

MAJOR DEPRESSZÍV ZAVARBAN SZENVEDŐ BETEGEK RTMS KEZELÉSÉNEK EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI ELEMZÉSE

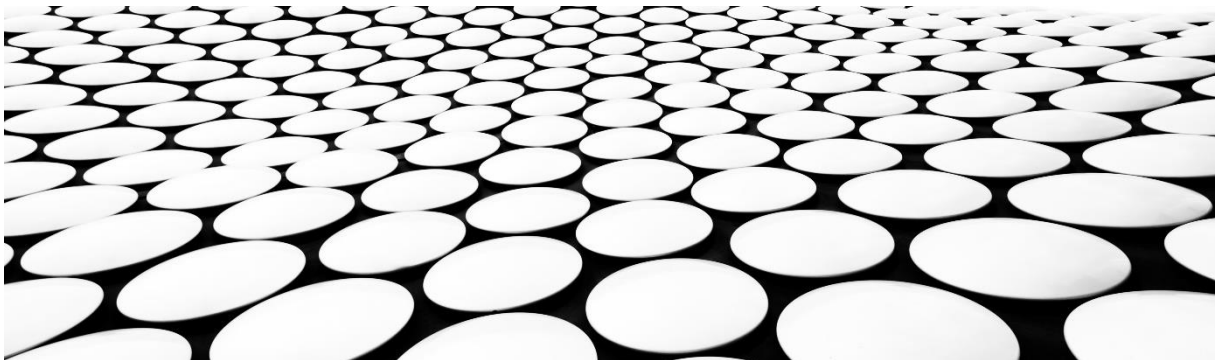
Egészségügyi Technológiaértékelési és Farmakoökonómiai Kutatóközpont

Gyógyszertudományi Kar

Pécsi Tudományegyetem

Készítette: Dr. Zemplényi Antal, Józwiak-Hagymásy Judit, Kovács Sándor, Erdősi Dalma, Dr. Vörös Viktor

2021. október 25.



TARTALOM

ÖSSZEFOGLALÁS	4
I. EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI ELEMZÉS.....	7
1. A vizsgált egészségügyi technológia és a vizsgált indikáció bemutatása.....	7
1.1. Az rTMS terápia bemutatása.....	7
1.2. Két megelőző antidepresszív kezelésre nem megfelelően reagáló major depresszív zavar bemutatása	12
2. Az rTMS kezelés terápiás területének bemutatása	16
2.1. Major depresszív zavar jellemzői	16
2.2. Epidemiológiai jellemzők.....	17
2.3. Depresszió kezelése	19
2.4. Egészségügyi szükséglet.....	24
2.5. A major depresszió finanszírozási környezetének ismertetése	26
3. Komparátor egészségügyi technológiák bemutatása.....	28
4. Költség-hatékonysági evidenciák bemutatása	29
4.1. Költség-hatékonysági modellek bemutatása.....	29
4.2. Nemzetközi egészségügyi technológia-értékelő irodák értékeléseinek bemutatása	31
5. Egészség-gazdaságtani elemzés jellemzői.....	34
5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa	34
5.2. Egészség-gazdaságtani modell jellemzői	34
6. Egészségnyereség	43
6.1. Modellben alkalmazott valószínűségek.....	43
6.1.1. Terápiaválasztás valószínűsége.....	43
6.1.2. Komparátor terápiák esetén alkalmazott valószínűségek	45
6.1.3. rTMS kezelés esetén alkalmazott valószínűségek	47
6.1.4. Halálozás valószínűsége	53
6.2. Modellben alkalmazott hasznosságértékek bemutatása.....	55
7. Költségek.....	58
7.1. rTMS kezelés költsége	58
7.2. Kórházi kezelés költsége.....	59
7.3. Gyógyszeres kezelés költsége.....	61
7.4. Halálozás költsége	61
8. Egészség-gazdaságtani modell eredményének bemutatása.....	62
8.1. Inkrementális költség-hatékonysági mutató (ICER)	62

8.2. Szcenárióelemzés.....	63
9. Érzékenységvizsgálat	65
II. KÖLTSÉGVETÉSI HATÁS ELEMZÉS	67
10. Betegpopuláció	67
11. Hatás az egészségügyi kiadásra	70
11.1. rTMS terápia költsége.....	70
11.2. Bruttó költségvetési hatás.....	71
11.3. Nettó költségvetési hatás	72
11.4. Szcenárióelemzés.....	72
III. EGYÉB SZEMPONTOK.....	76
12. Egyéb szempontok.....	76
13. Transzparencia	77
Irodalomjegyzék	79
MELLÉKLET	86

RÖVIDÍTÉSEK

RÖVIDÍTÉS	TELJES NÉV
TMS	transzkraniális mágneses stimuláció
rTMS	repetitív transzkraniális mágneses stimuláció
MDZ	major depresszív zavar
APA	American Psychiatric Association
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CTMS	Clinical TMS Society
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
FDA	Food and Drug Administration
DLPFC	dorzolaterális prefrontális kéreg
MT	motoros küszöb
TBS	théta frekvenciájú ingerlés
TRD	terápia-rezisztens depresszió
MDE	major depresszív epizód
ECT	elektrokonvulzív terápia
CBT	kognitív viselkedésterápia
IPT	interperszonális terápia
MCBT	tudatos jelenlét (mindfulness) alapuló kognitív terápia
VNS	vágusz-stimuláció
DBS	mély agyi stimuláció
DCS	direkt kortikális stimuláció
AD	antidepresszívum
AP	antipszichotikum

ÖSSZEFOGLALÁS

Az unipoláris major depresszív zavar mind világviszonylatban, mind pedig Magyarországon jelentős népegészségügyi betegség. Hazánkban, a nemzetközi adatokhoz hasonlóan, magas a depresszió előfordulása, 7,1% az éves, míg 15,1% az élettartam prevalencia. Magyarországon a 15 évnél idősebb lakosság körében 600.000 depressziós beteg van évente, melynek kevesebb, mint a fele, kb. 250.000 beteg áll kezelés alatt. Az unipoláris depresszió a betegek jelentős részében ismétlődik, azaz a betegek életük során több akut depressziós epizódot élnek meg, ráadásul az ismétlődésekkel együtt az akut fázis egyre hosszabb, a tünetek pedig egyre súlyosabbak.

A depresszió nemcsak a beteg számára, hanem a családtagjai, sőt a társadalom számára is nagy terhet jelentő betegség. A kezeletlen depressziós betegek körében magas az öngyilkosság aránya, súlyos tünetek esetén a munkából való kiesés is hosszú ideig eltarthat. Az unipoláris major depresszió 1990-ben a negyedik, míg 2004-ben már a harmadik, 2020-ban a második és 2030-ra várhatóan az első leggyakoribb oka lesz a teljes egészségben megélhető életévek elvesztésének (DALY). A depresszió korai felismerése és kezelése társadalmi szinten kiemelt feladat.

A depresszió kezelésének két nagy csoportja van: a pszichológiai jellegű pszichoterápiák és a biológiai jellegű farmakoterápiák és neuromodulációs terápiák. A depressziós betegek kezelése általában a támogató terápia mellett antidepresszív medikációval indul, azonban a betegek jelentős része nem kerül remisszióba, vagy nem tolerálja a kiválasztott gyógyszert, ezért másik antidepresszívumra való váltásra, vagy másik gyógyszerrel történő kiegészítésre szorul. A két megelőző antidepresszív kezelésre nem megfelelően reagáló, azaz terápia-rezisztens depressziós betegek aránya 8,3% Magyarországon. Számukra a gyógyszeres terápia változtatásán túl hozzáférhető az elektrokonvulzív kezelés (ECT) is, melyet azonban "invazivitása" és mellékhatás-profilja miatt nem alkalmaznak széles körben hazánkban.

A repetitív transzkraniális mágneses stimulációs (rTMS) terápia egy olyan neuromodulációs technika, mely mára bizonyítottan hatékony módszerré vált bizonyos mentális zavarok, elsősorban a major depresszív zavar (MDZ) kezelésében. Az rTMS kezelés a korábban alkalmazott antidepresszívumokra nem megfelelően reagáló betegek számára újabb kezelési lehetőséget, míg a terápia-rezisztens betegek számára hiánypótló kezelést jelent a jelenlegi terápiás gyakorlatot figyelembevéve. A depresszió kezelésére vonatkozó nemzetközi és hazai pszichiátriai irányelvek első- és másodvonalas kezelésként monoterápiaként, valamint antidepresszív terápiával együtt alkalmazva is javasolják az rTMS terápia alkalmazását major depresszív zavarban szenvedő betegek kezelésére.

Az egészség-gazdaságtani elemzés célja, hogy megvizsgálja a két megelőző antidepresszív terápiára nem megfelelően reagáló major depresszív zavarban szenvedő betegek körében alkalmazott rTMS kezelés standard kezeléshez viszonyított költség-hatékonyságát. A költség-hasznossági modellben komparatórként szereplő standard kezelés, a hazai pszichiátriai klinikai gyakorlatnak megfelelően, a farmakoterápia és az ECT kezelés kombinációja. Az egészség-gazdaságtani elemzés a hazai egészségügyi ellátórendszer nézőpontjából készült és 1 éves időtávon hasonlítja össze a major depresszió kezelésére alkalmazott rTMS terápia, illetve standard kezelés során felmerülő egészségnyereségeket és költségeket. Az egészség-gazdaságtani elemzéshez Markov szimulációs modellt fejlesztettünk a TreeAge Pro 2020 szoftver segítségével. Annak érdekében, hogy a költség-hatékonysági modell minél jobban tükrözze a hazai klinikai gyakorlatot a Pécsi Tudományegyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, valamint a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és

Pszichoterápiás Klinika munkatársai validálták a modell struktúráját, a terápiás utakat, a kezelésbe vont betegpopulációt és az alkalmazott terápiák körét.

A költség-hasznossági modellünkben két kezelési ág került összehasonlításra, a harmadik vonalban alkalmazott standard terápia, ami antidepresszívum-antidepresszívum kombináció, antidepresszívum-antipszichotikum kombináció, továbbá adjuváns ECT kezelés lehet, valamint a vizsgált technológia, ami az antidepresszívum terápia mellé alkalmazott rTMS kezelés. Sikeres rTMS terápiát követően, azaz amikor a beteg részleges, vagy teljes remisszióba kerül, fenntartó rTMS kezelés alkalmazható a remisszió fenntartása és a relapszus elkerülése érdekében. Az egészség-gazdaságtani modellünkben a STAR*D vizsgálat alapján határoztuk meg az egészségi állapotokat, melyek az alábbiak: akut depresszió esetén alkalmazott 3. vonalbeli terápia, akut depresszió esetén alkalmazott 4. vonalbeli terápia, remisszió, részleges remisszió, valamint halál állapota. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az átmeneti valószínűségek publikációkból és egy saját készítésű meta-analízisből származnak, míg a terápiaválasztás valószínűségei egy hazai kérdőíves felmérésből erednek. Költség-hatékonysági modellünkben az egészségnyereség mérésére életminőséggel korrigált életéveket (QALY) alkalmaztunk, mely kiszámításához szükséges hasznosság értékek szintén szakirodalmi forrásból származnak. Az egészség-gazdaságtani modellben alkalmazott költségparaméterek a Pécsi Tudományegyetem medikai rendszeréből és számviteli rendszeréből, a NEAK publikus nyilvántartásaiból (pl. HBCs kódok, OENO kódok, PUPHA törzs, stb.), valamint a szintén publikus PULVITA adatbázisból származnak. A költségek közül kiemelendő, hogy mivel az rTMS kezelés nem finanszírozott hazánkban, ezért a modellben a kezelés kórházi önköltsége alapján határoztuk meg az egészségügyi rendszer szempontjából releváns kiadást.

A Markov szimulációs modell 100.000 futtatását követően kaptuk meg a két megelőző antidepresszív terápiára nem megfelelően reagáló major depresszív zavarban szenvedő betegek körében alkalmazott rTMS kezelést a standard kezeléshez hasonlító költség-hatékonysági modell eredményét. Egy beteg egy éves rTMS kezelésének költsége 989.925 Ft-ba, míg egy beteg egy éves standard kezelésének költsége 702.299 Ft-ba kerül. Az rTMS kezeléssel elérhető egészségnyereség 0,658 QALY, míg standard kezelés esetén 0,605 QALY. Az rTMS kezelés standard kezeléshez viszonyított költség-hatékonysági rátája 5.373.460 Ft/QALY, ami alatta van a hazai költség-hatékonysági küszöbértéknek, ezért az rTMS terápia költség-hatékony eljárás a standard terápiához hasonlítva.

A két megelőző kezelésre nem megfelelően reagáló major depressziós betegek rTMS terápiájának költségvetésre gyakorolt hatását 3 éves időtávon, finanszírozói nézőpontból vizsgáltuk. Az rTMS kezelésbe vonható betegek számának elvi maximuma Magyarországon Döme és munkatársai által 2021-ben publikált cikke alapján 1.425 fő, melynek a modellben alkalmazott feltételezés alapján 50%-a részesül rTMS terápiában. A depresszió akut fázisában alkalmazott rTMS terápia naponta 1 órás, a hét 5 napján, 4-6 héten keresztül történő kezelést jelent. A költségvetési hatás modellben azzal a feltételezéssel éltünk, hogy minden beteg átlagosan 5 hét akut terápiában részesül, ami 25 kezelést jelent betegenként. Sikeres akut rTMS kezelést követően pedig a betegek 45%-a részesül fenntartó terápiában, ami havonta 2 kezelést jelent a betegek számára átlagosan 6 hónapon keresztül. További feltételezésként szerepel a modellben, hogy a befogadást követő első évben 6 db, a második évben 12 db, míg a harmadik évben 18 db rTMS készülék kezdi meg a működését. Mindezek alapján mind az akut, mind pedig a fenntartó rTMS kezelés költségét is figyelembe véve a befogadást követő években az rTMS kezelés bruttó költségvetési hatása 66,7 millió Ft az első évben, 138,9 millió Ft a második évben és 213,9 millió Ft a harmadik évben. Az rTMS kezelés előnye, hogy a kezelésben részesülő major depresszív betegek tovább maradnak remisszióban, ezáltal kevesebb kórházi kezelésre lesz szükségük.

A két kezelési ág kórházi költségkülönbözétét figyelembe véve, az rTMS kezelés nettó költségvetési hatásának nagysága a befogadást követő első évben 35,4 millió Ft, a második évben 76,4 millió Ft, míg a harmadik évben 120,2 millió Ft.

Mind a költség-hatékonysági elemzésben, mind pedig a költségvetési hatás elemzésben szenárióelemzés keretében vizsgáltuk meg egyes paraméterek megváltoztatásának hatását a költség-hatékonysági konklúzióra, illetve a költségvetési hatásra. Valamennyi szenárió esetében a költség-hatékonysági küszöbérték alatt maradt az ICER, valamint nem nőtt meg jelentős mértékben a költségvetési kiadás nagysága.

I. EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI ELEMZÉS

1. A vizsgált egészségügyi technológia és a vizsgált indikáció bemutatása

A major depresszív zavar kezelésére alkalmazott rTMS terápia orvosszakmai jellemzőinek bemutatása során alapvetően 3 hazai összefoglaló szakirodalmat használtunk fel, melyeket részben munkacsoportunk tagjai (Pilisi és mtsai, 2020), részben vezető hazai szakemberek (Döme és mtsai, 2020; Rihmer és mtsai, 2014) publikáltak az elmúlt időszakban. Emellett az Egészségügyi Szakmai Kollégium, Pszichiátria Tagozata által a major depresszív zavar diagnosztikájáról és kezeléséről 2021-ben az Egészségügyi Közlönyben publikált klinikai egészségügyi szakmai irányelvet használtuk fel az elemzés orvosszakmai fejezeteinek kifejtéséhez. A fentiekben jelzett felhasznált, részben módosított szövegrészeket dőlt betűvel szedtük, az elemzés egyéb részeit normál, álló betűkkel írtuk.

1.1. Az rTMS terápia bemutatása

Bevezetés

A Pécsi Tudományegyetem kutatócsoportja által publikált „A repetitív transcranialis mágneses stimuláció szerepe a mentális zavarok, elsősorban a terápia-rezisztens major depresszív zavar kezelésében” című 2020-ban megjelent cikke (Pilisi és mtsai, 2020) alapján mutatjuk be a transzkranialis mágneses stimuláció (TMS) működési elvét, hatásmechanizmusát, a kezelés kivitelezését, a neuronavigációt, az indikációját, a kontraindikációit és mellékhatásait, valamint a kiegészítő terápiás lehetőségeket.

A repetitív transzkranialis mágneses stimulációs (rTMS) eljárás egy olyan neuromodulációs technika, mely mára bizonyítottan hatékony módszerré vált bizonyos mentális zavarok, elsősorban a major depresszív zavar (MDZ) kezelésében.

Mióta ismertté vált, hogy külső mágneses forrással neuronok depolarizálhatók, mind a neurológia, mind a pszichiátria az eljárás lehetséges klinikai használatát kutatja. Napjainkig a módszer a pszichiátria területén belül a major depresszív zavar és a kényszeres zavar kezelésében engedélyezett az amerikai Food and Drug Administration (FDA) által (O'Reardon és mtsai, 2007; FDA, 2011; FDA, 2018; Döme és mtsai, 2020). Az FDA az rTMS kezelést, mint neuromodulációs terápiát azon major depresszív zavarban szenvedő felnőtt betegek kezelésére hagyta jóvá, akik legalább egy megfelelő ideig és megfelelő dózisban alkalmazott antidepresszív kezelésre nem reagáltak megfelelően. Azóta számos szakmai irányelv és klinikai útmutató (például az APA, CANMAT, NICE, WFSBP) igazolta és javasolja az rTMS kezelést különböző depressziós állapotokban (NICE, 2009; APA, 2010; Lefaucher és mtsai, 2014; Milev és mtsai, 2016; Perera és mtsai, 2016) (2. táblázat). Fentiekben túlmenően egyéb mentális zavarok (például szkizofrénia, bipoláris zavar) és neurológiai betegségek kezelésében is kutatják lehetséges alkalmazását. Az rTMS eljárás kevés kontraindikációval bír és a megfelelő körültekintéssel választott indikáció és betegpopuláció esetén mellékhatások is alacsony számban jelentkeznek. A jövőben a neuromodulációs kezelések, azon belül is az rTMS kezelés térhódítása várható a pszichiátria és a neurológia területén. Ugyanakkor, a hazai gyakorlatban az eljárás még nem terjedt el, tekintettel részben a hazai finanszírozási befogadás hiányára is. Reményeink szerint ez a gyakorlat hamarosan

megváltozik, és hazánkban is széles körben alkalmazhatóvá válik ez az evidenciákon alapuló kezelési eljárás.

