verwachting is dat dit zal leiden tot verminderde duur van OCS-behandeling en

verbetering op het gebied van sociale contacten, educatie en werk, wat weer zal leiden tot verminderde zorgkosten en verlies van productiviteit op de lange termijn. In sommige gevallen zal de TMS-behandeling het dure en invasieve alternatief (hersenchirurgie/DBS) vervangen. Zo samengenomen, verwachten we dat de nieuwe interventie kosteneffectief zal zijn in vergelijking tot de huidige behandelingen.

Toegevoegde waarde:

De voorgestelde behandeling heeft als doel om de kloof te dichten tussen standaardbehandeling (ERP met/zonder medicatie) en invasieve laatste fase behandelstrategieën (neurochirurgie). De grootste toegevoegde waarde zal de reductie van de chroniciteit van OCS zijn. Dit resulteert in verminderde morbiditeit, verbeterde kwaliteit van leven, verbetering op het gebied van sociale contacten, educatie en werk en verminderde zorgkosten en productiviteitsvermindering voor de maatschappij.

Tot slot zal het de demoralisatie, bij patiënten en therapeuten die met moeilijk behandelbare OCS-klachten te maken krijgen, verminderen.

Tot slot wordt ook het effect van de behandeling op de hersenen onderzocht m.b.v. bloedbiomarkers en een pre-post MRI vergelijking.

Doel van het onderzoek

Ons doel is om de kloof tussen de 50% van de patiënten die baat hebben bij standaardtherapie en de 1% van de patiënten die chirurgie ondergaan, te dichten door een non-invasief alternatief toe te voegen: repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) om de effecten van ERP te versterken. We zullen de toegevoegde waarde van 1Hz rTMS gericht op de pre-SMA (in vergelijking tot sham rTMS) in combinatie met ERP onderzoeken bij OCS-patiënten die niet of onvoldoende respons laten zien op ERP (losstaand of gecombineerd met medicatie).

Onderzoeksopzet

Ons voorstel is een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, sham-gecontroleerd rTMS trial, om hiermee de effectiviteit aan te tonen van 1Hz, rTMS gericht op de pre-SMA als adjuvante behandeling naast ERP bij patiënten met OCS die onvoldoende respons laten zien op ERP (losstaand of gecombineerd met medicatie).

PICOT:

Populatie: 250 volwassenen (18 jaar en ouder), patiënten met behandelresistente OCS

Interventie: 20 (of 24 of 28) sessies 1-Hz rTMS gericht op de pre-SMA gevolgd door intensieve ERP.

Comparator (vergelijker): sham-rTMS met ERP

Outcomes (uitkomsten): pre-post gestandaardiseerd gemiddeld verschil in OCS-symptomen (gemeten met de Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale - Y-BOCS), vergeleken met de sham conditie.

Tijdsduur: We zullen de effecten van de behandeling voor de start en meteen na de behandeling (i.e. 5, 6 of 7 weken), en na 3, 6 en 12 maanden follow-up meten.

Dit is een tweearmig gerandomiseerd onderzoek met controles (RCT) met een actieve adjuvante rTMS behandeling gecombineerd met ERP; voor de controle conditie wordt gebruik gemaakt van sham rTMS gecombineerd met ERP. Duur van de behandeling is variabel en is afhankelijk van de klinische verbetering (zie interventie) en zal bestaan uit 20, 24 of 28 gecombineerde rTMS-ERP sessies. Patiënten zullen een baseline structurele en functionele MRI-scan ondergaan, voor het lokaliseren van het TMS-doelgebied met behulp van neuronavigatie en voor analyses die mogelijk respons en relaps voorspellen. rTMS zal single-blind worden toegepast, omdat de uitvoerder van de TMS niet geblindeerd kan zijn bij het bedienen van de TMS spoel; patiënten, ERP therapeuten en klinische beoordelaars zullen geblindeerd blijven ten aanzien van de behandelcondities gedurende de behandeling en de follow-up. Uitkomstmaten zullen worden verzameld voor de behandeling, meteen na de behandeling en 3, 6 en 12 maanden na de behandeling. Geselecteerde uitkomstmaten zullen wekelijks worden gemeten (zie uitkomsten).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling zal bestaan uit bijna dagelijkse (4 dagen per week) rTMS sessies meteen gevolgd door een ERP sessie van 90 minuten. Dit heeft al logistiek voordeel dat een gemiste behandeling eventueel nog binnen dezelfde week ingehaald kan worden. De behandeling volgt een adaptief design, waarbij een minimum van 20 sessies wordt aangeboden aan alle patiënten met daarna de mogelijkheid tot verlenging met 4 of 8 sessies voor patiënten die nog steeds verbetering laten zien en/of gemotiveerd zijn om met hun behandeling verder te gaan voor een optimaal effect. De wekelijkse verbetering wordt gemeten gedurende de behandeling door wekelijks de YBOCS af te nemen om zo een score te krijgen die de ernst reflecteert na elke 4 individuele sessies. Na 5 weken van gecombineerde behandeling, zullen patiënten waarbij klachten twee opeenvolgende weken in remissie zijn gegaan (YBOCS ≤ 12) stoppen met de behandeling; patiënten die aan het eind van week 5 partiële behandelrespons laten zien, gedefinieerd als $\geq 25\%$ verbetering op de YBOCS-score (Mataix-Cols et al. 2016), zullen, als zij gemotiveerd zijn, nog een week kunnen doorgaan met de behandeling (week 6); patiënten die nog geen (partiele) respons laten zien maar wel het gevoel hebben dat zij nog kunnen profiteren van behandeling zullen ook doorgaan. Patiënten die verslechterd zijn tijdens de behandeling zullen stoppen. Aan het eind van week 6 zullen we opnieuw de voortgang monitoren volgens dezelfde criteria, waarbij patiënten die nog steeds constante (partiele) respons laten zien de kans krijgen om nog een zevende week van behandeling te krijgen, wat neerkomt op een maximum van 28 sessies per deelnemer. Dit design zorgt ervoor dat patiënten die een langzaam herstel laten zien over een langere periode hun behandel-effect kunnen maximaliseren; en zo wordt het langzame lineaire effect van herhaalde rTMS sessies dat geobserveerd is in patiënten met OCD, die nog steeds

