

Vagushermostimulaattori hoitoresistentin depression hoidossa

Tärkein tieto

- › Vagushermostimulaattoria käytetään lääkehoitoon reagoimattoman epilepsian hoidossa. Stimulaattori asennetaan leikkauksessa ja sitä säädetään hoitovasteen mukaan tietokoneen avulla.
- › Koska stimulaattorin on epilepsiapotilailla havaittu vaikuttavan mielialaankin, sitä on kokeiltu myös vaikeasteisen depression hoitoon.
- › Laajassa haussa depression vagushermostimulaattori-hoidosta löytyi vain yksi satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, eivätkä sen tulokset ole vakuuttavia.
- › Vagushermostimulaattorihoidosta vaikeassa depressiossa on niin vähän luotettavaa näyttöä, että sitä voi korkeintaan tutkia tieteellisesti. Satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia onkin meneillään ja ensimmäisiä tuloksia voidaan odottaa ensi vuonna.

Vakavaa masennusta sairastaa arviolta 5 % suomalaisesta aikuisväestöstä ja toiminnallista haittaa kokee ainakin 200 000 suomalaista. Kaikista sairauslomapäivistä joka seitsemäs johtuu masennuksesta ja masennusdiagnoosilla myönnettyjen työkyvyttömyyseläkkeiden määrä on 1990-luvulla kaksinkertaistunut (1). Masennuksen diagnostiikkaan ja hoitoon kannattaa panostaa. Kaikkien masennuksen hoitoon tarjoutuvien vaihtoehtojen käyttökelpoisuus pitää arvioida huolellisesti ennen käyttöönottoa.

Yhdysvalloissa ensimmäisen kerran vuonna 1988 asennettu vagushermostimulaattori on ei-lääkkeellinen hoito epilepsiaan. Sittemmin stimulaattoreita on asennettu eri puolilla maailmaa yli 30 000 (2,3). Vagushermostimulaattoria harkitaan sellaisissa lääkehoitoon reagoimattomissa epilepsiatapauksissa, joissa ei voida käyttää kirurgista hoitoa. Epilepsiapotilailla on havaittu vagushermostimulaattorin vaikuttavan

myönteisesti mielialaan, ja siksi sitä on alettu kokeilla myös depression hoidossa (4).

Stimulaattori asennetaan rintakehän yläosaan ihon alle. Siitä lähtevät stimulaatioelektrodit kiinnitetään vasemman vagushermon ympärille. Asennus tehdään yleensä yleisanestesiassa. Stimulaattorin säätöjä muutetaan kontrollikäyntien yhteydessä tietokoneen avulla. Tavallisesti se säädetään antamaan stimulaatiota 30 sekunnin ajan (on-vaihe) ja sitten olemaan antamatta stimulaatiota 5 minuutin ajan (off-vaihe). Epileptisiä kohtauksia estävä vaikutusmekanismi on tuntematon. EEG:ssä se saa aikaan hidastumista ja desynkronisaatiota (2).

Tässä katsauksessa etsittiin julkaistut tutkimukset vagushermostimulaattorin tehosta ja turvallisuudesta vaikean, muulle hoidolle resistentin depression hoidossa. Laajassa haussa löytyi yksi satunnaistettu kontrolloitu hoitotutkimus.

Potilasryhmä

Vagushermostimulaatiohoidon mahdollinen kohderyhmä ovat potilaat, joilla on vaikea-asteinen masennus ilman psykoottisia oireita eikä asianmukaisesti toteutetuilla, yleisesti hyväksytyillä hoitomenetelmillä ole saatu toivottua tulosta. Potilaan tila on siis osoittautunut hoitoresistentiksi.

Vaikea-asteinen masennus

ICD-10-tautiluokituksen (5) mukaan vaikea-asteisessa masennuksessa ilman psykoottisia oireita (F32.2) esiintyvät masennusjakson kolme keskeisintä oiretta: 1) masentunut mieliala, joka on henkilölle poikkeuksellinen, esiintyy suurimman osan päivää, 2) kiinnostuksen tai mielihyvän menettäminen sellaisia asioita kohtaan, joista henkilö on ollut tavallisesti kiinnostunut tai jotka ovat tuottaneet mielihyvää, 3) vähentyneet voimavarat tai poikkeuksellinen väsymys. Lisäksi esiintyy vähintään neljä seuraavista oireista: itseluottamuksen tai