Működési elv

Az első klinikai szempontból használható TMS készülék 1985-ben készült. Az rTMS működési elve Faraday indukciós törvényén alapszik: az elektromos áram maga körül mágneses mezőt generál és fordítva; mágneses mezővel elektromos áram gerjeszthető egy vezetőkörben. Jelen esetben a vezetőkört az emberi agy jelenti. A TMS készülék mágneses ingerlésért felelős tekercsében szabályozott elektromos árammal időben változó mágneses mező generálható, melynek hatására a kortexben elektromos áram indul meg, mely depolarizációhoz vezet (Barker és mtsai, 1985). Motoros kiváltott válasz vizsgálatok során egyértelművé vált, hogy az alkalmazott mágneses ingerlés a neuronok excitabilitását képes akár percekig is megváltoztatni (Uozomi és mtsai, 1991). Az alkalmazott tekercs formájától függően változik a mágneses mező alakja, így eltérő alakú tekercsek eltérő nagyságú területet fognak depolarizálni. A legerjedtebben használt tekercs a nyolcas alakú tekercs, mely a legpontosabb célzást teszi lehetővé, de létezik ezen kívül a nagyobb területet ingerlő H-tekercs is, illetve a mára elavulttá vált gyűrű tekercs (Davey és mtsai, 2000). Az alkalmazott mágneses fluxussűrűség (melyet Teslában mérünk) a szöveti penetráció mértékét határozza meg. Egy átlagos nyolcas tekercs 1,5-2,5 Tesla mellett 2-3 cm mélyen fejti ki aktiváló hatását a legerősebben (Deng és mtsai, 2013). A nagyobb mélységbe (akár 6 cm mélyre) hatoló H-tekercs képes mélyebb neuron-hálózatokat is ingerelni, ám célzásban pontatlanabb (Bersani és mtsai, 2013). Fontos kiemelni, hogy a terápiában használt, egymás után sok impulzus leadására képes tekercsek (rTMS) esetében az elektromos ellenállásból fakadóan jelentős hőmérséklet-emelkedéssel kell számolni, így ezen készülékek beépített hűtőrendszerrel bírnak, mely levegőt, vagy hűtőfolyadékot keringtet a tekercsben.

A TMS készülékek fejlesztésével lehetőség nyílt ismételt impulzusok leadására, akár 50 Hz-es tartományban is (50 ingerlés másodpercenként). Ha az alkalmazott frekvencia-tartomány alacsony (1 Hz, vagy az alatt), úgy a kortexben a kiváltott motoros válaszok amplitúdója mérséklődik, tehát az excitabilitást csökkenti, inhibitor hatással bír (Chen és mtsai, 1997). Ennek ellenkezője is igaz, a magas frekvenciatartományú (5 Hz, vagy afölött) mágneses ingerlés potenciózza a kiváltott motoros válaszokat, a kérgi ingerlékenységet növeli (Pascal-Leone és mtsai, 1994).

Hatásmechanizmus

A fenti eredmények ismeretében kutatások indultak azon célból, hogy a TMS készülékeket átültethessék a klinikai használatba. Ahogy a depresszió kialakulása mögött meghúzódó neuroanatómiai eltérések ismeretanyaga egyre részletesebb lett, úgy merült fel a mágneses stimuláció, mint lehetséges kezelési mód. A depresszió nem egyetlen körülírt neuroanatómiai struktúra léziójának feleltethető meg, hanem egy komplex neuronhálózat patológias működése vezet a tünettan kialakulásához. A képpalkotó, az elektrofiziológiai és neurobiológiai kutatások során egyfajta központi idegrendszeri „depressziós-hálózat” körvonalazódott (Greicius és mtsai, 2007). A depresszió patofiziológiájának funkcionális képpalkotó eljárásokkal történő kutatása többek között a bal dorzolaterális prefrontális kéreg (DLPFC) csökkent metabolikus aktivitását és véráramlását mutatta ki, ami a depressziós tünettan sikeres kezelését követően normalizálódott (Mayberg, 2003). Depresszió

fennállása esetén a jobb oldali prefrontális régió növekedett aktivitása szintén szerepet játszhat a központi idegrendszerben megfigyelhető funkcionális eltérések között (Drevets és mtsai, 2008). A bal DLPFC magas frekvenciájú ingerlése mellett ezen területek aktivitása normalizálódott (Schutter, 2009), és hasonló hatást figyeltek meg a jobb DLPFC inhibitoros (alacsony frekvenciájú) ingerlése mellett is (Schutter, 2010). A depresszió tüneteikért felelős központi idegrendszeri hálózat feltérképezése további lehetséges terápiás célpontokkal szolgálhat. Jelenlegi ismereteink szerint a hangulati állapot szabályozásában kitüntetett szerepe van az orbito-frontális, a mediális prefrontális és az anterior cinguláris kortexnek is (Murrugh és mtsai, 2011). Különösen az anterior cingularis kéreg területén található és a subgenuális cingulum régiók hozhatók összefüggésbe az érzelmi hangoltsággal, melyet képpalkotó vizsgálatokkal is igazoltak (Mayberg és mtsai, 1999).

Állatkísérletek tanulsága szerint az rTMS kezelés, amennyiben a prefrontális kérgen végzik, növeli mind a szerotonin, mind a dopamin koncentrációját a prefrontális területeken, a hippocampusban és a striatumban (Gur és mtsai, 2000). A TMS kezelés normalizálhatja a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely működését, valamint csökkentheti a kortikotropin-fel szabadító hormon (CRH) és adrenokortikotrop hormon (ACTH) termelődését, így hatásában hasonlít a farmakológiai antidepresszív terápiára (Keck és mtsai, 2001). Az rTMS terápia depresszió kezelésében játszott szerepében lehetséges hatásmechanizmusként jelenik meg a kezelés kimutatott neuroprotektív hatása, melyet az oxidatív stressz csökkentésén keresztül fejthet ki (Post és mtsai, 1999).

A kezelés kivitelezése

Az rTMS kezelések alkalmazásánál négy fontos paramétert kell számba venni: a stimulálás helyét, intenzitását, frekvenciáját és a leadott ingerlések összesített mennyiségét. Minden kezelés a motoros küszöb (MT) meghatározásával kezdődik, mely a motoros kortex aktiválásához szükséges mágneses térerősséget jelenti. A motoros küszöbértéket az adott kérgi terület anatómiai viszonyain kívül számos élettani faktor befolyásolja (alvás mennyisége, kor, napszak, gyógyszerek), így egyéni variációt mutat (Sommer és mtsai, 2002). A kezelés során későbbiekben használt ingererősség mértékét a motoros kérgen keresztül kiváltott, végtagi myoelektromos elektródával regisztrálható, izomösszehúzódot kiváltó legkisebb ingerlési intenzitáshoz viszonyítjuk (Friedmann, 2003). A klinikai gyakorlatban legelterjedtebb célpont a bal DLPFC, bár ezen terület jobb hemiszfériumi megfelelője is ígéretes területnek tűnik a major depressziós páciensek kezelésében. A klinikai gyakorlatban elterjedt célzási módszer a Talairach atlasz adataira épül, ami a bal DLPFC-t öt centiméterrel pozicionálja a motoros kéregtől ventrálisan (Talairach és mtsai, 1988). Az ingerlés erősségének (avagy intenzitásának) elég erősnek kell lennie ahhoz, hogy a célzott régió neuronjait depolarizálja. A kezelések kezdetén meghatározott motoros határérték 120%-a elegendő a kívánt depolarizáló hatás eléréséhez. Az ingerlések frekvenciája (amit Hz-ben adunk meg, másodpercenkénti ingerlésekre utalva) a depolarizáció eredő hatását fogja megszabni: alacsony frekvencia mellett (1 Hz, vagy kevesebb) inhibitoros választ várhatunk, magas frekvenciánál (1 Hz fölött) a stimulált régió ingerlékenysége fokozódik. A nemzetközi ajánlások a major depresszió kezelésében a 10-20 Hz-es frekvenciát adják meg, mint standard beállítás (Lefaucher és mtsai, 2014). A kezelések időtartama határozza meg a leadott impulzusok mennyiségét. Átlagosan egy kezelés során 75 sorozatban 4-4 másodperc alatt 3000 impulzus éri összesen az agyat, a terápiás alkalmazat pedig heti ötször ismétlik, 4-6 héten keresztül (O'Reardon és mtsai, 2007). Bár a szakirodalomban található kutatások az ingerlés erősségében, az

ismétlésszámban és a terápiás ülések számában nagy szórást mutatnak, meta-analízisek szerint a kezelésre javulást mutató betegek száma jelentősen növekszik, amennyiben az ülések száma több, mint 10, az intenzitás nagyobb, mint a motoros küszöbérték 100%-a, és az egy alkalommal alkalmazott ingerlések száma több, mint 1000 (Berlim és mtsai, 2013).

Neuronavigáció

Tekintettel arra, hogy jelentős anatómiai variancia állhat fenn személyek között, ezért a Talairach atlasz által nyújtott becslés nem mindig a megcélozni kívánt területre mutat pontosan (Herwig és mtsai, 2001), így felmerül, hogy pontosabb célzás esetén kedvezőbb remissziós rátával járhat a kezelés. Ennek tudatában logikus lépés volt a TMS készülékek fejlesztésében, mikor az ingerlést végző rendszert összekapcsolták egy számítógéppel, amelyen a vizsgálati alanyról készült mágneses rezonancia (MR) felvételen valós időben lehet követni az ingerlés pontos helyzetét, térbeli helymeghatározó eszközök segítségével, melyeket az rTMS készülék tekercsén és a páciensen helyeztek el. Ezen rendszereket neuronavigációs készülékeknek hívjuk. Segítségükkel a kezelő pár milliméteres pontossággal célozhat, számításba véve a kortex és az ingerlő tekercs közötti anatómiai struktúrák mágneses teret gyengítő hatását (Schönfeldt-Lecuona és mtsai, 2010).

Bár a hagyományos és a neuronavigációval végzett rTMS kezelés hatékonyságát összehasonlító vizsgálatok száma eddig csekély, egy kutatás során MDZ miatt kezelt páciensek neuronavigációs rendszerrel pontosan a bal DLPFC régió területén részesültek kezelésben, míg a másik betegcsoportot ezen területen kívül ingerelték. Utóbbi betegcsoport nem mutatott a MADRS skálán észlelhető javulást, ellentétben azokkal, akiknél pontos lokalizációban történt a kezelés (Paillère és mtsai, 2009).

Indikáció

Az rTMS kezelés jelenleg két, az FDA által jóváhagyott indikációja a major depresszív zavar (MDZ) és a kényszerbetegség (OCD) (O'Reardon és mtsai, 2007; FDA, 2011; FDA, 2018).

A rTMS-kezeléseket a klinikai pszichiátria a major depresszív zavar kezelésében hasznosítja a legelterjedtebben. Itt érdemes kiemelni azonban, hogy 2018-ban az FDA kényszeres zavar kezelésében is engedélyezte az rTMS terápiát, illetve a jövőben még tovább bővíthet az indikációs terület, hiszen a fentiek (major depresszív zavar, kényszeres zavar) mellett fájdalom esetén (A evidencia szint – bizonyítottan hatékony), valamint stroke kezelésében (B evidencia szint – valószínűleg hatékony) is hatékonynak találták. Fülzúgás és akusztikus hallucinációk esetén C evidencia szinttel rendelkezik (lehetséges hatékonyság). Egyes vizsgálatok hasznos eszköznek találták továbbá a MDZ mellett a hangulatzavarok egyéb formáiban is, mint például a Parkinson-kórhoz társuló depresszió (Pal és mtsai, 2010), a serdülőkori hangulati zavarok (Wall és mtsai, 2011), a perinatális depresszió (Kim és mtsai, 2011), vagy a bipoláris zavar (Harel és mtsai, 2011) esetén, valamint szkizofrénia (Barr és mtsai, 2012), szorongásos zavarok (pánikzavar, PTSD) és egyéb pszichiátriai kórképek és tünetek (hallucinációk, negatív tünettán, kognitív zavarok) kezelésében is.

Kontraindikáció, mellékhatások

Az rTMS kezelés kontraindikációját jelenti az ingerlés helyszínéhez viszonyított 30 cm-es közelségben (vagy fej-nyaki régióban) elhelyezkedő ferromágneses implantátum (például cochleáris implantátum, fogászati beültetés, gyógyszerpumpa, elektromos ingerlő eszköz), mivel ezen eszközöket a készülék által generált mágneses mező nem csak roncsolhatja, de fel is melegítheti, ez által a környező szöveteket is rongálhatja (Rossi és mtsai, 2009; Hsieh és mtsai, 2012). A fentiekből következően mélyagyi stimulátor (DBS) készülék beültetése abszolút kontraindikációt jelent, mivel a készülékben nem-kívánatos áramot generál (Deng és mtsai, 2010). A fej-nyaki régiónál távolabbi ferromágneses implantátumok nem jelentenek kontraindikációt a mágneses tér korlátozott kiterjedéséből fakadóan (Deng és mtsai, 2013).

Az rTMS kezelés mellékhatásai közül a leggyakoribb a mágneses stimulálás helyének megfelelő, általában enyhe fejbőri diszkomfort, mely azonban ritkább esetekben tenziós fejfájásnak megfelelő tünetekkel is jelentkezhet. Gyakori diszkomfortot okoz a kezelés idegket depolarizáló hatása is, mely például a nervus trigeminus ingerlésén keresztül kellemetlen izomrángásokhoz és fájdalomhoz vezethet (Janicak és mtsai, 2008). A mellékhatások jellegéből fakad, hogy az ingerlő tekercs helyzetének és dőlésszögének változtatásával egy részük kikerülhető. Ritka, de súlyos mellékhatásként jelenik meg az rTMS kezelés során a görcsküszöb csökkenése következtében kialakuló konvulzió (Dobek és mtsai, 2015). A kezeléssel kapcsolatosan kialakuló rohamok előfordulásának valószínűsége a klinikus elővigyázatosságával minimalizálható, így a görcsküszöböt csökkentő gyógyszerek kezelés előtti elhagyása javasolt. Görcskésztség fokozása szempontjából magas rizikójú gyógyszernek minősülnek egyes antidepresszívumok (például amitriptylin, bupropion, imipramin, maprotilin, venlafaxin, stb.) és antipszichotikumok (például chlorpromazin, clozapin, stb.) (Bermudes és mtsai, 2018). A központi idegrendszeri lézióval bíró, illetve alkohol és tudatmódosító szereket (amfetamin, kokain, ketamin) abuzáló páciensek kontraszelektiója ajánlott még az előkészítés stádiumában. A rohamok kialakulásának lehetősége miatt az rTMS készülékek alkalmazásához a gyártók is feltüntetik kézikönyveikben a helyszínen előkészített antikonvulzív medikáció fontosságát, hangsúlyozva a kezelőszemélyzet felkészültségét ilyen esetekre. A kezeléssel kapcsolatos rohamok előfordulási gyakorisága becslések szerint 0,1% (Dobek és mtsai, 2015). Hosszú távú vizsgálatok nem mutattak a mellékhatásokkal kapcsolatban rizikónövekedést a kezelés folytatása során (Dunner és mtsai, 2014).

Fentiek (fejfájás, görcskésztség fokozás) mellett hányinger, valamint szédülékenység, szinkopé jelentkezhet még a TMS kezelés során. Még ritkább esetben hipomán vagy mániás epizód indukciója is előfordulhat.

Fentiek, illetve a szakirodalmi adatok és klinikai tapasztalatok alapján megállapítható, hogy az rTMS kezelés klinikailag biztonságosan alkalmazható és összességében kedvező mellékhatásprofilal rendelkezik, mely összevethető a farmakoterápia mellékhatásaival, illetve bizonyos esetekben annál kedvezőbb is.

Kiegészítő terápiás lehetőségek

Az FDA általi jóváhagyás az rTMS monoterápiát javasolja, antidepresszív gyógyszeres kiegészítés nélkül (O'Reardon, 2007). Emellett a klinikai gyakorlat legtöbb helyen az orális antidepresszív medikációval kombinált kezelést részesíti előnyben (Bermudes és mtsai, 2018). A jelenlegi szakmai konszenzus nem

zárja ki a pszichotróp gyógyszeres kiegészítést, mivel eddig nem találtak bizonyítékot nem-kívánt hatások gyakoribb előfordulására a kombinált rTMS–antidepresszív terápia esetén (Perera és mtsai, 2016). Az rTMS kezeléssel párhuzamosan alkalmazott gyógyszeres terápia hatékonyságára hívja fel a figyelmet az a 2016-os vizsgálat, mely kimutatta, hogy míg az antidepresszív terápiában részesülő páciensek 47,8%-a mutatott választ a kezelésre, addig a gyógyszermentes vizsgálati alanyoknál ez az arány csak 36,6% volt (Fitzgerald és mtsai, 2016). Az antipszichotikus medikációban részesülő csoport és az antipszichotikumot nem szedő csoport válaszaránya között nem volt érdemi különbség (Schulze és mtsai, 2017). A fenti eredmények értékelésekor azonban figyelembe kell venni azt is, hogy a gyógyszermentes csoport tagjainál lehetséges, hogy a korábban hatástalannak bizonyult terápia felfüggesztése eleve rosszabb prognózissal járó betegeknél történt meg (Fitzgerald és mtsai, 2016).

Az rTMS kezelés mellett alkalmazott pszichoterápia hatékonysága és helye a klinikai gyakorlatban egyelőre tisztázatlan kérdést jelent. A témakörben egyelőre csak esettanulmányokat publikáltak, egységes, szervezett kutatások még nem folytak róla. Egy esettanulmány beszámolója szerint sikeresen alkalmaztak kognitív viselkedésterápiát TRD miatt rTMS kezelésen részt vett betegnél (Vedeniapin és mtsai, 2010). Fontos még kiemelni a kiegészítő pszichoterápia kérdéskörében annak a lehetőségét, hogy a terápiás ülés és az rTMS kezelés elviekben történhet egyszerre, ami időt takarítana meg (és esetlegesen az adherenciát javítaná) az amúgy időigényes kezelésnél. A szakirodalom a TMS kezelés közben folytatott pszichoterápiát „online”, a külön alkalmazottat pedig „offline” terápiának nevezi. Tisztázandó kérdés, hogy az ily módon „online” alkalmazott pszichoterápia is eredményesnek bizonyul-e, vagy a zavaró körülmények és neurofiziológiai változások kizárják, hogy párhuzamosan történjen a két eljárás, vagy épp ellenkezőleg, a két kezelés egyszerre történő alkalmazása járhat-e additív hatással.