verbeteren na 20 sessies (Donse et al. 2018, Mantovani et al. 2010) meegenomen. De beslissing over (dis)continuatie zal gebaseerd worden op shared decision making; als er twijfel is zal de casus besproken worden in de wekelijkse indicatie en behandeling vergadering. Eerdere meta-analyses laten tegenstrijdige en niet eenduidige resultaten zien over de effectiviteit van verschillende stimulatie doelwitten in OCS (Berlim et al. 2013, Rehn et al. 2018, Zhou et al. 2017) We baseren onze beslissing over de stimulatie locatie, intensiteit, duur en frequentie van de behandeling op aanbevelingen uit internationale richtlijnen en naar aanleiding van de meta-analyse die we hebben gedaan (Fitzsimmons et al., in preparation). Behandeling zal dus bestaan uit laagfrequente (1-Hz) rTMS gericht op het pre-supplementaire motorgebied (pre-SMA) direct gevolgd door ERP, terwijl patiënten ofwel geen medicatie gebruiken of op een stabiele dosering zitten. rTMS parameters De intensiteit van de stimulatie zal 110% van de motor drempelwaarde in rust zijn, wat vastgesteld wordt met EMG-registratie van de eerste dorsale interossale spier tijdens handmatige single-pulse toediening door getrainde onderzoekers. De rustmotordrempelwaarde is gedefinieerd door 2 motorisch opgewekte potentialen van tenminste 50 μ V peak-to-peak amplitude in een serie van 4 opeenvolgende single-pulse stimulaties. Om veranderingen in de motordrempelwaarde gedurende behandelingen te meten zullen we de beoordeling van de motordrempelwaarde na 2 en 4 weken van behandeling herhalen. In de verum rTMS conditie, zullen we 1500 continue 1-HZ pulsen richten op de pre-SMA, i.e. 25 minuten van stimulatie onder neuronavigatie. Deze protocollen zorgen ervoor dat wij een maximaal stimulerend effect kunnen behalen terwijl de gepubliceerde internationale veiligheidsrichtlijnen in acht genomen worden (Rossi et al. 2009). De controlegroep zal 4 dagen per week sham-rTMS (met een sham-spoel) toegediend krijgen, gevolgd door ERP (medicatie vrij of ingesteld op stabiele dosering voor tenminste 8 weken) vergelijkbaar met de andere behandelgroep. Sham-rTMS heeft ineffectieve intensiteit om de hersenen te stimuleren, waarbij wel de sensatie op de hoofdhuid behouden wordt en wordt daarom beschouwd als nulbehandeling, waarbij mogelijke klinische respons in deze groep veroorzaakt zou kunnen worden door de ERP. De locatie van de sham-behandeling zal hetzelfde zijn als de behandellocatie, i.e. pre-SMA, om verdere blinding van de patiënten voor de behandelconditie te garanderen. TMS spoel plaatsing en neuronavigatie. Precisie en specificiteit van de rTMS interventie zal worden vastgesteld en behouden gedurende behandeling door neuronavigatie (Sack et al. 2009), beschikbaar in alle deelnemende centra. De neuronavigatie procedure vereist het gebruik van een hoge resolutie T1 MRI scan. De neuronavigatie registreert het hoofd van de patiënt nadat zichtbare landmarks op het hoofd van de patiënt en landmarks op de MRI ook geregistreerd zijn. Dit zorgt voor stereotactische plaatsing van het centrum van de stimulatie spoel op een vooraf geïdentificeerd doelwit. Het gebruik van neuronavigatie software zorgt er ook voor dat de locatie van elke pulsatie van de stimulatie gedurende de behandeling opgenomen kan worden, wat ervoor zorgt dat de coil opnieuw ingesteld kan worden tijdens de behandeling mocht dit noodzakelijk zijn. Dit is ook nuttig voor post-hoc verificatie van de precieze stimulatie locatie van de individuele MRI-scans in native space, en op groepsniveau in standard space. De precieze stimulatie locatie zal daardoor ook beschikbaar zijn voor gebruik in post-hoc analyses van behandel-effectiviteit. Tot slot zullen de neuronavigatie opnames gebruikt worden om de spoel te herpositioneren tussen opeenvolgende behandelingen met minimale tijdsinvestering. Het gebruik van neuronavigatie leidt ertoe dat de spoel met millimeter precisie en resolutie op de stimulatielocatie geplaatst kan worden. De positionering van de TMS spel op de schedel zal gebaseerd worden op het EEG 10-20 coördinaat systeem. Parallel hieraan zullen we drie alternatieve individuele MRI-gebaseerde