omanarvontunnon väheneminen, perusteettomat tai kohutuuttomat itesyytyökset, toistuvat kuolemaan tai itsemurhaan liittyvät ajatukset ja itsetuhoinen käyttäytyminen, subjektiivinen tai havaittu keskittymisvaikeus, joka voi ilmetä päättämättömytenä tai asioiden jähkailuna, psykomotorinen muutos (kiihtymys tai hidastuneisuus), joka voi olla subjektiivinen tai havaittu, inihäiriöt, ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, johon liittyy painon muutos. Henkilö on kykenemätön tekemään tavanomaista työtään tai hallitsemaan yksityiselämäänsä, häiriö kestää vähintään kahden viikon ajan, mutta diagnoosi voidaan tehdä aiemminkin, mikäli oireet ovat erityisen äkillisiä tai vaikeasteisia.

Nämä ICD-10:n kriteerit ovat jokseenkin yhteneväiset DSM-IV-R:ssä esitetyn vakavan masennusjakson oirekuvauksen kanssa (6). Masennusta diagnosoitaessa on kuitenkin tärkeintä muodostaa oireiden ja toimintakyvyn perusteella kokonaiskäsitys potilaan tilanteesta (7,8).

Hoitoresistentti masennus

Jos kaksi peräkkäistä asianmukaisesti toteutettua lääkehoitokokeilua eri ryhmiin kuuluvilla masennuslääkkeillä ei ole johtanut selvään vasteeseen, pidetään depression lääkereistentinä (9). Lääkehoitoyritys on tehtävä tehokkaaksi osoitetuilla masennuslääkkeillä, vaikuttavilla annoksilla ja hoidon pitää kestää vähintään neljä, yleensä 6–8 viikkoa (10). Hoidon aikana potilaan vointia seurataan säännöllisin tapaamisin. Potilaan kliinisen tilan ja hänen toimintakyvynsä tarkastelun lisäksi hoidon tehoa voidaan arvioida oiremitareilla, esimerkiksi Hamiltonin depressioasteikolla (11). Täydellinen tai lähes täydellinen oireettomuus merkitsee Hamiltonin oirepisteiden vähenemistä lähtötilanteesta alle kahdeksaan. Muitakin arviointiasteikkoja voidaan käyttää, ja riittävän hyvän hoitovaste edellyttää yleensä yli 50 %:n laskua oirepistemäärässä lähtötilanteeseen verrattuna (9,10). Vaikeimmissa ja psykoottisissa masennustiloissa lääkehoidolla on keskeinen merkitys, useimmiten käytetään myös psykoterapeuttisia tai psykososiaalisia hoitomuotoja (9,10). Usealle lääkehoitoyritykselle resistentin depression hoidossa potilaalle yleensä annetaan myös sähköhoitoa (9).

Arviointitutkimuksen menetelmät

Tämän katsauksen tavoitteena oli selvittää, onko olemassa riittävää näyttöä siitä, että vagushermon stimulaatiota voitaisiin pitää realistisena vaihtoehtona vaikeiden, hoitoresistenttien masennustilojen hoidossa. Toistaiseksi menetelmää ei Suomessa käytetä depression hoidossa.

Haku tehtiin alkuvuodesta 2007 ilman kieli- tai aikarajoitusta seuraavista tietokannoista: Medline, DARE, NHS EED, HTA/CRD, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews ja EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials. Hakuprofiilit ja haun tulokset käytiin läpi kirjoittajaryhmässä. Helmikuussa 2007 haettiin meneillään olevia tutkimuksia kahdesta tietokannasta (National Research Register, Clinical trials.gov). Koko kirjoittajaryhmä kävi haun tulokset läpi. Kirjallisuushauissa käytetyt hakusanat ja -profiilit, hakuajankohdat sekä hakujen tuottamat artikkelimäärät on kuvattu Liitetaulukossa, joka on lehden internet-sivuilla

artikkelin pdf-version liitteenä (www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 4/2008).

Ensimmäinen aineiston rajausta tehtiin tutkimusten tiivistelmien perusteella. Kirjoittajat lukivat tiivistelmät toisistaan riippumatta. Koko julkaisu luettiin, jos tiivistelmän perusteella jäi epävarmuuksia. Lopullisen artikkelivalinnan tekivät kaikki kirjoittajat yksimielisesti.