1.2. Két megelőző antidepresszív kezelésre nem megfelelően reagáló major depresszív zavar bemutatása

Az egészség-gazdaságtani elemzésben vizsgált indikáció, a major depresszív zavar (unipoláris depresszió) a Pécsi Tudományegyetem kutatócsoportja által az rTMS kezelésről publikált cikke alapján kerül ismertetésre (Pilisi és mtsai, 2020).

Az rTMS kezeléseket a pszichiátria a MDZ kezelésében hasznosítja legelterjedtebben. Az FDA ajánlása szerint az rTMS monoterápia alkalmazható minden MDZ miatt kezelt felnőtt páciensnél, aki a jelenlegi depressziós epizód során legalább egy orális antidepresszívumra nem reagált megfelelően. A fentiek alapján az rTMS terápia ígéretes lehetőségnek tűnik a terápiára nem megfelelően reagáló, illetve terápia-rezisztens depresszióval (TRD) diagnosztizált betegek számára is. A terápia-rezisztens (pontosabban az antidepresszívum-rezisztens) depresszió legelterjedtebb definíciója szerint inadekvát választ jelent major depresszió miatt kezelt pácienseknél a jelenlegi epizódban megfelelő dózisban és megfelelő ideig alkalmazott legalább két különböző hatásmechanizmusú antidepresszívumra. További szempontot képez a kezelés előtti állapotokhoz képest 50%-os javulást nem elérő változás a depressziót mérő kérdőívekben, illetve a mérhető klinikai válasz érdemleges funkciójavulás nélkül (Greden és mtsai, 2011). A depresszió miatt kezelésbe kerülő páciensek harmada nem reagál 1-2 hónapon belül a kezdeti antidepresszív kezelésre, pedig a korai ellátás fontosságát hangsúlyozza a tény, hogy a depresszió az esetek ötödében krónikus formát ölt, 50-85%-a a betegeknél pedig visszatérő depressziós tüneteket tapasztal (Berlim és mtsai, 2007).

A STAR*D vizsgálat eredményei alapján kulcsfontosságú a gyógyszeres terápia mellett a megfelelő időpont kiválasztása a nem-farmakológiai intervencióra, ugyanis a páciensek gyógyszeres terápiával való együttműködése jelentős romlást mutat az első sikertelen antidepresszív kezelést követően (Rush és mtsai, 2007). Ennek függvényében érdemes időzíteni az rTMS kezelés megindítását, ami 4-6 hetes időtartamával jelentős energiabefektetést követel mind a klinikustól, mind a kezelésben részesülő páciensztől. A hat hétig tartó rTMS monoterápia mellett 60%-os remissziót figyeltek meg, valamint azt, hogy akik kezdetben megfelelően reagáltak az rTMS terápiára, azok a későbbi relapszusok idején is jó válaszkészséget mutattak (Philip és mtsai, 2016). Az 1. táblázat mutatja be az MDZ kezelésében az rTMS terápia alkalmazását alátámasztó legfontosabb klinikai vizsgálatok jellemzőit.

1. táblázat: Az MDZ kezelésében az rTMS alkalmazását alátámasztó legfontosabb klinikai vizsgálatok jellemzői

Szerzők	Résztvevők száma	Aktív kezelés paraméterei	Vizsgálati elrendezés	Eredmények összefoglalása	Megjegyzések	Megjelenés helye, ideje
O'Reardon JP és mtsai. (2007)	155 aktív; 146 placebo	8-as alakú tekercs; bal dIPFC; 120% MT; 10 Hz-es ingerlések 4 sec-ig; 26 sec.-os ITI; 3000 stimulus/ülés	Többközpontú (multisite) RCT	Az aktív kezelésben részesülő csoportban (vs. placebocsoport) klinikailag releváns mértékű javulás mutatkozott.	Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján engedélyezte az FDA a TMS-t az MDZ kezelésében. A vizsgálatot a Neuronetics® cég szponzorálta.	Biol Psychiatry 2007; 62: 1208-1216.
George MS és mtsai. (2010)	92 aktív; 98 placebo	8-as alakú tekercs; bal dIPFC; 120% MT; 10 Hz-es ingerlések 4 sec.-ig; 26 sec.-os ITI; 3000 stimulus/ülés	Többközpontú (multisite) RCT	A remisszió elérésnek az odds-a 4.2-szerese (95% CI: 1.32-13.24) volt az aktív csoportban a placebocsoport-hoz képest.	Ipartól független, az NIMH szponzorálta vizsgálat.	Arch Gen Psychiatry 2010; 67:507-516
Levkovitz Y és mtsai. (2015)	101 aktív; 111 placebo	H1 tekercs; bal dIPFC; 120% MT; 18Hz-es ingerlések 2 sec.-ig; 20 sec.-os ITI; 1980 stimulus/ülés	Többközpontú (multisite) RCT	A kezelés 5. hetében, mind a HDRS-21 pontszámcsökkenés, mind a klinikai válasz és remisszió ráták tekintetében jobban szerepelt az aktív kezelés, mint a placebo.	Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján engedélyezte az FDA a dTMS-t az MDZ kezelésében. A vizsgálatot a Brainsway® cég szponzorálta.	World Psychiatry 2015; 14: 64–73.
Blumberger DM és mtsai. (2018)	205 aktív (HF) és 209 aktív (iTBS)	HF csoport: 8-as alakú tekercs; bal dIPFC; 120% MT; 10 Hz-es ingerlések 4 sec.-ig; 26 sec.-os ITI; 3000 stimulus/ülés	Randomizált, non-inferiority vizsgálat	A HDRS-17-el a 4-6 hetes kezelési periódus végén felmért javulás hasonló mértékű volt a két aktív csoportban. Ennek alapján az	Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján engedélyezte az FDA az iTBS-t az MDZ kezelésében.	Lancet 2018; 391: 1683-1692.

Szerzők	Résztvevők száma	Aktív kezelés paraméterei	Vizsgálati elrendezés	Eredmények összefoglalása	Megjegyzések	Megjelenés helye, ideje
		<i>iTBS csoport:</i> 8-as alakú tekercs; bal dIPFC; 120% MT; másodpercenként 5db 50Hz-es triplet kisülés 2 sec.-ig; 8 sec.-os ITI; 600 stimulus/ülés		iTBS kezelés nem kevésbé hatékony, mint a HF. Az iTBS előnye (vs. HF) a jóval rövidebb ülés hossz.		

forrás: Döme és mtsai, 2020

Az rTMS terápia egészség-gazdaságtani elemzésében a vizsgált betegpopulációt azon major depresszív zavarban szenvedő betegek jelentik, akik a jelenlegi depressziós epizód során nem reagáltak megfelelően két megfelelő ideig és megfelelő dózisban alkalmazott antidepresszív medikációval történt kezelésre.

Az egészség-gazdaságtani elemzés vizsgált indikációja összhangban van mind a nemzetközi orvosszakmai ajánlásokkal, mind pedig a hazai, 2021-ben megjelent szakmai irányelvvel. Mind az amerikai, mind pedig a kanadai ajánlás alapján az rTMS kezelés már legalább egy antidepresszív kezelésre nem megfelelően reagáló major depresszív zavarban szenvedő betegek kezelésére ajánlott, azaz már másodvonaltól kezdve alkalmazható. A NICE 2015-ben készült útmutatója az antidepresszív kezelésre nem reagáló vagy antidepresszív kezelésben nem részesíthető depresszív betegek számára javasolja az rTMS kezelés alkalmazását. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium, Pszichiátria Tagozata által a major depresszív zavar kezeléséről készített irányelv is kitér az rTMS kezelés alkalmazhatóságára. A hazai szakmai irányelv is támogatja a standard paraméterekkel történő rTMS alkalmazását a depressziós epizód akut kezelésében olyan személyekben, akik minimum egy antidepresszívumra nem reagáltak megfelelően, monoterápiaként vagy antidepresszívummal kombinálva. A nemzetközi és a hazai szakmai irányelvek MDZ-ben alkalmazott rTMS kezelésre vonatkozó ajánlásait foglalja össze a 2. táblázat.

2. táblázat: Nemzetközi és hazai orvosszakmai ajánlások az MDZ-ben alkalmazott rTMS kezeléséről

Társaság	Ország	Év	Beteg-populáció	Kezelés jellemzői	Terápia módja	Fenntartó kezelés	Profilaktikus kezelés
CANMAT	Kanada	2016	legalább egy sikertelen antidepresszív terápian átesett MDZ betegek	napi kezelés 4-6 hétig	kombináció	szükség esetén a megfelelő válasz fenntartásához	NA
CTMS	USA	2016	egy vagy több sikertelen antidepresszív kezelésen átesett MDZ betegek	napi kezelés 4-6 hétig	monoterápia vagy kombináció	szükség esetén	NA

Társaság	Ország	Év	Beteg-populáció	Kezelés jellemzői	Terápia módja	Fenntartó kezelés	Profilaktikus kezelés
NICE	UK	2015	AD kezelésre nem reagáló vagy AD kezelésben nem részesíthető MDZ betegek	napi kezelés 2-6 hétig	kombináció	NA	NA
Eü. Szakmai Kollégium Pszichiátria Tagozat	Magyarország	2021	minimum egy sikertelen antidepresszív kezelésen átesett MDZ betegek	NA	monoterápia vagy kombináció	sikeres rTMS után a relapszus megelőzése céljából fenntartó kezelésként antidepresszív farmakoterápia alkalmazandó	sikeres rTMS után a rekurrencia megelőzése céljából fenntartó kezelésként antidepresszív farmakoterápia alkalmazandó

2. Az rTMS kezelés terápiás területének bemutatása

2.1. Major depresszív zavar jellemzői

A major depresszív zavar (MDZ) jellemzőit az Egészségügyi Szakmai Kollégium, Pszichiátria Tagozata által készített, valamint 2021-ben megjelent a major depresszív zavar kezeléséről szóló hazai irányelv alapján mutatjuk be.

A depresszió a hangulati élet tartós, negatív irányú változásával járó betegség, amelynek klinikai képét az affektív, a kognitív, a vegetatív, illetve a szomatikus tünetek, esetenként igen változatos kombinációja alkotja. A depresszió orvosi értelemben vett betegség és nem azonos a nemkívánatos külső (környezeti és társadalmi) tényezők által okozott rossz egyéni közérzettel. A depresszió számos biológiai eltéréssel járhat együtt (például tartósan emelkedett szérum kortizolszint és következményes hippocampus atrófia, csökkent központi idegrendszeri szerotonin/noradrenalin/dopamin forgalom, megrövidült REM-latencia, inflammációra utaló jelek stb.) (Goodwin és mtsai, 2007; Moller és mtsai, 2012; Enache és mtsai, 2019; Malhi és mtsa, 2018). A major depresszió diagnosztikához meghatározott számú tünetnek, meghatározott ideig kell fennállnia.

Major depresszív epizód (MDE) akkor állítható fel a DSM-5 szerint, ha a felsorolt 9 depressziós tünet (depresszív hangulat, csökkent érdeklődés-anhedónia, étvágy-testsúly változás, alvászavar, pszichomotoros agitáció-gátoltság, fáradékonyság, koncentrációs zavar, értelmetlenség-érzés, szuicid gondolatok) közül legalább 5 jelen van egy 2 hetes periódus során és ezek jelentős zavart vagy károsodást okoznak a szociális, munkahelyi, vagy egyéb fontos területet érintő funkcionalitásban.

Az unipoláris depressziós epizód súlyossága mindkét betegségosztályozó rendszerben kódolható (a DSM-5-ben a súlyosság mértéke, mint az epizód „jelölője” („specifier”-e) tüntethető fel, míg a BNO-10-ben külön kódok szolgálnak az eltérő súlyosságú epizódok megjelölésére). Ugyancsak mindkét rendszerben külön kódolható az egyszeri / rekurrens jellege a depressziós epizódnak. Az unipoláris, rekurrens major depresszív zavar (MDZ) azt jelenti, ha a depresszív epizódok visszatérően előfordulnak. Ha a depressziós tünetek krónikusak, azaz éveken át, tartósan jelen vannak disztímiáról (a DSM-5-ben perzisztáló depresszív zavarról, mely a DSM-IV krónikus major depresszió és disztímia kategóriáinak ötvözésével jött létre) beszélünk (Goodwin és mtsai, 2007; APA, 2000; APA, 2010; APA, 2013; Bauer és mtsai, 2002; Rihmer és mtsa, 2009; WHO, 2016).

A major depressziós tünetegyüttest kiválthatják szomatikus megbetegedések, illetve drog- és gyógyszerhasználat is, így fontos, hogy a differenciáldiagnosztikai gondolkodás ne csak a pszichiátriai diagnózisokra terjedjen ki, de a depresszió lehetséges okaiként számontartott szomatikus problémákra, illetve a szer/gyógyszerhasználatra is, egyrészt azért, mert a betegségosztályozó rendszerek (DSM, BNO) lehetőséget adnak rá, sőt igénylik is, hogy az ilyen, ismert kiváltó okkal rendelkező esetekben jelöljük az adott kiváltó okot (amihez külön kódok állnak rendelkezésre), másrészt azért, mert ezeknek az eseteknek a terápiája bizonyos pontokon eltérhet az „idiopátiás” (más nomenklatúrák szerint „endogén” vagy „primer”) esetekétől (APA, 2013; Tringer, 2010). Fontos hangsúlyozni, hogy a depresszió mind a tünettantát, mind az etiopatogenezisét tekintve meglehetősen heterogén, vagyis nem létezik egy minden beteg állapotát magyarázni képes egységes hipotézis. A tünettani heterogenitás szemléltetésére példaként említjük, hogy a DSM-5 kritériumok szerinti major depresszív epizód 227 féle tünetkombináció mellett állapítható meg. Valószínűleg ez a klinikai és etiológiai sokszínűség lehet az

oka annak, hogy a depresszió kezelésére szolgáló különféle módszerek hatékonysága messze elmarad az ideálistól (Ballard és mtsai, 2019; Hasler, 2010).

A fenti, elsősorban etiológia-alapú depresszió-típusokon (endogén, exogén, organikus, reaktív) túlmenően fontos kiemelni az affektív zavarok két fő, elsősorban klinikai, leíró jellegű típusát, az unipoláris és bipoláris affektív zavarokat. Míg az unipoláris affektív zavarok csak a depressziós irányú hangulati eltolódást jelentik (vagyis unipoláris mánia a jelenlegi klasszifikációs rendszerekben sem szerepel), addig a bipoláris jellegű zavarokban major depressziós epizódok és különböző súlyosságú mániás epizódok, illetve adott esetben kevert affektív epizódok jelentkeznek. A bipoláris zavaroknak is több altípusa létezik, a klinikum szempontjából elsősorban bipoláris I. (mániás és major depresszív epizódok) és bipoláris II. (hipomán és major depresszív epizódok) zavarokat különböztetünk meg. A bipoláris jellegű zavarokhoz sorolhatjuk még továbbá a ciklotímiát is. Az unipoláris és bipoláris hangulatzavarok felismerése és elkülönítése rendkívül fontos a klinikai gyakorlatban, mert a bipoláris depresszió (bipoláris zavar depresszív epizód) kezelése eltérhet az unipoláris depresszív epizód kezelésétől. Az rTMS kezelés jelenleg unipoláris major depresszív zavar (MDZ) depressziós epizódjában elfogadott, de vannak adatok a bipoláris depresszió kezelésének vonatkozásában is.

Jelen beadvány a MDZ (unipoláris depresszió) major depresszív epizódjának rTMS kezelésére vonatkozik, ezen belül is, az úgynevezett terápia-rezisztens depresszióra (TRD) fókuszál elsősorban. A TRD legelfogadottabb általános definíciója, hogy a páciens nem-megfelelően reagál 2 megfelelő ideig és megfelelő dózisban alkalmazott antidepresszív monoterápiára. A TRD betegek aránya az összes depressziós beteg között, a nemzetközi és hazai szakirodalmi és gyógyszerfelírási adatok alapján 4-20% (Döme és mtsai, 2021).

2.2. Epidemiológiai jellemzők

A major depresszív zavar epidemiológiája a hazai szakmai irányelv alapján kerül bemutatásra.

Az unipoláris major depresszió az egyik leggyakoribb pszichiátriai betegség. Nemzetközi adatokkal megegyezően a hazai vizsgálatok szerint a betegség élettartam, 1 éves és 1 hónapos prevalenciája a felnőtt lakosság körében 15,1%, 7,1% és 2,6% (Rihmer és mtsai, 2009; Szádóczky és mtsai, 2000). Magyarországon tehát minden adott hónapban közel 200.000 major depressziós beteggel kell számolni, akik közül csak mintegy 40-45% áll jelenleg orvosi (gyógyszeres) kezelés alatt. Megjegyzendő, hogy a háziorvosi praxisokban megjelenő betegek közt a major depresszió gyakorisága valószínűleg magasabb, mint a teljes népességben mért adatok (hazánkban például a praxisokban megjelenő betegeknek a 7,3%-a szenved aktuálisan major depressziós epizódban), és még magasabb ez az érték a szakellátásban (Malhi és mtsai, 2018, Rihmer és mtsai, 2012). Fontos még megemlíteni, hogy az unipoláris depressziós betegek cca. 30-55%-a életük során, a depressziós epizód(ok) alatt, vagy azoktól függetlenül küszöbalatti hipomániás epizódot is átél, így, ha ezeket a betegeket a bipoláris spektrumba soroljuk, az unipoláris major depressziók prevalenciája ennyivel fog csökkenni (Angst és mtsai, 2010; Nusslock és mtsai, 2011; Hoertel és mtsai, 2013; Rihmer és mtsai, 2016; Dome és mtsai, 2012).

Az unipoláris major depresszió nőkben kétszer gyakrabban fordul elő, mint férfiakban. Bár az unipoláris major depresszió bármely életkorban kezdődhet, a legtöbbször a 20-30 életévek között (de cca. 40%-ban 20 éves kor alatt) indul. Az MDZ-hez gyakran társulnak egyéb pszichiátriai kórképek, így többek

közt szorongásos betegség, személyiség-, illetve szerhasználati zavar. A rekurrens major depresszió epizódjainak első és ismételt jelentkezése speciális szezonális mintázatot mutat (tavasszal és ősszel gyakoribb), az ún. téli depresszió az esetek több, mint a felében nem az unipoláris, hanem bipoláris II zavar részeként jelentkezik (Goodwin és mtsai, 2007; Malhi és mtsa, 2018; Rihmer és mtsa, 2009; Mackinnon, 2015; Davis és mtsai, 2008).