pre-SMA coördinaten bepalen: 1) Vooraf bepaalde coördinaten in standard space afgeleid van fMRI activatie studies in groepen waarbij de pre-SMA geactiveerd wordt. Dit groepsdoelwit zal dan voor elke individuele patiënt omgezet worden naar de respectievelijke native space. Waarbij voor de omzetting gebruikt gemaakt wordt van de conversie matrix van native naar standard space. Gebaseerd op de literatuur, zal het vooraf bepaalde coördinaat in standard space voor de pre-SMA zijn: $x=-4$, $y-14$, $z-58$ (Norman et al. 2019; Picard & Strick. 2001). 2) Coördinaat in de pre-SMA met de sterkte anticorrelatie met de amygdala gedurende resting state MRI. 3) Coördinaat in de pre-SMA met de sterkste anticorrelatie met de amygdala gedurende emotionele verwerking (symptoom provocatie taak). Dit geeft ons de mogelijkheid om post-hoc de optimale geïndividualiseerde op MRI gebaseerde coördinaten te vergelijken met de coördinaten die tijdens het onderzoek gestimuleerd zijn (de actuele coördinaten), om zo het succes van de behandeling te relateren aan de stimulatie locatie (afstand tussen actuele en optimale coördinaten). Deze aanpak heeft als doel ons te informeren over de toegevoegde waarde van neuronavigatie met behulp van op MRI gebaseerde geïndividualiseerde doelen versus technieken waar geen neuronavigatie voor nodig is. Dit is relevant voor verder gebruik in de klinische praktijk. Voorwaarden voor de TMS en neuronavigatie apparaten: Voor deze studie zullen we gebruikmaken van CE-gecertificeerde apparatuur met vergelijkbare puls vormen en puls breedte om een acceptabele graad van standaardisatie te behalen. Systemen die gebruik maken van bifasische TMS pulsen en een puls breedte tussen 280-330 μ s zijn acceptabel (hieronder vallen de Magstim (330 μ s), MagVenture (280 μ s) en Deymed DuoMag (280 μ s) systemen). Alle systemen zullen uitgerust moeten worden met een MEP onderdeel om de motordrempelwaarde te kwantificeren. Voor de placebo conditie zullen >passieve> placebo spoelen gebruikt worden, i.e. spoelen die er identiek aan de stimulatie spoelen uitzien, maar uitgerust zijn met een ingebouwde metalen plaat die effectief de actieve stimulatie blokkeert terwijl de mechanische sensatie op de hoofdhuid aanwezig blijft Deze placebo spoelen zijn beschikbaar voor eerdergenoemde systemen. Voor neuronavigatie zijn verscheidene systemen en aanpakken. Voor deze studie zullen we alleen CE-gecertificeerde systemen includeren die een plaatsing van de spoel bereiken door frameloze stereotaxie, gestuurd door een infrarood uitzendende en ontvangende stereoscopische camera. Beschikbare setups in de deelnemende centra zijn Brainsight (Brainbox Ltd, UK) en TMSnavigator (Localite, Germany).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen een minimum van 20 en een maximum van 28 sessies rTMS krijgen (30 minuten per sessie) als adjuvante behandeling naast ERP (90 minuten per sessie), 4 dagen per week voor 5 (tot 7) weken). Voorafgaand aan de behandeling en direct na behandeling zullen zij een MRI krijgen (maximaal 1 uur). Tevens zal voorafgaand aan behandeling, direct volgend op behandeling en bij 3 maanden follow-up bloed afgenomen worden. Screening is 20 minuten, baseline beoordeling kost een halve dag (4 uur). Er zal ook nog een beoordeling van ongeveer 1 uur plaatsvinden voorafgaand aan behandeling, wekelijks gedurende behandeling en na de behandeling.