Julkaisujen valinnassa käytettiin seuraavia sisäänottokriteerejä: satunnaistettu ja kontrolloitu alkuperäistutkimus (tai järjestelmällinen katsaus), jossa verrattiin hoitoresistentin masennuksen vagushermostimulaattorihoitoa toiseen interventioon (lume, sham-operaatio).

Hoitoresistentti masennus määriteltiin siten, että hoidossa oli kokeiltu vähintään kahta erityyppistä masennuslääkettä riittävin annoksin riittävän pitkän aikaa. Tulostuloksiin tuli kuulua mielialaoireita arvioiva Hamiltonin depressioasteikko, jossa tuli osoittaa pisteiden väheneminen yli 50 % tai kokonaispistemäärän tuli hoidon jälkeen olla korkeintaan 7 pistettä. Vaihtoehtoisesti voitiin käyttää niin ikään mielialaoireita arvioivaa Montgomery-Åsbergin asteikkoa (MADRAS) (12). Koeasetelman keston tuli olla vähintään neljä viikkoa. Mukaan hyväksyttiin vain tutkimukset, joista oli suljettu pois itsemurhavaarassa olevat henkilöt.

Kirjallisuushaussa löytyi 80 julkaisua, joista vain yksi täytti sisäänottokriteerit. Meneillään olevia tutkimuksia löytyi kaksitoista, ja niistä kolme käsitteli vagushermostimulaattoria nimenomaan hoitoresistentin masennuksen hoidossa.

Vaikuttavuustieto

Ainoassa satunnaistetussa tutkimuksessa runsaat 200 potilasta satunnaistettiin saamaan 10 viikon ajan joko aktiivista vagushermostimulaatiota ($n = 112$) tai ei-aktiivista stimulaatiota ($n = 110$) (13).

Tutkimuspotilailla (ikä 18–80 vuotta) oli vakava, hoitoresistentti masennus tai bipolaarihäiriö, pitkäaikaisen hoidon tarve (vähintään neljä vakavan masennustilan jaksoa tai nykyinen jakso vähintään kaksi vuotta) ja Hamiltonin depressioasteikolla vähintään 20 pistettä. Potilaalla ei saanut olla kliinisesti merkittävää itsemurhavaaraa eikä estettä vagushermostimulaatioleikkaukselle. Poissulkukriteerinä oli muu vakava mielenterveyden häiriö, kuten skitsofrenia.

Hoitointervention aikana sallittiin psykotrooppisten lääkkeiden käyttö muuttumattomalla annoksella. Tutkimuksen päävastemuuttuja oli vähintään 50 % vähenemä Hamiltonin depressioasteikon pisteissä.

Aktiivihoidon saaneista potilaista 15,2 % sai vasteen hoitoon, vertailuryhmästä 10,0 %. Ryhmät eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,25$). Tutkimuksen aikana havaittiin 30 vakavaksi luokiteltua sivuvaikutusta yhteensä 27 eri potilaalla. Tavallisin sivuvaikutus oli muutos äänessä. Tutkimuksessa esiintyi yksi asystole ja yksi bradykardia, molemmat vagushermostimulaattorileikkauksen aikana.

Haittavaikutukset

Tavallisimpia haittavaikutuksia vagushermostimulaattorista tutkimuksissa ovat olleet äänen käheys, yskä, paikallinen

kipu ja hengenahdistus. Nämä haittavaikutukset tulivat esille stimulaation aikana (14,15). Avoimessa pitkäaikaisseurannassa vagushermostimulaattorin haittavaikutukset vähenivät hoidon keston myötä, ja esimerkiksi alkuvaiheessa varsin tavallista äänen käheyttä todettiin enää muutamalla prosentilla epilepsiaa sairastavista potilaista kolmen vuoden hoidon jälkeen (16). Vakavia pitkäaikaishaittoja ei ole todettu.

Pohdinta

Ainoassa satunnaistetussa tutkimuksessa vagushermostimulaattorihoito ei ollut merkitsevästi parempi kuin vertailuhoitona tutkittu ei-aktiivinen vagushermostimulaattorihoito. Yhdysvaltain viranomaisen Food and Drug Administration (FDA) on silti hyväksynyt kyseisen hoitomuodon. Tämän jälkeen on kirjoitettu, että jos kyseessä olisi ollut uusi lääkehoito, se ei olisi missään tapauksessa saanut FDA:n hyväksyntää (17). Suuri osa FDA:n hyväksymistä hoitoon tarkoitettuihin laitteista saakin myyntiluvan, vaikka niiden kliinistä tehoa tai vaikuttavuutta ei ole tutkittu lainkaan satunnaistetuissa tutkimuksissa (18).