Érdekes módon a disztímia gyakrabban fordul elő a magas jövedelmű országokban („high income countries”), mint a közepes és alacsony jövedelmű országokban (Gureje, 2011) míg ugyanez nem mondható el a major depresszióról, melynek a prevalenciáját hasonlóan találták a magas, közepes, illetve alacsony jövedelmű országokban (Malhi és mtsa, 2018).

Az unipoláris major depresszió az esetek nagyrésztében ismétlődő (rekurrens) vagy krónikus lefolyást mutat (egy MDZ-s betegnek az élete során átlagosan kb. 5 major depressziós epizódja van, szemben a bipoláris zavarban szenvedők 8-9 major depressziós epizódjával); az ismétlődő depressziós epizódok egyre hosszabbak, a tüneti kép pedig egyre súlyosabb. Minél több depressziós epizódja volt már egy adott betegeknek, annál valószínűbb, hogy lesznek további epizódjai is (a rekurrenciának még számos egyéb fontos rizikófaktora van, ezek közül itt egyet emelnénk ki, ez pedig a reziduális tünetek jelenléte). A nem kezelt depressziók gyakori következményei a tartós munkaképtelenség, a másodlagos alkohol/drog abúzus és dependencia, a fokozott szomatikus (kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris) morbiditás és mortalitás, valamint a kifejezetten emelkedett öngyilkossági rizikó. A nem kezelt major depressziós betegek 5-10%-a öngyilkosság következtében hal meg, és több, mint egyharmaduk kísérel meg szuicidiumot élete során. Ugyanakkor az antidepresszív gyógyszeres kezelésben részesülő depressziós betegek szuicid rizikója kb. 75-80%-kal csökken. A depresszió még ma is mindenütt aluldiagnosztizált és alulkezelt betegség. A fejlett egészségügyi ellátással rendelkező országokban végzett populációs vizsgálatok szerint a major depresszióban szenvedő betegeknek csak cca. a fele áll kezelés alatt (Goodwin és mtsai, 2007; Moller és mtsai, 2012; Malhi és mtsa, 2018; APA, 2010; Rihmer és mtsa, 2009; Akiskal, 2017; APA, 1993; Ahrens és mtsa, 2001; Baldessarini és mtsai, 2003; Rihmer és mtsa, 2006; Rihmer, 2007; Zisook és mtsai, 2009; Reeves és mtsa, 2010; Sato és mtsa, 2013; Fava és mtsai, 2016; Eleméry és mtsa, 2017; Rihmer és mtsa, 2014; Bauer és mtsai, 2017).

A major depresszió családi halmozódást mutat: az MDZ-ben szenvedő páciensek elsőfokú rokonai kb. 3-szor nagyobb eséllyel MDZ-sak, mint azok, akiknek nincsen az elsőfokú rokonságában MDZ-s beteg (Malhi és mtsa, 2018). A disztímia/perzisztáló depresszív zavar (PDD) szintén genetikailag meghatározott, mivel a betegek családjában gyakrabban fordul elő krónikus depresszív zavar (disztímia/PDD). Továbbá, az, hogy a disztímiások családtagjai közt az MDZ (sőt a bipoláris zavar) is nagyon gyakori, igazolja, hogy jogos a disztímiát (a PDD-t) a hangulatzavarok (szűkebben a depresszív zavarok) közé sorolni (APA, 2013; Sansone és mtsa, 2009; Akiskal, 2017). Az unipoláris depresszió heritabilitása kb. 0,37, mely azt jelenti, hogy a depressziós fenotípusnak a populációban észlelhető varianciájáért (és nem az adott egyén depressziójáért) 37%-ban genetikai okok felelnek – ez az érték a pszichiátriai betegségek között is viszonylag alacsony, a szkizofrénia heritabilitása például 0,81, míg az ADHD-é és a bipoláris betegségé 0,75. Az unipoláris depressziók legfontosabb rizikótényezői a depresszió vonatkozásában: a pozitív családi anamnézis, a koragyermekkorai pszichoszociális stresszorok (gyermekkorai fizikális, emocionális vagy szexuális abúzusok, szülő halála, válás, stb.) és a felnőttkori negatív életesemények, illetve aktuális pszichoszociális stresszorok. Depresszióra hajlamos egyéneknél (depresszió az első és/vagy másodfokú rokonok között) a negatív életesemények

szignifikánsan gyakrabban váltanak ki depressziót (Goodwin és mtsai, 2007; Rihmer és mtsai, 2009; Trixler, 2003; Wray és mtsai, 2008; Sullivan és mtsai, 2012).

2.3. Depresszió kezelése

A depresszió kezelési lehetőségeit alapvetően Rihmer 2014-es összefoglalója alapján mutatjuk be.

A depresszió – mint orvosi értelemben vett betegség - nemcsak a pszichiátriában, hanem az általános orvosi gyakorlatban is a leggyakoribb betegségek közé tartozik. A kezeletlen depressziós betegek magas öngyilkossági mortalitása, a jelentősen emelkedett szomatikus halálózása, valamint a depressziók okozta egyéni szenvedés és társadalmi kár nagyságrenddel csökkenthetők a depressziók korai felismerése és hatékony kezelése által, amely terápiák költségei messze elmaradnak a kezeletlen depressziók okozta társadalmi kártól (Goodwin és mtsai, 2007; Rihmer és mtsai, 2006; NEFMI, 2014). A depressziók korszerű diagnózisa és kezelése tehát rendkívül fontos népegészségügyi feladat, amelyet a fejlett egészségügyi ellátással rendelkező országokban már régen felismertek, és mind az egészségügyi ellátást, mind az oktatást, mind a lakosság felvilágosítását ezen szempontok szerint tervezik, illetve végzik.

A depressziók kezelésében bevezetett, bizonyítottan hatékony terápia az 1930-as évek a második felében a Meduna László által Budapesten felfedezett konvulzív kezelés volt, amelyet pár évvel később az olasz Cerletti és Bini által bevezetett elektrokonvulzív terápia (ECT) követett. A hatékony antidepresszívumok megismerése az 1950-es évek közepén történt, míg a hatékony nem biológiai (pszichoterápiás) eljárások kidolgozása csupán az 1970-es években kezdődött.

A múlt század hatvanas éveitől fogva egyre több hatékony antidepresszívum állt a klinikusok rendelkezésére, amelyek közül a legalapvetőbbek hazánkban is elérhetőek voltak. A reuptake-gátlók közül a triciklusos imipramin, amitriptylin, clomipramin, dibenzepin, a tetraciklikus maprotilin, valamint a nem szelektív, irreverzibilis MAO-bénító nialamid igen hatékony készítményeknek bizonyultak és velük az 1980-as évek közepéig, az új generációs antidepresszívumok megjelenéséig a depressziós betegek jelentős hányadát eredményesen lehetett kezelni. Az 1980-as évek közepétől forgalomba került, a szerotonerg, illetve noradrenerg-dopaminerg rendszerre szelektíven ható antidepresszívumok viszont mentesek a klinikai mellékhatások zömét okozó antikolinerg és antiadrenerg effektusoktól. A nagyobb szelektivitás mellett a legfontosabb elvárások a nagyobb hatékonyság (teljes tünetmentesség, vagyis remisszió), tágabb hatásspektrum (adott diagnosztikus csoportban az illető szerre a betegek minél nagyobb hányada reagáljon), kevesebb, enyhébb és veszélytelenebb mellékhatások, korábbi hatáskezdet, hiányzó vagy minimális alkoholinterakció, ill. negatív kognitív hatások és túladagolás esetén kisebb letális veszély voltak. Bár ezen új generációs antidepresszívumok ezen kívánalmaknak csak egy részét tudták teljesíteni (nagyobb szelektivitás, kevesebb, enyhébb, veszélytelen mellékhatás, hiányzó alkohol-interakció, illetve alacsony toxicitás), a depressziók kezelésében így is jelentős előrehaladást jelentettek, és Magyarországon történt bevezetésük lényegesen javította e betegségek terápiájának lehetőségeit (Arató, 1994; Rihmer és mtsai, 2009; Lam és mtsai, 2009).

Kétségtelen, hogy a depressziók patogenezise szempontjából túlzottan egyszerűsítőnek tűnő „túl sok vagy túl kevés” tételen alapuló noradrenerg, dopaminerg illetve szerotonerg elméletek eredeti formájukban már nem állják meg a helyüket, továbbra is igaz, hogy a központi idegrendszer szerotonerg, noradrenerg, ill. dopaminerg rendszereinek diszregulációja (többnyire csökkent

működése) alapvető szerepet játszik a depressziók patogenezisében. A máig ismert hatékony antidepresszívumok túlnyomó többsége – kevesebb vagy nagyobb szelektivitással – elsősorban, de nem kizárólag - ezeken a struktúrákon keresztül fejt ki a hatását (Leonard, 1994; Arató, 1994; Goodwin és mtsa, 2007; Lam és mtsai, 2009; Katona és mtsa, 2014; NEFMI, 2014).

Az MDZ kezelése mindenképpen indokolt. Az eredményesen kezelt major depresszió esetén szignifikánsan csökken a komplikációk (különösen a szuicid magatartás) esélye. Minél hosszabb ideig tart a nem kezelt depresszió, annál rosszabb lesz az antidepresszívumokra adott terápiás válasz (Zisook és mtsai, 2009; de Diego és mtsai, 2010; Rihmer és mtsa, 2013).

A kezelés fő célja a minél hamarabbi gyógyulás (remisszió) és a visszaesés (relapszus) meggátlása. A depresszió kezelése során a mindenkor kitűzendő cél a teljes remisszió (tünetmentesség) elérése, hiszen a csak részlegesen (reziduális tünetekkel) gyógyult (részleges remisszió) betegeknek a visszaesés/visszatérés esélye sokkal nagyobb. Az unipoláris depresszió farmakoterápiájának megkezdése előtt mindenképpen törekedni kell a pontos diagnózisra. Különösen fontos a bipoláris depresszió lehetőségének kizárása mivel ilyen esetekben a hangulatstabilizáló együttadása nélkül végzett antidepresszív monoterápia esetén nemcsak a gyógyszer-rezisztencia gyakoribb, hanem sokszor (hipo)mániás fázis-váltást, rapid ciklusú lefolyást, illetve ritkán még a depresszió romlását is előidézhethetjük ezáltal.

A depressziós fázis kezelése két szakaszból áll. A farmakoterápia kezdetétől a tünetmentesség eléréséig eltelt időt akut terápiás szakasznak hívjuk. A gyógyszeres kezelés ekkor történő megszakítása után a beteg néhány héten belül nagy valószínűséggel (ugyanabba a depressziós fázisba) visszaesik, ezért a terápiát a tünetmentesség után is legalább 6–8 hónapig (lehetőleg változatlan dózisban) folytatni kell, a fázis várható lecsengésének idejéig. A kezelés e szakaszát hívjuk fenntartó terápiának. Ha ilyenkor fejezzük be az antidepresszívum alkalmazását, visszaesés – legalábbis rövidtávon – nem következik be, és a tünetek csak hónapok, esetleg évek múlva jelentkeznek ismét. Ekkor azonban már egy újabb depressziós fázisról van szó, amelynek valószínűsége az első depressziós epizód után 20 éven belül 75–80%. Ha az antidepresszív (vagy hangulatstabilizáló) terápiát a fenntartó kezelési szakasz elmúltával is tovább folytatjuk, az már az újabb fázisok kivédését célozza, és profilaktikus terápiának hívjuk. Ennek kétféle formája van. Ha a depressziós (illetve depressziós és mániás) fázisok sűrűn és főleg szabálytalan időszakonként ismétlődnek, célszerű tartós profilaxist végezni, míg, ha az újabb fázisok jelentkezése többé-kevésbé kiszámítható (például téli depresszió esetén), megengedhető a fázis beállása előtt kb. négy héttel megkezdett epizodikus profilaxis.

A hazai orvosszakmai irányelv részletesen is bemutatja a különböző, mai kezelési lehetőségeket.

A mai terápiás lehetőségek birtokában depresszív zavarok döntő többsége (akár háziorvosi szinten, pszichiátriai konzultációval) ambulánsan is eredményesen kezelhető (Malhi és mtsai, 2018). Súlyos táplálkozási negativizmus, közvetlen szuicid veszély, mások közvetlen veszélyeztetése, a belátás hiánya a kezelés szükségességére vonatkozóan, súlyos pszichotikus tünetek, valamint súlyos komorbid pszichiátriai/addiktológiai vagy testi betegség fennállása esetén, illetve akkor, ha az észlelő orvos úgy ítéli meg, hogy a beteg a kedvezőtlen szociális viszonyai (pl. stresszel teli otthoni környezet vagy a szociális támogatás hiánya) miatt hatékonyabban és biztonságosabban kezelhető kórházi körülmények között, feltétlenül hospitalizációra van szükség (APA, 2010; 50). A hospitalizáció „közvetlen veszélyeztető magatartás” (definícióját lásd az „1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről” X.

fejezetében) esetén – a megfelelő szakmai és jogi szabályok betartásával – a beteg akarata ellenére is foganatosítható.

Azt, hogy a rendelkezésre álló fő terápiás modalitások (ún. gyógyszeres és a pszichoterápiák, illetve a neuromodulációs (ECT; rTMS; DBS; VNS) technikák) közül melyiket (vagy melyikeket) alkalmazzuk, az epizód sajátosságai, elsősorban a súlyossága, másodsorban egyéb jellegzetességei (pl. peripartum időszakban jelentkező; táplálkozási negativizmussal járó stb.), harmadrészt a kórelőzmény, negyedrészt az etiológia határozzák meg. A teoretikus megfontolásokon túl, természetesen az ellátórendszer sajátosságai (vagyis mi az az ellátási forma, ami egyáltalán elérhető) sem hagyhatóak figyelmen kívül. A világon a legelterjedtebb (leggyakrabban alkalmazott) módszer a depresszív zavarok kezelésében a farmakoterápia; ennek megfelelően nem meglepő, hogy a farmakoterápia használata szinte minden esetben indokolt (vagy legalábbis indokolt lehet). Ez alól kivételt képezhetnek, legalábbis egyes irányelvek (Ausztrál/Új-Zélandi; Angol-NICE) szerint, az enyhe (és esetleg a középsúlyos) esetek, melyekben a bizonyítottan hatékony pszichoterápiás módszerek (pl. CBT) alkalmazása önmagában is javasolható (ugyanakkor, ha pl. az anamnézisben előfordult már közepes/súlyos depressziós epizód vagy a tünetek krónikusan fennállnak, akkor már kombinált farmako- és pszichoterápia javasolt). Sőt, van olyan eset (nevezetesen a várandósság alatti és posztpartum depresszió), amikor a súlyos epizódban is opcióként ajánlható a monoterápiaként adott intenzív CBT. Ugyanakkor az irányelvek útmutatásai nem egységesek, az APA irányelve szerint már enyhe-közepes depresszióban is kezdő terápiaként ajánlható a gyógyszeres terápia, továbbá a WFSBP irányelve is megemlíti, hogy amennyiben az enyhe depresszióban szenvedő beteg a gyógyszeres kezelést preferálja, akkor azt kell adni (Moller és mtsai, 2012; Malhi és mtsai, 2018; APA, 2010; NICE, 2009; Park és mtsai, 2019; Bauer és mtsai, 2017; Malhi és mtsai, 2018; Döme és mtsai, 2018; NICE, 2014). A jelenleg benyújtott és elfogadásra váró hazai irányelv az enyhe depressziós epizódban a kezelőorvos judiciumára bízta, hogy önálló gyógyszeres vagy pszichoterápiát, vagy ezek kombinációját javasolja/alkalmazza-e (APA, 2010; NICE, 2009.) Általánosságban javasolható a közepes súlyosságú esetek nagyrésztében a farmakoterápia és a pszichoterápia kombinálása, a súlyos esetek majd mindegyikében pedig a farmakoterápia elsővonalbeli alkalmazása (Malhi és mtsai, 2018).

A depresszió specifikus kezelését megelőzően, vagy azzal párhuzamosan fontos az életmódbeli tényezők optimalizálása, illetve a rizikótényezők eliminálása. Fontos, hogy még mielőtt a major depressziós betegnek bármilyen specifikus kezelést indítanánk, ellenőrizzük – mintegy nulladik lépésként – hogy jelen van-e bármilyen depressziót kiváltó faktor az adott betegnél (pl. depresszogén gyógyszerek vagy drogok használata, dohányzás, rossz alváshigiéné, depressziós tünetekkel is járó szomatikus betegségek stb.). Fontos, hogy a specifikus kezelési módok indítása mellett, a fenti faktorok eliminálására (pl. depresszogén gyógyszerek elhagyása, dohányzásról, alkoholoról való leszokás, alváshigiénés tanácsadás stb.) irányuló törekvéseinkkel is segítsük a betegek gyógyulását. A fizikai aktivitásnak önmagában is van antidepresszív hatása, az egészséges táplálkozás (pl. a mediterrán diéta, esetleg ennek kombinációja omega-3 zsírsavakkal) pedig segíthet a depresszió megelőzésében és kezelésében is (Malhi és mtsai, 2018; Ravindran és mtsai, 2016; Firth és mtsai, 2019).

A pszichoedukáció a beteg, esetleg családtagjai, illetve szükség esetén (amennyiben a betegnek nincsen kooperáló hozzátartozója) és a beteg beleegyezésével barátai, munkatársai felvilágosítása, „képzése”. A pszichoedukációnak ki kell térnie többek közt a betegség tüneteire (elsősorban is az olyan alarmírozó jelekre, mint a szuicid gondolatok, illetve szándék felerősödése), a kezelési lehetőségekre, a kezelés

tervezett időtartamára, az antidepresszív hatás fokozatos felépülésére és várható mellékhatásaira, a lehetséges gyógyszerinterakciókra, illetve a terápia elmaradásának vagy idő előtti abbahagyásának veszélyeire. A pszichoedukáció a depressziós beteggel való foglalkozás nélkülözhetetlen – valamely specifikus terápia mellé nyújtandó – része. A pszichoedukáció mind rövid-, mind hosszútávon lényegesen javítja a beteg motiváltságát és együttműködését (adherenciáját), ezek következményeként pedig a kórlefolyást és a pszichoszociális működést (APA, 2010; NICE, 2009; Malhi és mtsai, 2015; Malhi és mtsai, 2018; Pagliaro és mtsai, 1995; Tursi és mtsai, 2013; Anderson és mtsai, 2008; Bauer és mtsai, 2015). Pszichoedukációt nemcsak a betegség kezelésének az „akut” fázisában, de a hosszú távú („profilaktikus”) kezelés, beteggondozás során is nyújtanunk kell (Malhi és mtsai, 2015; Bauer és mtsai, 2015; Bauer és mtsai, 2013).