Voordelen experimentele groep: Ernst van OCS-symptomen zal vermoedelijk afnemen
Voordelen sham groep: Ernst van OCS-symptomen (en comorbide affectieve) symptomen zal waarschijnlijk afnemen, zelfs in deze groep, mogelijk door het

intensieve ERP programma (4 dagen per week).

Risico*s experimentele groep: rTMS-gerelateerde bijwerkingen, zie *bijwerkingen*.

Risico*s sham groep: risico op suboptimaal behandelresultaat, vanwege het feit dat zij alleen intensieve ERP krijgen.

Bijwerkingen rTMS:

TMS wordt beschouwd als veilig en over het algemeen goed tolereerbaar. Als de internationale veiligheidsrichtlijnen (Rossi et al. 2021) worden gevolgd, is het risico om een epileptisch insult te induceren extreem laag.

Gehoorscherming wordt gerealiseerd door het dragen van oordoppen gedurende stimulatie. Mogelijke negatieve gevolgen van TMS zijn veelvuldig genoemd maar een gevalideerde checklist om bijwerkingen te monitoren en kwantificeren bestaat niet. We hebben recent een pilotstudie gedaan met als doel om de mogelijke bijwerkingen van rTMS behandeling voor OCS systematisch te objectiveren, waarbij we gebruik maken van een in-house vragenlijst (op dit moment gebruikt in een lopend proof-of-concept RCT voor OCS als onderdeel van het VIDJ-project van OA van den Heuvel. Deze vragenlijst is driedelig, waarbij bijwerkingen, gedurende, kort na en een aantal dagen na een rTMS-behandeling worden gemonitord. We zien dat bijwerkingen, of gebeurtenissen die gelijktijdig voorkomen, tijdens behandeling van OCS-patiënten zeldzaam zijn, en vooral bestaan uit hoofdpijn, lokale pijn aan de hoofdhuid en slaperigheid. Frequentie en hevigheid van de bijwerkingen variëren enorm tussen subjecten, en bijwerkingen hebben nog niet geleid tot terugtrekken uit eerdere trials door deelnemers.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

de Boelelaan 1117 ZH 3a70
Amsterdam 1118 HV
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

de Boelelaan 1117 ZH 3a70
Amsterdam 1118 HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- OCD als huidige hoofddiagnose
- Leeftijd 18 of ouder
- Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) score van 16 of hoger.
- Onvoldoende respons op state-of-the art exposure therapie met responspreventie (ERP) en/of drop-out t.g.v. extreme angst/vermijding
- De volgende comorbide stoornissen zijn toegestaan (op voorwaarde dat OCS de huidige hoofddiagnose is): depressie, andere angststoornissen, ADHD, tics/Tourette, eetstoornissen, persoonlijkheidsstoornissen, autisme spectrum stoornis (op voorwaarde dat het niet klinisch beeld domineert).
- Commitment tot actieve deelname aan intensieve exposure therapie (zowel gesuperviseerd tijdens ERP sessies, en ook ongesuperviseerd thuis)
- Ongemediceerd (voor minstens 8 weken) of stabiele dosering psychotrope medicatie (voor minstens 8 weken), betreffende serotonerg-werkend antidepressivum (SSRI, SNRI, clomipramine). Andere toegestane psychotrope medicatie (op voorwaarde dat dosering stabiel is voor minstens 8 weken): methylfenidaat, stemmingsstabilisatoren, antipsychotica, sporadisch gebruik benzodiazepinen
- in staat te participeren aan hoog-frequente behandelsessies (4 dagen/week, voor 5 (of 6, of 7) weken) in 1 van de 5 sites
- in staat te participeren in pre-behandeling MRI sessie (voor neuronavigatie) in 1 van de 3 academische centra
- in staat informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- OCS patiënten met hoarding (verzamelen) belangrijkste symptoomdimensie
- De volgende comorbide stoornissen (huidige diagnose) zijn niet toegestaan: psychotische stoornissen, bipolaire stoornis, autisme spectrum stoornis (indien dit het klinisch beeld domineert), stoornissen in gebruik van middelen
- Actieve suicidale gedachten en intentie daarnaar te handelen
- Chronisch gebruik van benzodiazepinen
- Epilepsie (in voorgeschiedenis)
- Zwangerschap
- Extreme claustrofobie of metaal in het lichaam, i.v.m. MRI scan
- ruimte-innemende lesie op MRI-scan
- Eerdere rTMS behandeling (i.v.m. blindering)

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-05-2022
Aantal proefpersonen:	250
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
Ander register	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05331937
CCMO	NL78930.029.21