Kirjallisuushaussa tuli lupaavankokoinen tulos, 80 julkaisua. On yllättävää, että pääosa näistä on erilaisia katsauksia vaikutusmekanismeista ja lisäksi koostelmia pienistä potilassarjoista. Tämän katsauksen perusteella vagushermon stimulaatio ei ole edes hoitoresistentin vakavan masennuksen hoitovaihtoehto. Samaan loppupäätelmään päädyttiin Yhdysvaltain Medicare- ja Medicaid-sairausvakuutusten päätöksenteossa (19). Tutkimuksia on meneillään ja vaikuttavuustieto saattaa muuttua.

Kirjallisuutta

- Lehto M, Lindström K, Lönnqvist J ym. Mielenterveydenhäiriöt työkyvyttömyyseläkkeen syynä – ajatuksia ehkäisystä, hoidosta ja kuntoutuksesta. Sosiaali- ja terveysministeriön selvityksiä 2005:1. Sosiaali- ja terveysministeriö, Helsinki 2005.
- Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. [Review]. *Epilepsia* 1998;39:677–86.
- Labar D, Dean A. Neurostimulation therapy for epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2002;2:365–72.
- Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Research* 2000;42:203–10.
- Sosiaali- ja terveysalan tutkimus- ja kehittämiskeskus (STAKES), Psykiatrian luokituskäsikirja. Tautiluokitus ICD-10: Psykiatriaan liittyvät diagnoosit. STAKES, Ohjeita ja luokituksia 1997:4. Rauma 1998.
- Suomen Psykiatriyhdistys (American Psychiatric Associationin luvalla). DSM-IV-R, Diagnostiset kriteerit. Finnreklama Oy 1997.
- Hamilton M. Frequency of symptoms in melancholia (depressive illness). *Br J Psychiatry* 1989;154:201–6.
- Rush A J. Problems associated with the diagnosis of depression. *J Clin Psychiatry* 1990;51 suppl 6:15–22.
- Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Käypä hoito -suositus. *Depressio*. Duodecim 2004;120:744–64.
- Isometsä E, Syvälahti E. Lääkeresistentin depression lääkehoidon suuntaviivoja. *Duodecim* 2004;120:821–30.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.
- Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9.
- Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA ym. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005;58:347–54.
- The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995;45:224–30.
- Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC ym. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48–55.
- Morris G, Mueller W, Andriola M ym. Long-term treatment with VNS in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999;53:1731–5.
- Lurie P, Stine N. Responding to three articles regarding vagus nerve stimulation (VNS) for depression. *Biol Psychiatry* 2006;60:1382, author reply 1382–3. Epub 2006 Aug 24.
- Nahas Z, Burns C, Foust MJ, Short B, Herbsman T, George MS. Vagus nerve stimulation (VNS) for depression: what do we know now and what should be done next? *Curr Psychiatry Rep* 2006;8:445–51.
- Centers for Medicare & Medicaid Services:n julkaisema HTA-raportti Proposed Decision Memo for Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Resistant Depression (TRD) (CAG-00313R).

English summary

Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression

Vagus nerve stimulation is used in the treatment of epilepsy that does not respond to medication. In epilepsy patients the stimulation has also affected the mood and therefore it has been experimented in the treatment of severe depression. We found in a wide database search only one randomized controlled study on vagus nerve stimulation for depression and the results were not convincing. The evidence of vagus nerve stimulation for depression is so narrow that the treatment should be used in scientific studies only. First results of some randomized trials are to be expected next year.

HALO Group

Minna Kaila

Docent

FinOHTA, STAKES, Tampere University Hospital

E-mail: minna.kaila@stakes.fi

Maija-Liisa Lehtonen, Minna Kärkkäinen, Jari Tiihonen

HALO-ryhmä:

Minna Kaila

dosentti, ylilääkäri

FinOHTA, STAKES ja TAYS, lastenkliniikka

minna.kaila@stakes.fi

Maija-Liisa Lehtonen

LT, apulaisylilääkäri

TAYS, Pitkäniemen sairaala, aikuispsykiatrian vastuualue

maija-liisa.lehtonen@pshp.fi

Minna Kärkkäinen

LL

FinOHTA, STAKES

minna.karkkainen@stakes.fi

Jari Tiihonen

professori, ylilääkäri

Kuopion yliopisto, oikeuspsykiatrian yksikkö,

Niuvanniemen sairaala

jari.tiihonen@niuva.fi

Liiteaineisto

www.laakarilehti.fi

> Sisällysluettelo > 4/2008

Liitetaulukko I.