Többféle strukturált pszichoterápiás módszerről bizonyosodott be, hogy hatékony az unipoláris major depresszió kezelésében. A legtöbb irányelv és összefoglaló tanulmány szerint a depresszió akut kezelésében a kognitív viselkedésterápia (CBT), az interperszonális terápia (IPT), valamint a viselkedési aktiváció (behavioral activation; BA) használatának indokoltságát támasztják alá a legerősebb bizonyítékok. A hosszútávú (profilaktikus) kezelés során a CBT és a tudatos jelenlét (mindfulness) alapuló kognitív terápia (MBCT) hatékonyságára vannak a legerősebb bizonyítékok (APA, 2010; Parikh és mtsai, 2016; Park és mtsai, 2019). A rövid dinamikus pszichoterápiák hatékonyságát az akut kezelési szakaszban támasztják alá evidenciák (APA, 2010; Parikh és mtsai, 2016; NICE, 2009). A hazai irányelv az önmagában (azaz gyógyszeres kezelés nélkül, monoterápiaként) adott pszichoterápiát elsősorban az enyhe depressziós esetek nagyrésztében (és a középsúlyos depressziók egyes jól válogatott eseteiben) javasolja alkalmazni. Minden más esetben (azaz a közepesen súlyos esetek túlnyomó többségében és a súlyos esetek mindegyikében) a pszichoterápiát kombinálni kell valamely egyéb terápiás modalitással (elsősorban farmakoterápiával), mivel az együttes alkalmazás hatékonysága jobb, mint az önálló farmako-, illetve pszichoterápia hatékonysága (Malhi és mtsai, 2018; APA, 2010; Parikh és mtsai, 2016; Bauer és mtsai, 2017; NICE, 2009; Park és mtsai, 2019; Bennabi és mtsai, 2019). Metaelemzés támasztja alá a farmakoterápiának a pszichoterápiás módszerekkel való utólagos kiegészítésének indokoltságát az ún. (farmako)terápia-rezisztens depresszióban (TRD). Így a hazai irányelv is támogatja a TRD-s és pszichoterápiában még nem részesülő betegekben elsősorban CBT, MBCT vagy IPT bevezetését (Bennabi és mtsai, 2019; van Bronswijk és mtsai, 2019; Jobst és mtsai, 2016). A depresszió hosszútávú kezelésében („fenntartó” és „profilaktikus” fázisok) szintén szerepe van a pszichoterápiáknak (elsősorban a CBT-nek és az MBCT-nek, másodsorban pl. az IPT-nek) (Parikh és mtsai, 2016; Bauer és mtsai, 2015; Jarrett és mtsai, 2019).

Természetes eredetű készítményekkel is végezhető antidepresszív monoterápia. Az orbáncfűkivonat (*Hypericum perforatum extractum*) több, randomizált, kontrollált vizsgálat szerint szignifikánsan hatékonyabb a placebónál (meta-analízisből származó eredmény szerint, azonos hatékonyságú, mint az SSRI-k) enyhe és középsúlyos (de nem súlyos) depresszióban (Pszichiátriai Szakmai Kollégium; Ng és mtsai, 2017). Az orbáncfűkivonatot tartalmazó készítmények alapvetően jobban tolerálhatóak, mint a klasszikus antidepresszívumok, de nem mentesek a mellékhatásoktól (pl. fejfájás, gasztrointesztinális zavarok, fotoszenzitivitás), illetve figyelni kell a lehetséges gyógyszerinterakciókra. A hazai szakmai irányelv enyhe (esetleg közepes súlyosságú) depresszióban javasolja az orbáncfűkivonatot tartalmazó készítmények monoterápiaként való – azaz nem egy másik antidepresszív szerrel kombinált – használatát (Ravindran és mtsai, 2016; Ng és mtsai, 2017).

Az unipoláris depresszió kezelésében akár önmagában, akár gyógyszeres és egyéb terápiákkal kombinálva igen hatékony kezelési módok a részleges alvásmegvonás, illetve a főleg a „téli” depresszió kezelésére alkalmas fényterápia (Bauer és mtsai, 2002; Bauer és mtsai, 2017; Ravindran és mtsai, 2016). Bár a teljes (egy teljes éjszakai alvás kihagyása, vagyis cca. 36-40 órányi ébrenlét egyhuzamban) és a részleges alvásmegvonás önmagában is eredményes a depresszió kezelésében, az antidepresszív farmakoterápia kiegészítéseként adott alvásmegvonás is könnyen kivitelezhető és jól tolerálható eljárás. A beavatkozás egyetlen valódi kontraindikációja az epilepszia, mivel az alvásmegvonás közismerten rohamprovokáló hatással bír. A hazai irányelv, a CANMAT-tal összhangban, az alvásmegvonást elsősorban farmakoterápiával és/vagy egyéb kronoterápiás módszerekkel („sleep phase advance”-el és fényterápiával) párhuzamosan javasolja alkalmazni, de esetleg, a német irányelvvel összhangban, drog-naív betegekben monoterápiaként is adható (Goodwin és mtsai, 2007; APA, 2010; Bauer és mtsai, 2002; Bauer és mtsai, 2017; Szekeres és mtsai, 2015; Ravindran és mtsai, 2016; Anderson és mtsai, 2008; Benedetti és mtsai, 1999; Rihmer és mtsai, 2001; Cunningham és mtsai, 2019; Winkler és mtsai, 2019; Kurczewska és mtsai, 2019; Geoffroy és mtsai, 2018).

A rendszeresen a késő őszi / téli hónapokban jelentkező, majd kezeletlen esetben típusosan tavaszra nyárra remisszióba kerülő unipoláris depressziók (azaz az ún. „szezonális” depressziók nagyobbik része) eseteinek kezelésére hatékony módszer lehet a fényterápia. „Téli” unipoláris depresszióban a fényterápia hatékonyságát önmagában (azaz monoterápiaként) 1. szintű evidenciák támasztják alá (míg 2. szintű evidencia támogatja a mono- vagy adjuváns fényterápia használatát nem szezonális depresszió enyhe és közepes súlyosságú formáiban).

Az ECT a depresszió hatékony kezelésének legrégebbi módszere, melynek alkalmazása az antidepresszívumok széleskörű elterjedésével lényegesen háttérbe szorult, továbbá mellékhatásprofilja is lényeges limitáló tényező. Ma főként terápia-rezisztens depresszióban indokolt adni (1. szintű evidencia), továbbá akut szuicid veszéllyel és/vagy pszichotikus tünetekkel járó esetekben (1. szintű evidenciák), illetve minden további olyan esetben, ahol az azonnali javulás elemi fontossággal bír (pl. táplálkozási negativizmus jelenléte) indokolt az alkalmazása. Gyengébb evidenciák támasztják alá az ECT alábbi indikációkban való alkalmazását: katatón tünetekkel járó depresszió, gyógyszerekkel kapcsolatos ismételt intolerancia, illetve várandósság idején jelentkező depresszió. Javasolt az antidepresszív farmakoterápiát már az ECT kezelés során is adni, mert ezekben az esetekben a relapszusráta alacsonyabb, mint ha csak az ECT széria befejezése után kezdik el a farmakoterápiát (Goodwin és mtsai, 2007; APA, 2000; APA, 2010; Bauer és mtsai, 2002; Milev és mtsai, 2016; APA, 1993; NICE, 2009; Szekeres és mtsai, 2015; Malhi és mtsai, 2018; Anderson és mtsai, 2008; Rihmer és mtsai, 2001; Rihmer és mtsai, 2009; Bschor és mtsai, 2014; Kennedy és mtsai, 2009; Medda és mtsai, 2009). Az ECT-nek szerepe lehet a kezelés „fenntartó” és „profilaktikus” fázisaiban is, melyek lényegében a tüneti remisszió utáni kezelést jelentik, egyrészt a kurrens epizódba való visszaesés (relapszus), másrészt az új epizód kialakulásának (rekurrencia) megelőzése céljából (Bauer és mtsai, 2017). A kezelés „fenntartó” és „profilaktikus” fázisaiban akkor javasolt ECT-t adni, ha a beteg legalább két depressziós epizódja jól reagált a kezelés akut szakában ECT-re, de a fenntartó/profilaktikus időszakban adott farmako-, vagy kombinált farmako- és pszichoterápia ellenére állapotromlás alakult ki. A fenntartó/profilaktikus időszakban az ECT-t ritkábban kell alkalmazni (pl. az akut kezelést követően heti 1 ECT 1-3 hétig, majd kéthetenként 1 ECT négy hétig, majd havonta 1 ECT két hónapig, majd 1 ECT kezelés 3 havonta), mint az akut szakaszban szokásosan adott heti 2-3 kezelés. A fenntartó/profilaktikus időszakban az ECT-t érdemes farmakoterápiával együtt alkalmazni, az ECT

kezeléseket pedig akár ambuláns módon is kaphatják a betegek. A fenntartó/profilaktikus ECT kognitív mellékhatásai minimálisak (nem térnek el a gyógyszeres monoterápiáétól) (2. szintű evidencia) (Bauer és mtsai, 2015; Jarrett és mtsai, 2019; Elias és mtsai, 2018; Osler és mtsai, 2018; Kellner, 2018; Kellner, 2018). Mára az ECT széleskörű alkalmazását egyrészt a beszűkült indikációja (ld. fentebb), másrészt "invazivitása" és kedvezőtlen mellékhatásprofilja (szemben az egyes farmakoterápiákkal és az rTMS kezeléssel) jelentős mértékben limitálja.

A vágusz-stimuláció (VNS) kezeléshez egy pulzusgenerátor mellkasfali szubkután elhelyezése szükséges, mely a bal oldali nervus vagus nyaki szakaszát beburkoló stimuláló elektródon keresztül intermittáló módon ingerli a vagust. A módszer hatékonyságát depresszióban egyelőre limitált minőségű és mennyiségű adat támogatja, az FDA csak a betegek egy szűk csoportjában (18 év feletti, legalább 4 antidepresszívumra nem kellőképpen reagáló, krónikus/rekurrens depresszióban szenvedők) adjuváns kezelésként ajánlja. A hazai irányelv, a CANMAT irányelvvel és az FDA ajánlással összhangban, nagyfokú AD rezisztencia esetén (nem megfelelő reakció 4 v. több AD-re), felnőttkorú betegekben ajánlja a VNS megfontolását a major depresszió akut és fenntartó terápiájában harmadvonalbeli kezelésként (Milev és mtsai, 2016; Malhi és mtsai, 2015; Rowny és mtsai, 2017; Holtzheimer, 2019; Holtzheimer, 2019).

Egy további neuromodulációs módszer a mély agyi stimuláció („deep brain stimulation”; DBS), mely során sebészeti úton egy/több elektródát helyeznek be az agy meghatározott területeire (MRI navigáció segítségével, sztereotaxiás keretet használva), majd az elektródá(ka)t egy a jobb oldali kulcscsont tájára beültetett pulzusgenerátorral kapcsolják össze. Az eljárás célja az adott betegségben abnormális aktivitású neuronkörök működésének helyreállítása. Ezidáig a DBS kezelést az FDA csak neurológiai indikációkban (Parkinson-kór, disztóniák, esszenciális tremor) engedélyezte, pszichiátriai kórképekben a módszer egyelőre nem rendelkezik FDA jóváhagyással. Ennek az az oka, hogy egyelőre nincsenek jó minőségű vizsgálatok, melyek alátámasztanák a DBS hatékonyságát MDZ-ben, ugyanakkor egyre több experimentális adat szól amellett, hogy terápia-rezisztens depresszióban bizonyos lokalizációkban (leginkább szubgenuális cingulum táji fehérállomány) alkalmazott DBS hatékony lehet. A fentiek miatt a hazai irányelv a depresszió kezelésében nem javasolja a DBS kezelést sem az akut, sem a fenntartó fázis részeként (Milev és mtsai, 2016; Malhi és mtsai, 2015; Rowny és mtsai, 2017; Holtzheimer, 2019; Lozano és mtsai, 2019).

Összefoglalóan elmondható, hogy hazánkban, csakúgy, mint világszerte a major depresszív zavar legelfogadottabb és leggyakoribb elsővonalbeli kezelése a klinikai gyakorlatban az antidepresszívumok alkalmazása, lehetőség szerint pszichoterápiával vagy pszichoterápiás jellegű intervenciókkal kiegészítve. Az ECT kezelés beszűkült indikációja és mellékhatásprofilja miatt már kevésbé kerül alkalmazásra, az újabb neuro-modulációs technikák azonban, beleértve az rTMS kezelést is, egyre inkább terjedőben vannak és szerepelnek a nemzetközi és a hazai ajánlásokban is, azonban hazánkban ezek széles körben még nem terjedtek el.

2.4. Egészségügyi szükséglet

Az unipoláris depresszió előfordulási gyakorisága és egyéni, illetve társadalmi jelentősége miatt is a pszichiátria és az orvostudomány egyik legfontosabb problémája. Az unipoláris major depresszió 1990-

ben a világon a negyedik leggyakoribb oka volt a teljes egészségben megélhető életévek elvesztésének (DALY), míg 2004-ben a harmadik helyen állt és a 2020-ra szóló előrejelzések szerint az iszkémiás szívbetegség mögött a második helyet foglalja majd el (Moller és mtsai, 2012; Murray és mtsai, 1996). A legfrissebb előrejelzések még borúlátóbbak, ezek szerint 2030-ra az unipoláris depresszió és a következményes öngyilkosság lesz a DALY leggyakoribb oka (Moller és mtsai, 2012). A DALY egyik komponense az YLD (Years Lived with Disability), ami az egészségkárosodásban leélt életéveket reprezentálja; 2017-ben, globális szinten a depresszív zavarok voltak a 3. leggyakoribb okai a YLD-nek (IHME, 2018). A depresszió mind világszinten, mind Magyarországon jelentős népegészségügyi probléma.

Az egészségügyi szükséglet bemutatására a depresszió kezelésének hazai pszichiátriai klinikai gyakorlatnak megfelelően került sor. A depressziók kezelése alapvetően kétfajta megközelítéssel (biológiai és pszichológiai) lehetséges. A pszichológiai kezelések alatt a különböző típusú pszichoterápiákat értjük, míg a biológiai jellegű kezeléseknél pedig két fő típusa van, a farmakoterápia (gyógyszeres kezelés), valamint a neuro-modulációs technikák. A gyógyszeres kezelés bázisa az antidepresszív gyógyszerek, melyek széles körben elérhetők és finanszírozottak, támogatottak. A jelen egészség-gazdaságtani elemzésben az antidepresszív medikációra nem-megfelelően reagáló betegcsoportot vizsgáljuk, akiknél a remisszió eléréséhez az antidepresszív medikáción kívül más terápiás lehetőségek, általában adjuváns módon történő alkalmazása szükséges. Ilyen kezelési módszerek lehetnek az egyéb kiegészítő (adjuváns) gyógyszerek alkalmazása kombinációban vagy augmentációs jelleggel (lítium, tiroxin, második generációs antipszichotikumok), valamint a különböző neuromodulációs technikák (ECT, rTMS, DCS, VNS, DBS) alkalmazása. Az adjuváns gyógyszeres terápia finanszírozása csak részben megoldott, mert a terápiára nem-megfelelően reagáló páciensek esetében a leggyakrabban adjuvánsként alkalmazott antipszichotikumok ebben az indikációban nem támogatottak Magyarországon. A neuro-modulációs kezelések közül a betegek számára egyedül elérhető ECT-nek önálló HBCs kódja nincs, a kezelést a betegek kórházi kezelés során, a 86300-as fekvőbeteg-szakellátási kóddal tudják igénybe venni. Az rTMS jelenleg még nem finanszírozott egészségügyi eljárás. Az ECT „invazivitása” és mellékhatásprofilja miatt ritkábban használt kezelési forma, míg az rTMS kedvező mellékhatásprofilja és hatékonysága alapján gyorsan terjedő terápiás modalitás, melynek befogadása és támogatása segítené a hazai gyakorlatban való elterjedését, mely számos, antidepresszívumra nem-megfelelően reagáló páciens esetében nyújthat hatékony segítséget.

Külön kiemelendő a jelenleg befogadás alatt álló biológiai jellegű, gyógyszeres terápia, az esketamin hatóanyagtartalmú készítmény, mely olyan, terápia-rezisztens major depresszív zavarban (TRD) szenvedő felnőttek számára javallott, akiknek az aktuális, közepesen súlyos vagy súlyos depresszív epizódja nem reagált legalább két, különböző antidepresszánsal végzett kezelésre.

A pszichoterápiás kezeléseket, bár támogatással is elérhetőek, manapság hazánkban a betegek leginkább „magánrendelés” keretében veszik igénybe.

A major depresszív zavar kezelésére alkalmazott rTMS terápia tehát a korábban alkalmazott antidepresszívumokra nem megfelelően reagáló betegek számára újabb kezelési lehetőséget, míg a terápia-rezisztens betegek számára hiánypótló kezelést jelent a jelenlegi terápiás gyakorlatot figyelembevéve azon páciensek számára, akik nem reagálnak a jelenleg elérhető terápiás modalitásokra és/vagy a fent részletezett okokból nem alkalmasak, vagy nem vállalják az ECT kezelést.

2.5. A major depresszió finanszírozási környezetének ismertetése

A korábban bemutatottnak megfelelően a major depresszív zavar kezelésében elsőként választandó kezelés az antidepresszív terápia, mely lehet:

- MAOI ill. RIMA (MAO-Inhibitor ill. Reverzibilis-szelektív MAO-Inhibitor)
 - Nialamid, Moclobemid, Selegilin, L-Deprenyl
- TCA (Triciklusos- és Tetraciklikus Antidepresszívum)
 - Amitriptylin, Clomipramin, Dibenzepin, Imipramin, Maprotilin, Mianserin
- SSRI (Szelektív Szerotonin-Reuptake Inhibitor)
 - Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin
- SSRE (Szelektív Szerotonin-Reuptake fokozó)
 - Tianeptin
- NRI (szelektív Noradrenalin-Reuptake Inhibitor)
 - Reboxetin
- SARI (Szerotonin Antagonista és Reuptake Inhibitor)
 - Trazodon
- NDRI ill. SNRI (kettős hatású -dual action- Noradrenalin-Dopamin ill. Szerotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitor)
 - Bupropion és Duloxetin, Venlafaxin, Milnacipran
- NaSSA (Noradrenerg és Szelektív Szerotonin Antidepresszívum)
 - Mirtazapin
- MASA (Melatonin Agonista és Szerotonin Antagonista)
 - Agomelatin
- SMS (Szerotonin Modulátor és Stimulátor)
 - Vortioxetin
- Egyéb
 - Hipericum perforatum extraktum (orbáncfű)

Az antidepresszív gyógyszerek járóbeteg-szakellátás keretében elérhetőek, emelt, azaz EÜ. 90%-os támogatásban részesülnek a 7/a1., 7/a2. és 7/a3. pontokon.

Amennyiben az elsőként adott antidepresszív gyógyszerre nem megfelelően reagál a beteg, akkor lehetőség van egy másik antidepresszívumra történő váltásra, vagy egy másik gyógyszerrel együtt történő augmentációra, illetve egy másik gyógyszerrel történő kombinációra. Az augmentációra alkalmas gyógyszerek a lítium és a pajzsmirigy készítmények normatív 80% és 90%-os támogatásban részesülnek, míg az antidepresszívum mellé kombinációban adott antipszichotikumok ebben az indikációban nem támogatottak.

A két korábbi antidepresszív kezelésre nem megfelelően reagáló betegek esetén a terápia folytatódhat egy harmadik antidepresszívumra váltásra, elektrokonvulzív (ECT) kezeléssel, vagy a befogadást követően rTMS kezeléssel. Mivel az ECT kezelést kórházi bennfekvés során végzik, ezért annak finanszírozása pszichiátriai HBCS kódon keresztül történik.

Ezen kívül a major depresszív zavarban szenvedő betegek esetén egyéb terápiás lehetőségek, mint pszichoedukáció, pszichoterápia, fényterápia, alvásmegvonás és egyéb stimulációs módszerek is felmerülnek, melyek azonban - a pszichoedukációt, pszichoterápiát kivéve - nem részesülnek társadalombiztosítási támogatásban. A depressziós betegek pszichoterápiás ellátása elsősorban a magánegészségügyi ellátás keretében valósul meg.

3. Komparátor egészségügyi technológiák bemutatása

A fentiek alapján az alábbi potenciális komparátor technológiák és kezelési formák merülhetnek fel az rTMS vonatkozásában Magyarországon, olyan MDZ-ban szenvedő páciensek esetében, akik nem reagálnak megfelelően két, megfelelő ideig és megfelelő dózisban alkalmazott antidepresszívumra:

- újabb gyógyszeres terápia, ami lehet antidepresszívum magában, vagy pedig kombinációban egy másik antidepresszívummal, vagy antipszichotikummal,
- ECT, azaz elektrokonvulzív kezelés.

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az rTMS kezelés komparátoraként a hazai pszichiátriai gyakorlatnak megfelelően ezek kombinációját, azaz az antidepresszív gyógyszeres terápiát, valamint az ECT kezelést vettük figyelembe. A két kezelési alternatíva aránya hazai kérdőíves felmérésből származik, mely a 6.1.1. Terápiaválasztás valószínűsége című fejezetben kerül részletesen bemutatásra.

A major depresszió harmadik vonalas kezelésében a standard terápia az antidepresszív terápia, mivel igen nagy választékban áll rendelkezésre a betegek számára és augmentálva, illetve kombinálva egyéb készítményekkel eredményes kezeléshez vezethet.

Az ECT hatékony kezelési forma, azonban „invazivitása”, mellékhatásprofilja, valamint a társadalmi megítélése jelentősen beszűkíti alkalmazhatóságát a mindennapi klinikai gyakorlatban. Mindazonáltal a betegek számára kórházi körülmények között jelenleg elérhető kezelési lehetőség, ezért az ECT is szerepel a költség-hatékonysági elemzésben.

A pszichoterápiás kezeléseket nem vettük figyelembe az egészség-gazdaságtani elemzésben, mint komparátor kezelési lehetőségek, mert azok nem, mint komparátor, hanem mint kiegészítő terápiák jönnek szóba, melyek egyaránt alkalmazhatók a gyógyszeres kezelés, vagy az rTMS kezelés mellett párhuzamosan, ezzel potenciálisan javítva a terápia hatékonyságát.

A terápia-rezisztens depresszióban szenvedő betegek számára az esketamin hatóanyagtartalmú gyógyszer is kezelési alternatívát jelenthet, azonban ez a készítmény jelenleg nem rendelkezik társadalombiztosítási támogatással, ezért nem szerepel komparátorként az egészség-gazdaságtani elemzésben.

4. Költség-hatékonysági evidenciák bemutatása

4.1. Költség-hatékonysági modellek bemutatása

A költség-hatékonysági evidenciák felkutatása céljából szakirodalmi keresést végeztünk, melynek célja olyan egészség-gazdaságtani cikkek áttekintése volt, melyek major depresszív zavarban szenvedő betegek körében alkalmazott rTMS kezelés költség-hatékonyságát vizsgálták döntésemző modellek segítségével. Elektronikus keresést végeztünk a Medline adatbázisában, 2021. március 22-én a következő kulcsszavak alkalmazásával: „Major depressive disorder OR MDD AND repetitiv transcranial magnetic stimulation OR rtms AND cost-effectiveness model”. A keresés eredményeként, melyet az elmúlt 10 évre szűkítettünk, 15 cikket azonosítottunk, melyből 9 találat számított relevánsnak jelen kutatásunk szempontjából.

A fellelt cikkekben a betegpopulációt legalább egy antidepresszív terápián átesett, vagy terápia-rezisztens, azaz két antidepresszív terápiára nem megfelelően reagáló major depresszív zavarban szenvedő betegek jelentették. A vizsgálatokban az rTMS terápia komparátoraként 7 esetben elektrokonvulzív terápiát (ECT), míg 2 esetben gyógyszeres terápiát alkalmaztak. Kimenetelként költségeket, életminőséggel korrigált életéveket (QALY), valamint költséghatékonyságot néztek. Többségében az rTMS terápia bizonyult költség-hatékony választásnak, akár gyógyszeres, akár elektrokonvulzív terápiával összehasonlítva, azonban egy szingapúri, egy iráni és egy spanyol vizsgálatban az elektrokonvulzív terápia mutatkozott költség-hatékonyabbnak.

A hazai terápiás gyakorlat alapján a major depresszióban szenvedő betegek első- és másodvonalban antidepresszív terápiában részesülnek, míg harmadvonalban az antidepresszív kezelés mellett az ECT kezelés is választható. Mivel az rTMS kezelés hatásosságára vonatkozóan harmadvonalban áll rendelkezésre kellő evidencia, így adaptálás céljából olyan egészség-gazdaságtani modellt kerestünk, melyben az MDZ betegek esetében két megelőző terápiát követően alkalmazott farmakoterápiát és/vagy ECT kezelést hasonlították össze az rTMS kezeléssel. Mivel a szakirodalmi keresésünk eredményeként fellelt költség-hatékonysági modellek egyike sem alkalmazta az antidepresszív és ECT kezelést együttesen, mint az rTMS kezelés komparátora, ezért saját modell fejlesztése mellett döntöttünk.

A major depresszív zavarban szenvedő betegpopuláció kezelésére alkalmazott rTMS kezelés költség-hatékonyságát vizsgáló egészség-gazdaságtani modelleket foglalja össze a 3. táblázat.

3. táblázat: MDZ betegek körében alkalmazott rTMS kezelés költség-hatékonyságát vizsgáló modellek

Article	Title	Country	Patient population	Intervention	Comparator	Conclusion
Fitzgibbon (2020)	Cost-Utility Analysis of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Ontario	Canada	treatment-resistant depression (after two failed treatment)	rTMS	Electroconvulsive therapy (ECT)	From a societal perspective utilizing a lifetime horizon, rTMS is a cost-effective first-line treatment option for TRD relative to ECT, as it is less expensive and produces better health outcomes. The reduced side effect profile and greater patient acceptability of rTMS that allow it to be administered more times than ECT in a patient's lifetime may contribute to its cost-effectiveness.

Article	Title	Country	Patient population	Intervention	Comparator	Conclusion
Voigt (2017)	Cost effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation to antidepressant medications after a first treatment failure for major depressive disorder in newly diagnosed patients - A lifetime analysis	USA	after a single failed antidepressant medication trial in newly diagnosed MDD patients	rTMS	Medication therapy	rTMS was identified as the dominant therapy compared to antidepressant medication trials over the life of the patient across the lifespan of adults with MDD, given current costs of treatment. These models support the use of rTMS after a single failed antidepressant medication trial versus further attempts at medication treatment in adults with MDD.
Zhao (2018)	Cost-Effectiveness Modeling of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Compared to Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Depression in Singapore	Singapore	treatment-resistant depression	rTMS	Electroconvulsive therapy (ECT)	rTMS was a cost-effective treatment compared to ECT in TRD over one year. The cost-effectiveness of rTMS was attenuated when ECT was used in the outpatient setting.
Nguyen (2015)	Cost-Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation versus Antidepressant Therapy for Treatment-Resistant Depression	Australia	treatment-resistant depression	rTMS	Pharmacotherapy	Although both pharmacotherapy and rTMS are clinically effective treatments for major depressive disorder, rTMS is shown to outperform antidepressants in terms of cost-effectiveness for patients who have failed at least two adequate courses of antidepressant medications.
Teng (2020)	Neurostimulation therapies in major depressive disorder: A decision-analytic model	Singapore	MDD patients received pharmacotherapy before receiving ECT or TMS as 2nd, 3rd, 4th line	rTMS	Electroconvulsive therapy (ECT)	In acute treatment of MDD, fourth-line ECT was the most cost-effective strategy. In maintenance treatment, the strategy that incorporated third-line TMS and fourth-line ECT was cost-effective. The overall findings confirmed the value of neurostimulation therapies which should be offered early in the process of managing depression.
Xie (2019)	A Non-inferiority Framework for Cost-Effectiveness Analysis	Canada	treatment-resistant depression (don not respond to antidepressant medication)	rTMS	Electroconvulsive therapy (ECT)	In conclusion, the proposed new probabilistic decision framework overcomes the limitations of conventional approaches to estimate the cost-effectiveness of less effective interventions. It provides a different perspective for decision making with considerations of both non-inferiority and WTP thresholds.
Health Quality Ontario (2016)	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: An Economic Analysis	Canada	treatment-resistant depression	rTMS	Electroconvulsive therapy (ECT), sham rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation may be cost-effective compared to sham treatment in patients with treatment-resistant depression, depending on the willingness-to-pay threshold.

Article	Title	Country	Patient population	Intervention	Comparator	Conclusion
Ghiasvand (2016)	Economic evaluation of resistant major depressive disorder treatment in Iranian population: a comparison between repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with electroconvulsive	Iran	treatment resistant MDD (subjects suffering from MMD remain significantly ill despite the use of multiple therapeutic interventions)	rTMS	Electroconvulsive therapy (ECT)	Given the current prevalence of depressive disorders in Iranian population, the ECT is more cost-effective than TMS. The sensitivity analysis showed that if the prevalence of major depressive disorders declines to below 5% or the costs of rTMS decrease (rTMS provided by public sector), then the rTMS becomes more cost-effective compared with ECT. However, efficacy of rTMS depends on the frequency of pulsed magnetic field, the location of rTMS on the head, the number of therapeutic sessions and the length of each session
Vallejo-Torres (2015)	Cost-effectiveness of electroconvulsive therapy compared to repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant severe depression: a decision model	Spain	severe depression	rTMS	Electroconvulsive therapy (ECT)	ECT is likely to be the most cost-effective option in the treatment of resistant severe depression for a willingness to pay of €30 000 per QALY.

4.2. Nemzetközi egészségügyi technológia-értékelő irodák értékeléseinek bemutatása

A nemzetközi, egészségügyi technológia értékeléseket készítő irodák rTMS kezeléssel kapcsolatban 2021. február 12-én tekintettük át. Az elérhető értékelések legfontosabb adatait a 4. táblázatban foglaltuk össze.

4. táblázat: Nemzetközi HTA irodák rTMS kezelésre vonatkozó értékelései

HTA iroda	Ország	Publikálás éve	Indikáció	Konklúzió	Forrás
NICE	Nagy-Britannia	2015	depresszió	Az rTMS alkalmazásával kapcsolatban nem merülnek fel biztonsági aggályok. Az rTMS hatásossága rövid távon evidenciákkal alátámasztott, habár a klinikai válasz változó. Klinikai keretek között alkalmazható.	https://www.nice.org.uk/guidance/ipg542/resources/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-depression-pdf-1899871923433669
SMC	Skócia	-	-	-	-
CADTH	Kanada	2019	terápia-rezisztens major depresszió (legalább két különböző anti-depresszívumra nem megfelelően reagáltak)	A vizsgált szisztematikus irodalmi áttekintésekben az rTMS kezelésre adott válasz és a tünetek remissziója szignifikánsan magasabb volt, mint az álkezelés (sham) esetén, ugyanakkor szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az elektrokonvulzív terápia esetén.	https://www.cadth.ca/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-patients-depression-review-clinical-effectiveness-cost
HAS	Franciaország	2020	farmakoterápia rezisztens depresszió (legalább két	Az rTMS kezelés alkalmazását közepesen súlyos és súlyos depresszió kezelésére, nem megfelelő farmakológiai válasz	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/cadrage_smtr.pdf

HTA iroda	Ország	Publikálás éve	Indikáció	Konklúzió	Forrás
			különböző anti-depresszívumra nem megfelelően reagáltak)	esetén (a farmakológiai válasz erősítése céljából) ajánlják: 1. akut fázis elején a remisszió elérése érdekében 2. konszolidációs fázisban a relapszus megelőzése érdekében.	
IQWIG	Németország	-	-	-	-
LBI-HTA	Ausztria	2017	terápia-rezisztens major depresszió (legalább két különböző anti-depresszívum monoterápiára nem megfelelően reagáltak)	A bizonyítékok összessége azt mutatja, hogy az rTMS kezelés általánosságban biztonságos és jól tolerálható. Az rTMS terápia rövid távon javítja a depressziós állapotot a álkezeléshez (sham) képest, de az utánkövetéses vizsgálatok nem mutatták ki, hogy a hatás hosszabb ideig is fennmarad. Az rTMS és ECT kezeléseket összehasonlító vizsgálatokban a remissziós és a válaszadási ráták között nincs szignifikáns különbség, ráadásul a vizsgálatok kis elemszámúak és magas heterogenitásúak voltak.	https://eprints.aihta.at/1130/1/DSD_107.pdf
NCPE	Írország	-	-	-	-

NICE (2015)

A NICE a repetitív transzkranialis mágneses stimulációs eljárást depressziós, gyógyszer-rezisztens depressziós és major depressziós betegek körében vizsgálta 2015-ben. Szisztematikus irodalmi áttekintések, esettanulmányok, szakmai vélemények, randomizált és nem randomizált vizsgálatok eredményei kerültek bemutatásra. Az rTMS kezelés komparátoraként ezen elemzésekben az álstimulációt (sham), a theta-burst rTMS-t, valamint az elektrokonvulzív terápiát (ECT) használták. A bemutatott számos tanulmány pozitív eredményei alapján a bizottság biztonságosnak ítélte az rTMS alkalmazását, ugyanakkor felhívja a figyelmet arra, hogy a depresszió néhány típusának kezelésére nem alkalmas. A vizsgálatokban résztvevő betegek észrevételei pozitívak voltak: jelentősen javult az életminőségük, valamint egyes betegek számára lehetővé vált az orális antidepresszánsok elhagyása is. A NICE hangsúlyozza, hogy a betegek beleegyezése előtt a klinikusok kötelesek tájékoztatni a betegeket a rendelkezésre álló egyéb kezelési lehetőségekről és meg kell győződnie arról, hogy a betegek megértik annak lehetőségét, hogy előfordulhat, hogy az eljárás nem hoz számukra hasznot. A NICE szorgalmazza további bizonyítékok közzétételét a betegek kiválasztásáról, az alkalmazott stimuláció pontos típusáról és módjáról, a fenntartó kezelés alkalmazásáról és a hosszú távú eredményekről.

A NICE ajánlás 2015-ben történő publikálása óta azonban számos újabb evidencia áll már rendelkezésre az rTMS kezelésére vonatkozóan.

CADTH (2019)

A CADTH 2019-ben frissített útmutatója a repetitív transzkranialis mágneses stimulációs eljárást terápia--rezisztens depressziós betegek, akik legalább két megelőző antidepresszív kezelésre nem reagáltak, körében vizsgálta. Szisztematikus irodalmi áttekintések, egészségügyi technológia értékelések, meta-analízisek, irányelvek, gazdasági értékelések és randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok eredményeit vetették össze. Az rTMS kezelés komparátoraként álstimulációt (sham) és bármelyik aktív terápiát, köztük az elektrokonvulzív terápiát (ECT) vizsgálták. A vizsgált szisztematikus

irodalmi áttekintésekben az rTMS kezelésre adott válasz és a tünetek remissziója szignifikánsan magasabb volt, mint az álkezelés (sham) esetén, ugyanakkor szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az elektrokonvulzív terápia esetén. A vizsgálatokban a depressziós tünetek klinikai szempontból releváns mértékű változása nem volt egyértelműen meghatározva. Az rTMS költség-hatékonysági bizonyítékai ellentmondásosak voltak, de az Ontario egészségügyi rendszer nézőpontjából végzett elemzés szerint költség-hatékony a farmakoterápiához képest, ha a fizetési hajlandóság (willingness-to-pay) magasabb, mint 98,242 CAD/életminőséggel korrigált életév. Ugyanakkor egy másik költség-hatékonysági elemzés alapján az elektrokonvulzív terápia (ECT) bizonyult költség-hatékonyabbnak az rTMS kezeléshez képest, amennyiben a fizetési hajlandóság (willingness-to-pay) meghaladja a 37,640 CAD/életminőséggel korrigált életévet.

LBI-HTA (2017)

Az LBI-HTA iroda a repetitív transzkraniális mágneses stimulációs eljárást gyógyszer-rezisztens depressziós betegek körében vizsgálta. A vizsgálatokban az rTMS kezelés komparátoraként álstimulációt (sham) és elektrokonvulzív terápiát (ECT) alkalmaztak. Szisztematikus irodalmi áttekintések, HTA riportok és randomizált vizsgálatok eredményei kerültek bemutatásra az útmutatóban. A bizonyítékok összessége azt jelzi, hogy az rTMS kezelés általánosságban biztonságos és jól tolerálható. Az rTMS terápia rövid távon javítja a depressziós állapotot az álkezeléshez képest (sham), de a hosszú távú utánkövetéses vizsgálatok nem mutatták ki, hogy a hatás hosszabb ideig is fennmarad. Megoldatlan maradt az rTMS hatékonysága az ECT-hez képest, mivel remisszióban lévő és jól reagáló betegek között nem találtak szignifikáns különbséget. A tanulmányok magas heterogenitást mutattak alacsony elemszámok mellett. Az rTMS kezelést kapó betegeknél a depresszió javulása klinikailag nem releváns összehasonlítva az ECT-t kapó betegekkel. A bizonyítékok minősége miatt az új vizsgálati eredmények jelentős hatással lehetnek a döntésre. Az rTMS terápia jelenleg nincs befogadva a társadalombiztosításba.