Hakustrategia.

| Tietokanta | Hakuaika | Hakuprofiili | Hakutuloksia |
|--|-----------|--|--------------|
| Ovid MEDLINE | 23.1.2007 | <ol style="list-style-type: none"> 1 (systemat\$ adj review\$).ti.ab. (10235) 2 exp Meta-Analysis/ (5174) 3 meta-analys\$.ti.ab. (13278) 4 meta-analysis.pt. (11995) 5 1 or 2 or 3 or 4 (28161) 6 exp Controlled Clinical Trials/ (40772) 7 clinical trial.pt. (230151) 8 (random\$ or rct?).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (297816) 9 ((control\$ adj5 trial\$) or (control\$ adj3 stud\$)).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (306878) 10 6 or 7 or 8 or 9 (502885) 11 exp consensus development conferences/ or exp consensus/ or exp consensus development conferences, nih/ (2222) 12 (consensus development conference or NIH consensus development conference).pt. (3617) 13 consensus.ti.ab. (35873) 14 11 or 12 or 13 (38320) 15 exp Evidence-Based Medicine/ (22696) 16 evidence-based.ti.ab. (16932) 17 15 or 16 (30597) 18 exp Double-Blind Method/ (44550) 19 blind\$.ti.ab. (67437) 20 18 or 19 (80103) 21 Research design/ (24336) 22 technology assessment, biomedical/ (3211) 23 (technology adj2 assessment).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (3683) 24 5 or 10 or 14 or 17 or 20 or 21 or 22 or 23 (610254) 25 exp Depression/ (19209) 26 exp Mood Disorders/ (35428) 27 (depressi\$ or bipolar).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (93397) 28 25 or 26 or 27 (95912) 29 exp Vagus Nerve/ (5448) 30 (vagus or vagal).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (7813) 31 29 or 30 (8928) 32 exp Electric Stimulation/ (27054) 33 exp Electric Stimulation Therapy/ (11135) 34 (electrostimulat\$ or stimulat\$ or implant\$ or cyberonics).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (423749) 35 32 or 33 or 34 (428651) 36 28 and 31 and 35 (231) 37 limit 36 to yr="1999 - 2007" (189) 38 24 and 37 (46) 39 limit 38 to humans (42) 40 from 39 keep 1-42 (42) | 42 |
| (DARE, NHS EED, HTA)/CRD | 8.2.2007 | vagus(s)nerve or vagal(s)nerve or cyberonics or electrostimulation /All fields AND depressi or bipolar or mood(s)disorder/All fields - 5 Hits (1-5) | 23 |
| EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials | 23.1.2007 | <ol style="list-style-type: none"> 1 exp Depression/ (2476) 2 exp mood disorders/ or depressive disorder/ (4183) 3 (depressi\$ or bipolar).ti.ab. (16535) 4 1 or 2 or 3 (18127) 5 exp Vagus Nerve/ (206) 6 (vagus or vagal).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword] (651) 7 5 or 6 (670) 8 exp Electric Stimulation/ (986) 9 Electric Stimulation Therapy/ (641) 10 (stimulation or electrostimulation or cyberonics).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword] (12293) 11 8 or 9 or 10 (12376) 12 4 and 7 and 11 (13) 13 from 12 keep 1-13 (13) | 13 |
| EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews | 23.1.2007 | <ol style="list-style-type: none"> 1 00075320-001100000-00000.kc. (143) 2 (vagus or vagal or VNS or electrostimulat\$ or (electric adj2 stimulat\$) or cyberonics or (electrod\$ adj2 implant\$)).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] (117) 3 1 and 2 (2) 4 from 3 keep 1-2 (2) | 2 |
| Clinical trials.gov | 28.2.2007 | Vagus nerve stimulation and depression [ALL-FIELDS] | 4 |
| National research register | 28.2.2007 | ((vagus next nerve next stimulation) and depression) | 8 |