5. Egészség-gazdaságtani elemzés jellemzői

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

Az egészség-gazdaságtani elemzés célja, hogy megvizsgálja a két megelőző antidepresszív terápiára nem megfelelően reagáló major depresszív zavarban szenvedő betegek körében alkalmazott rTMS kezelés standard kezeléshez viszonyított költség-hatékonyságát.

A költség-hatékonyság vizsgálatához költség-hasznossági elemzés módszerét alkalmaztuk, mivel az összehasonlítás alapjául szolgáló egészségügyi technológiák esetében rendelkezésre állnak megfelelő minőségű és mennyiségű egészségnyereségre, valamint kezelési költségre vonatkozó adatok.

5.2. Egészség-gazdaságtani modell jellemzői

Nézőpont, időtáv, ciklushossz

Az egészség-gazdaságtani elemzés, mely az rTMS kezelés társadalombiztosítási támogatásba történő befogadása céljából készült, a hazai egészségügyi ellátórendszer nézőpontjából mutatja be a felmerült egészségnyereségeket és költségeket.

Tekintettel arra, hogy az rTMS-sel végzett beavatkozásnak még nincs a NEAK által meghatározott finanszírozási kódja és így finanszírozási érték sem rendelhető hozzá, ezért a beavatkozás becsült önköltsége alapján határoztuk meg az rTMS kezelés költségét.

Az elemzés időtávja egy év, ami összhangban van az akut depresszió kórlefordulására jellemző időtartammal (Döme és mtsai, 2021). Az rTMS kezelésnek vélhetően kedvező hatása van az akut depresszió újbóli kialakulására (rekurrencia), ugyanakkor erre egyelőre még nem állnak rendelkezésre hosszú távú klinikai bizonyítékok, így a kezelés eredményességét nem extrapoláltuk egy éven túli időtartamra. Az egyéves időtáv miatt nem volt szükség diszkontráta alkalmazására. Az egészség-gazdaságtani modellben 2 hónapos ciklusokat és félciklus korrekciót alkalmaztunk.

Az egészség-gazdaságtani elemzéshez Markov szimulációs modellt fejlesztettünk a TreeAge Pro 2020 szoftver segítségével. Ennek érdekében, hogy a költség-hatékonysági modell minél jobban tükrözze a hazai klinikai gyakorlatot a Pécsi Tudományegyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, valamint a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika munkatársainak szakmai véleménye alapján alakítottuk ki a modell struktúráját, a terápiás utakat, a kezelésbe vont betegpopulációt és az alkalmazott terápiák körét. Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményét a Markov szimulációs modell 100.000 futtatását követően kaptuk meg.

Betegpopuláció

A költség-hatékonysági modellben vizsgált betegpopuláció az akut major depresszív zavarban szenvedő, két antidepresszáns terápiára nem megfelelően reagáló betegekből áll. A betegek

átlagéletkora a modellben a hazai terápia-rezisztens depressziós betegekről 2021-ben publikált tanulmányban bemutatott korelációs alapján lett figyelembe véve (Döme, 2021).

Az egészség-gazdaságtani modellben a terápia-rezisztens depressziós betegek alatt azon major depresszióval kezelt betegeket értjük, akik a depresszió ugyanazon akut fázisában nem megfelelően reagáltak két megfelelő dózisban és megfelelő ideig alkalmazott antidepresszív terápiára, ezért harmadik vonalbeli kezelésre van szükségük.

Kezelési ágak

A költség-hasznossági modellünkben két kezelési ág került összehasonlításra:

- Komparátor technológia a major depresszió kezelésére harmadvonalon alkalmazott standard terápia, ami lehet:
 - antidepresszívum (AD)
 - antidepresszívum kombináció (AD+AD)
 - antidepresszívum és antipszichotikum kombináció (AD+AP)
 - elektrokonvulzív kezelés (ECT)
- Vizsgált technológia az antidepresszívum terápia mellé alkalmazott rTMS kezelés, melyet fenntartó rTMS kezelés követhet részleges, vagy teljes remisszió esetén.

Sikeres rTMS terápiát követően, azaz amikor a beteg részleges, vagy teljes remisszióba kerül, fenntartó rTMS kezelés alkalmazható a relapszus/rekurrencia elkerülése érdekében, hiszen számos vizsgálat igazolta - ezáltal a klinikai gyakorlatban is elterjedt -, hogy a sikeres akut rTMS kezelést követően alkalmazott rTMS fenntartó, illetve profilaktikus terápia csökkenti az adott depressziós epizódba való visszaesés (relapszus) esélyét, valamint a remissziót követően az újabb depressziós epizód kialakulását (rekurrencia) is (Döme és mtsai, 2021).

Egészségi állapotok

Az egészségi állapotok meghatározásához egy nagy betegszámú (N=3.671), reprezentatív, major depressziós betegeket vizsgáló tanulmányt, a STAR*D vizsgálatot vettük alapul, amelyben a betegeket négy egymást követő kezelési vonal mentén követték (Rush, 2006). Azon betegek, akik nem kerültek remisszióba, illetve nem jól tolerálták az első vonalas terápiaként alkalmazott antidepresszív kezelést, másodvonalas kezelést kaptak. Azon betegek, akik a másodvonalas terápia következtében nem kerültek részleges, vagy teljes remisszióba harmadvonalas terápiában, míg a harmadvonalas kezelésre nem megfelelően reagáló betegek negyedvonalas terápiában részesültek. Az egyes kezelési vonalak esetében azon betegeket is nyomon követték, akik megfelelően reagáltak a gyógyszeres kezelésre és remisszióba kerültek.

A STAR*D tanulmányban a kutatók az egyes gyógyszeres terápiára adott választ a depresszió szintjének mérésére szolgáló QIDS-SR16 kérdőív eredménye alapján határozták meg a következők szerint:

- részleges remisszióknak felel meg a kezelés kezdetéhez képest legalább 50%-os QIDS-SR16 pontszám csökkenés,
- remisszió a QIDS-SR16 pont ≤ 5 értékben lett definiálva,
- relapszus a QIDS-SR16 pont ≥ 11 értékben került meghatározásra.

A QIDS-SR16 értéke megfeleltethető az azóta szélesebb körben elterjedt 17 elemű Hamilton Depresszió Pontozó Skálának (Hamilton Depression Rating Scale - HDSR), ahol a fenti értékek az alábbiakban alakulnak:

- remisszió a HDSR pont ≤ 7 érték esetén érhető el,
- relapszus a HDSR pont ≥ 14 érték mellett valósul meg.

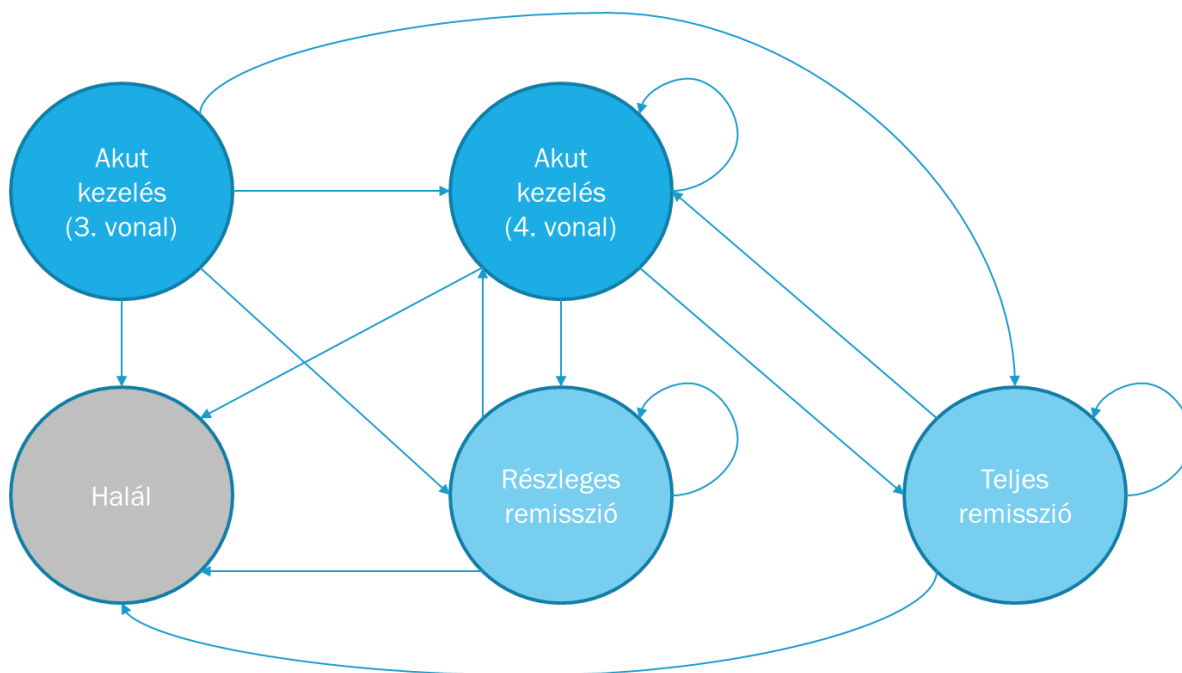
Hazai pszichiátriai szakorvosokkal egyeztetve a tanulmányban vizsgált 3. és 4. vonalbeli terápia megfelelően tükrözi a hazai gyakorlatot, ezért a vizsgálat eredményei jól alkalmazhatóak a költség-hatékonysági modellben.

Az egészség-gazdaságtani modellünkben a STAR*D vizsgálatban publikált határértékek figyelembevételével határoztuk meg azokat az egészségi állapotokat, amelyek alkalmazásával az rTMS kezelés költséghatékonysága a hazánkban jelenleg alkalmazott standard terápiás gyakorlattal szemben megfelelően vizsgálható. A modellben a kezelési vonalak és az azokra adott válasz alapján öt egészségi állapotot különítettünk el:

- akut depresszió esetén alkalmazott 3. vonalbeli terápia,
- akut depresszió esetén alkalmazott 4. vonalbeli terápia, amikor a 3. vonalbeli kezelésre nincs válasz, vagy relapszus alakult ki,
- részleges remisszió,
- teljes remisszió,
- halál.

A modellben alkalmazott egészségi állapotok és azok közötti átmenet irányait a 1. ábra mutatja be.

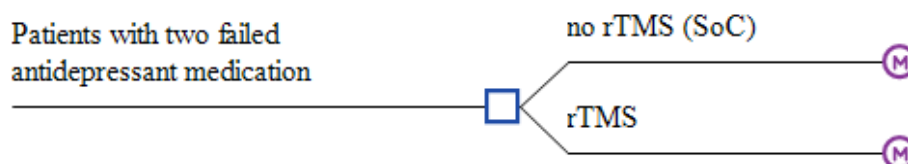
1. ábra: A Markov állapotok közötti átmenetek



Modell struktúra

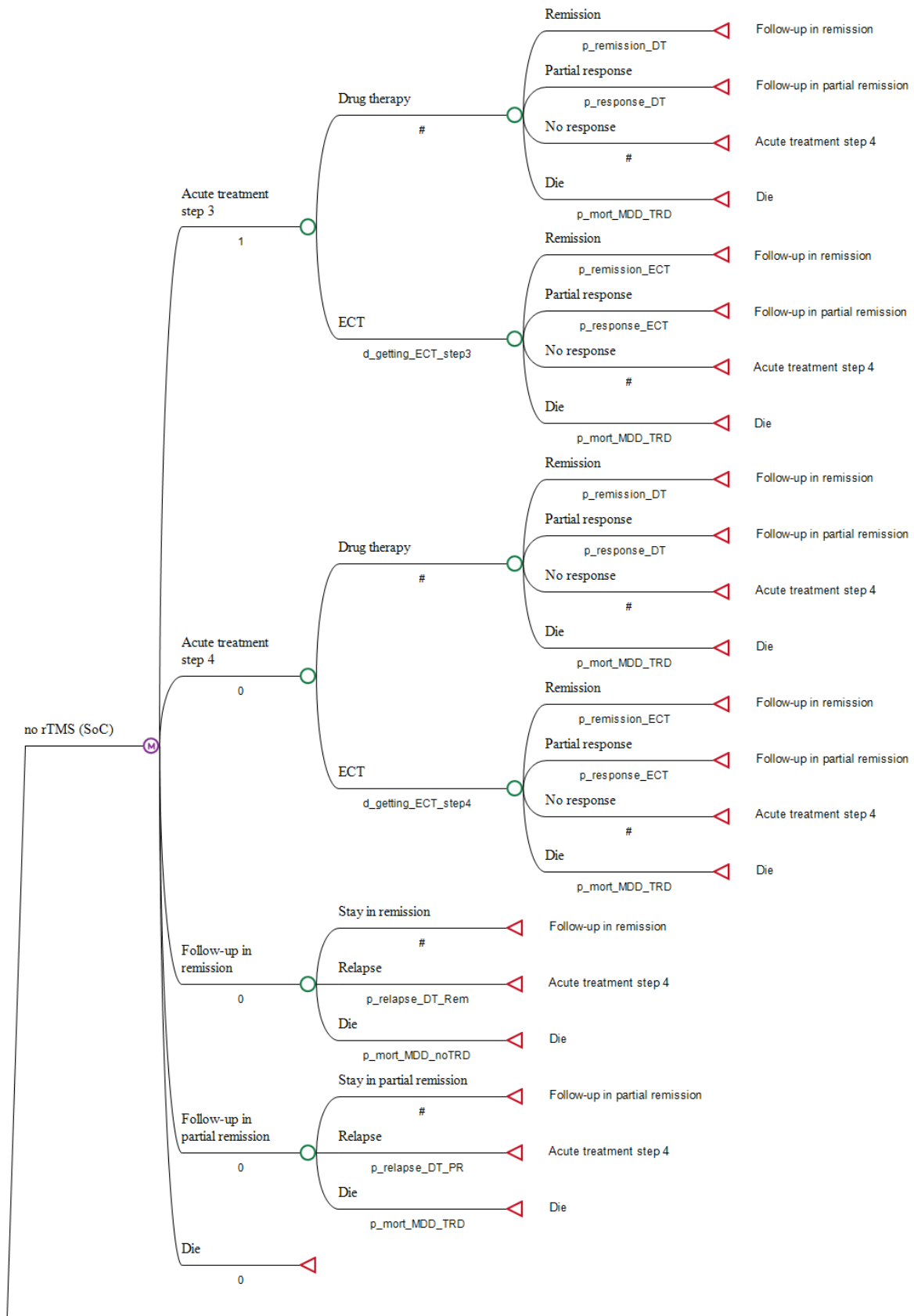
A modell részletes struktúráját a Tree Age Pro 2020 szoftver alapján készített rekurzív döntési fa modell ábrázolásával mutatjuk be. A döntési pontot követő kezelési stratégiákat a 2. ábra szemlélteti.

2. ábra: Kezelési stratégiák: Standard ellátás (SoC) versus rTMS kezelés

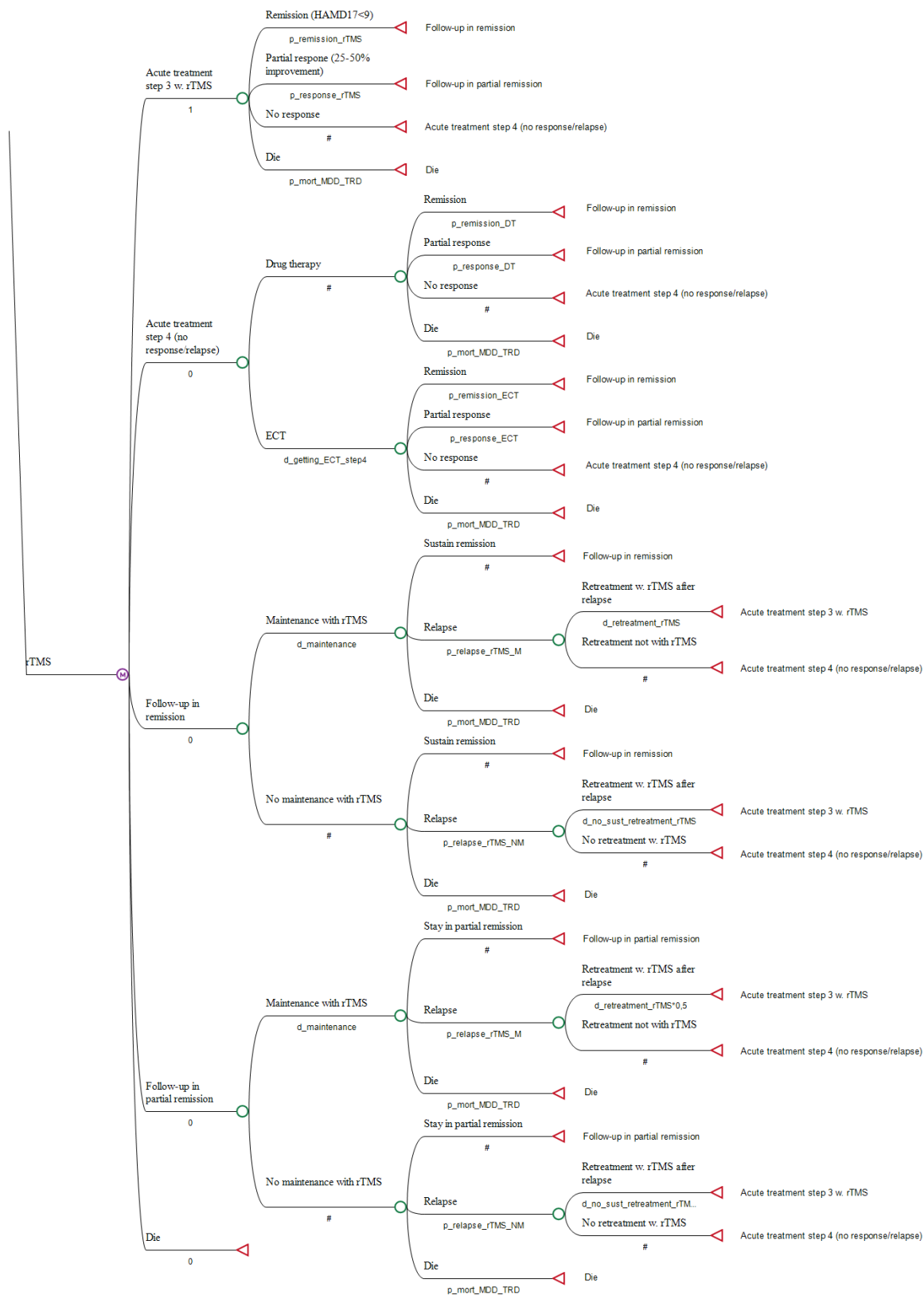


Mindkét ágon egy-egy döntési fa szerkezetben ábrázolt Markov modell szemlélteti, hogy az egyes egészségi állapotokból, milyen valószínűségi pontok mentén elágazva jut el a beteg a ciklus végén a következő állapotba (vagy jut vissza a kiinduló állapotba) A 3. ábra és 4. ábra mutatja be a standard kezelés és az rTMS kezelés döntési fa szerkezetét.

3. ábra: Standard kezelési (SoC) ág betegútjai



4. ábra: Az rTMS kezelési ág betegútjai



A modellben alkalmazott feltételezések

A modellben alkalmazott legfontosabb feltételezések a következők voltak:

- A STAR*D vizsgálatban (Rush, 2006) alkalmazott terápiás vonalak megfelelően tükrözik a hazai ellátási gyakorlatot, így a vizsgálatban bemutatott eredményesség megfelelő kiindulásként szolgál a hazai betegpopulációra vonatkozóan is.
- Egyik kezelés eredményeként sem alakul ki olyan súlyos mellékhatás, ami jelentős többletköltséggel járna vagy az életminőséget érdemben csökkentené, ezért nem szerepel a modellben a mellékhatás kezelésének egészségnyereségre, illetve költségekre gyakorolt hatása.
- A depresszió-specifikus halálozás valószínűsége minden állapotban azonos, függetlenül attól, hogy javult-e a beteg állapota vagy sem.
- Nem kell számolni tanulási görbével vagy centrum hatással, mivel a terápia szakszerű kivitelezését, az orvosok és asszisztensek képzése előzi meg, melynek költsége nem terheli az kórház vagy az egészségbiztosító költségvetését.

Modell paraméterek

A modellben alkalmazott paramétereket a 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat: Modell paraméterek összefoglaló táblázata

Paraméter neve	Paraméter jelentése	Paraméter értéke
c_acute_hosp	a kórházi kezelés egyszeri költsége	340.385 Ft*p_hosp_acute
c_death	a halál egyszeri költsége	55.323 Ft
c_drug_therapy	a gyógyszeres terápia kéthavi költsége	9.730 Ft
c_ECT	ECT költsége (fekvőbeteg-ellátás)	340.385 Ft
c_rTMS_acute	az rTMS kezelés egyszeri költsége	237.739 Ft
c_rTMS_maintenance	az rTMS fenntartó terápia kéthavi költsége	40.728 Ft
d_getting_ECT_step3	ECT alkalmazásának valószínűsége a 3. vonalban	0,10
d_getting_ECT_step4	ECT alkalmazásának valószínűsége a 4. vonalban	if(ECT_Nr=0;d_getting_ECT_step4_1st;d_getting_ECT_step4_rep)
d_getting_ECT_step4_1st	ECT első alkalmazásának valószínűsége a 4. vonalban	0,25
d_getting_ECT_step4_rep	ECT ismételt alkalmazásának valószínűsége a 4. vonalban	0,05
d_maintenance	fenntartó terápia alkalmazásának valószínűsége	if(Step=3;d_maintenance_st3;0)
d_maintenance_st3	fenntartó terápia alkalmazásának valószínűsége a 3. vonalban	0,65
d_no_sust_retreatment_rTMS	a relapszus utáni újramegoldás valószínűsége rTMS-sel, ha nem volt fenntartó rTMS-terápia	0,79
d_retreatment_rTMS	relapszus utáni újramegoldás valószínűsége relapszus után, amikor fenntartó rTMS terápia volt	0,78
p_hosp_acute	a kórházba kerülés valószínűsége az akut epizód során	0,4
p_mort_MDD_TRD	terápia-rezisztens depressziós betegek halálozásának valószínűsége	0,0048

Paraméter neve	Paraméter jelentése	Paraméter értéke
p_relapse_DT_PR	a relapszus valószínűsége a gyógyszeres terápia részleges remissziója után	if(step=3;p_relapse_DT_PR_st3;p_relapse_DT_PR_st4)
p_relapse_DT_PR_st3	a relapszus valószínűsége a gyógyszeres terápia részleges remissziója után a 3. vonalban	0,614
p_relapse_DT_PR_st4	a relapszus valószínűsége a gyógyszeres kezelés részleges remissziója után a 4. vonalban	0,64
p_relapse_DT_Rem	a relapszus valószínűsége a gyógyszeres terápia remissziója után	if(step=3;p_relapse_DT_Rem_st3;p_relapse_DT_Rem_st4)
p_relapse_DT_Rem_st3	a relapszus valószínűsége a gyógyszeres terápia remissziója után a 3. vonalban	0,25
p_relapse_DT_Rem_st4	a relapszus valószínűsége a gyógyszeres terápia remissziója után a 4. vonalban	0,426
p_relapse_rTMS_M	a relapszus valószínűsége a fenntartó rTMS után	0,173
p_relapse_rTMS_NM	a relapszus valószínűsége a fenntartó rTMS nélkül	0,494
p_remission_DT	remisszió valószínűsége gyógyszeres kezelés esetén	if(step=3;p_remission_DT_st3;p_remission_DT_st4)
p_remission_DT_st3	remisszió valószínűsége gyógyszeres kezelés esetén a 3. vonalban	0,137
p_remission_DT_st4	remisszió valószínűsége gyógyszeres kezelés esetén a 4. vonalban	0,13
p_remission_ECT	remisszió valószínűsége ECT alkalmazása esetén	0,581
p_remission_rTMS	remisszió valószínűsége rTMS alkalmazása esetén	if(step=3;p_remission_DT_st3*RR_remission_rTMS;p_remission_DT_st4*RR_remission_rTMS)
p_response_DT	részleges válasz valószínűsége gyógyszerterápia alkalmazásakor	if(step=3;p_response_DT_st3;p_response_DT_st4)
p_response_DT_st3	részleges válasz valószínűsége gyógyszerterápia alkalmazásakor a 3. vonalban	0,168
p_response_DT_st4	részleges válasz valószínűsége gyógyszerterápia alkalmazásakor a 4. vonalban	0,163
p_response_ECT	részleges válasz valószínűsége az ECT alkalmazása esetén	0,262
p_response_rTMS	részleges válasz valószínűsége az rTMS alkalmazása esetén	if(step=3;p_response_DT_st3*RR_response_rTMS;p_response_DT_st4*RR_response_rTMS)
RR_remission_rTMS	a remisszió relatív javulása (RR) rTMS alkalmazása esetén	2,65
RR_response_rTMS	a részleges válasz relatív javulása (RR) rTMS alkalmazása esetén	1
u_death	a halál hasznossága	0
u_incr_partial_remission	a részleges remisszió többlethasznossága	0,13
u_incr_remission	a remisszió többlethasznossága	0,26
u_no_response	a 'nincs megfelelő válasz' állapot kéthavi QALY értéke	0,56/6
u_no_response_baseline	a 'nincs megfelelő válasz' állapot hasznossága	0,56
u_partial_remission	a részleges remisszió kéthavi QALY értéke	(u_no_response_baseline+u_incr_partial_remission)/6
u_remission	a remisszió kéthavi QALY értéke	(u_no_response_baseline+u_incr_remission)/6

Trackerek

A szimulációs modellben a betegek útjának rögzítéséhez a következő un. „tracker” paramétereket alkalmaztuk:

- $ECT_Nr = ECT_Nr+1$: a paramatérer értéke minden ECT kezeléssel eggyel nő
- $Step = 3$ vagy $Step = 4$: a paraméter azt határozza meg, hogy a beteg 3. vagy 4. vonalbeli terápiát kap-e. Ez befolyásolja, hogy milyen valószínűséggel részesül valamilyen terápiában. Például az rTMS ágon, ha beteg a 4. vonalbeli terápiáról ($Step=4$) kerül remisszióba, abban az esetben már nem részesül fenntartó terápiában ($d_maintenance=0$).

A trackerek segítségével realiztikusabb betegutakat tudunk szimulálni.

6. Egészségnyereség

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az átmeneti valószínűségek a komparátor ágon, azaz a standard kezelés esetén a STAR*D vizsgálatból (Rush, 2006), valamint Alves 2016-os publikációjából, míg a vizsgált kezelési ágon, azaz az rTMS terápia esetén saját meta-analízisből, valamint Richieri 2013-as tanulmányából származnak. A terápiaválasztás valószínűségei hazai kérdőíves felmérésből erednek, míg a halálozás valószínűsége nemzetközi és hazai szakirodalmi források alapján kerültek meghatározásra.

6.1. Modellben alkalmazott valószínűségek

6.1.1. Terápiaválasztás valószínűsége

A depressziós betegek ellátása során a terápiára adott válasz függvényében és a beteg egyéb jellemzőit figyelembe véve a pszichiáter szakorvos többféle terápiás stratégiát követhet. Ezért a költség-hasznossági modellünkben a terápiás útvonalakon történő elágazásokat a szakértőként bevont pszichiátriai szakorvosok által adott konszenzusos válaszokból származtattuk. Ezek a valószínűségi változók a modellben „d”-vel kezdődő paraméternévvel lettek ellátva.

Annak érdekében, hogy a költség-hatékonysági modell minél jobban tükrözze a hazai klinikai gyakorlatot két körben egyeztetettünk a hazai pszichiátriai szakma képviselőivel:

1. kérdőíves felmérés keretében adatokat gyűjtöttünk a gyógyszeres terápiára nem megfelelően reagáló, illetve terápia-rezisztens major depressziós betegek kezelési gyakorlatáról, valamint
2. konszenzus megbeszélés keretében validáltuk a kialakított modell struktúráját, a betegutakat, a kezelésbe vont betegpopulációt, valamint a kezelési alternatívákat.

A kérdőíves felmérésben az alábbi intézetek vettek részt:

- Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika
- Nyíró Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet
- Pécsi Tudományegyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika
- Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Pszichoterápiás Klinika
- Debreceni Egyetem, Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Felnőtt Pszichiátriai Osztály

A kiküldött kérdőívben a gyógyszeres terápiára nem megfelelően reagáló, illetve terápia-rezisztens depressziós páciensek ellátására vonatkozóan az alábbi kérdéseket tettük fel:

- Gyógyszeres terápiára nem megfelelően reagáló, illetve terápia-rezisztens depressziós páciensek esetében milyen gyakran alkalmazza jelenleg az alábbi gyógyszeres terápiás lehetőségeket:
 - gyógyszerváltás (az előzőleg beállított AD elhagyása és helyette új AD beállítása)?
 - augmentáció (az előzőleg beállított AD megtartása és hatásának felerősítése egy másik gyógyszerrel, pl. lítiummal vagy antipszichotikumokkal, stb.)?
 - kombináció (az előzőleg beállított AD megtartása és mellé egy újabb AD beállítása)?

- Terápiára nem megfelelően reagáló, illetve terápia-rezisztens depressziós páciensek esetében mekkora valószínűséggel alkalmazza(ná) az ECT kezelést
 - két sikertelen kezelési próbálkozást (egy AD és egy rTMS) követően, ha a páciens részlegesen reagált (részleges remisszió), vagy nem reagált (relapszus) megfelelően?
 - három sikertelen kezelési próbálkozást (kettő AD és egy rTMS) követően, ha a páciens részlegesen reagált (részleges remisszió), vagy nem reagált (relapszus) megfelelően?
 - további sikertelen kezeléseket (pl. AD, rTMS, ECT) követően, ha a páciens részlegesen reagált (részleges remisszió), vagy nem reagált (relapszus) megfelelően?
- Terápiára nem megfelelően reagáló, illetve terápia-rezisztens depressziós páciensek esetében mekkora valószínűséggel alkalmazza(ná) a TMS kezelést
 - fenntartó kezelésként, ha előzőleg a páciens remisszióba került a TMS kezelés mellett?
 - újra akut kezelésként, ha
 - az előzőleg sikeresen alkalmazott akut TMS kezelést követő fenntartó TMS kezelés mellett relapszus alakul ki?
 - az előzőleg sikeresen alkalmazott akut TMS kezelést követően nem alkalmazunk fenntartó TMS kezelést és relapszus alakul ki?

A kérdésekre adott válaszokat a klinikák, kórházak betegszámai alapján súlyozott átlaggal vettük figyelembe. A súlyokat az egyes pszichiátriai osztályokról elbocsátott betegek 2019. évi száma alapján képeztük, melyeket a 6. táblázatban foglaltunk össze.

6. táblázat: A pszichiátriai osztályokról elbocsátott betegek 2019. évi száma alapján képzett súlyok

INTÉZET	Pszichiátriai osztályról elbocsátott betegek száma összesen 2019-ben	Súly
PTE (Pécs)	1.339	11%
OPAI (Budapest)	4.205	36%
SZTE (Szeged)	1.325	11%
DTE (Debrecen)	2.135	18%
SE (Budapest)	2.683	23%
ÖSSZESEN	11.687	100%

*forrás: NEAK: Kórházi ágyszám- és betegforgalmi kimutatás 2019.

A költség-hatékonysági modellbe a kérdőívre érkezett válaszok súlyozott átlagaként meghatározott valószínűségi adatok kerültek beépítésre. A kérdőívre adott válaszokat a Melléklet 50. táblázata, míg a modellbe beépített adatokat a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat: A kérdőíves felmérésből származó modell paraméterek

Paraméter leírása	Érték
fenntartó rTMS kezelés valószínűsége	65%
újabb akut rTMS kezelés valószínűsége, ha az előzőleg sikeresen alkalmazott akut TMS kezelést követő fenntartó TMS kezelés mellett relapszus alakul ki	78%
újabb akut rTMS kezelés valószínűsége, ha az előzőleg sikeresen alkalmazott akut TMS kezelést követően nem alkalmazunk fenntartó TMS kezelést és relapszus alakul ki	79%
2 megelőző gyógyszeres terápiát követően a gyógyszerelváltás (az előzőleg beállított AD elhagyása és helyette új AD beállítása) valószínűsége	47%
2 megelőző gyógyszeres terápiát követően az augmentáció (az előzőleg beállított AD megtartása és hatásának felerősítése egy másik szerrel, pl. lítiummal vagy antipszichotikummal) valószínűsége	23%
2 megelőző gyógyszeres terápiát követően a kombináció (az előzőleg beállított AD megtartása és mellé egy újabb AD beállítása) valószínűsége	29%

A Pécsi Tudományegyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, valamint a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika munkatársai konszenzus megbeszélés keretében validálták a modell struktúráját, a terápiás utakat, a kezelésbe vont betegpopulációt, az alkalmazott terápiák körét, valamint a kérdőíves felmérés eredményét. A megbeszélés kérdéseit, valamint a konszenzusos válaszokat mutatja be a Melléklet 51. táblázata, míg a modellbe beépített paramétereket foglalja össze a 8. táblázat.

8. táblázat: Konszenzus megbeszélésből származó modell paraméterek

Kérdések	Konszenzusos válaszok
2 sikertelen AD terápia után a betegek hány %-a részesül gyógyszeres és ECT terápiában?	ECT: 10% Gyógyszer: 90%
3 sikertelen AD után a betegek hány %-a részesül gyógyszeres és ECT terápiában?	ECT: 25% Gyógyszer: 75%
2 sikertelen AD és 1 sikertelen ECT után a betegek hány %-a részesül gyógyszeres és ECT terápiában?	ECT: 5% Gyógyszer: 95%
Akut fázisban 3. vonalbeli gyógyszeres terápiában részesülők hány %-a részesül kórházi kezelésben?	40%

6.1.2. Komparátor terápiák esetén alkalmazott valószínűségek

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az átmeneti valószínűségek a komparátor ágon, azaz a standard kezelés esetén a STAR*D vizsgálatból (Rush, 2006), valamint Alves és munkatársainak vizsgálatából (Alves, 2016) származnak.

A komparátorként alkalmazott gyógyszeres terápia hatásossági adatai egy nagy betegszámú (N=3.671), 12 hónapig tartó, reprezentatív, major depressziós betegeket vizsgáló tanulmányból a STAR*D vizsgálatból származnak. A STAR*D vizsgálatba olyan felnőtt major depressziós betegeket vontak be, akiket járóbeteg-ellátás keretében antidepresszív gyógyszeres terápiában részesítettek. A vizsgálat nyomonkövette a betegeket az első gyógyszeres kezeléstől a negyedik vonalas terápia végéig. Azon betegek, akik nem kerültek remisszióba, illetve nem tolerálták az adott gyógyszeres kezelést, a következő vonalas terápiára léptek tovább. A vizsgálatban mind a remisszióba kerülő, mind a terápiát váltó betegek kezelését követték és meghatározták az egyes kezelési vonalra kerülő betegek számát, valamint a remisszió és a relapszus arányát. A vizsgálatban azon betegek kerültek remisszióba, akik a QIDS-SR16 kérdőív alapján legfeljebb 5 pontot, míg a HDRS kérdőív alapján legfeljebb 7 pontot értek el. Azon betegek, akik a QIDS-SR16 kérdőív alapján legalább 11 pontot, míg a HDRS kérdőív alapján legalább 14 pontot értek el, relapszusba kerültek. (Rush, 2006)

Hazai pszichiátriai szakorvosokkal történt egyeztetés alapján a STAR*D tanulmányban vizsgált harmadik és negyedik vonalbeli terápia megfeleltethető a hazai klinikai gyakorlatnak, ezért a vizsgálat eredményei jól alkalmazhatóak a költség-hatékonysági modellben.

Az egyes terápiás vonalak esetén alkalmazott kezelések eredményességét a közlemény 3. számú táblázata foglalja össze, melyet a 9. táblázatban mutatunk be.

9. táblázat: A STAR*D vizsgálat eredményességi táblázata

TABLE 3. Acute Treatment Outcomes by Treatment Step

Feature	Treatment Step ^a							
	Step 1 (N=3,671)		Step 2 (N=1,439)		Step 3 (N=390)		Step 4 (N=123)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
QIDS-SR ₁₆ score at entry to step	15.4	4.3	12.3	4.9	13.4	4.6	14.0	4.6
QIDS-SR ₁₆ score at exit from step	8.6	5.8	9.4	5.8	11.5	5.5	12.0	5.7
Change in QIDS-SR ₁₆ during step (%)	-43.4	36.1	-20.3	51.9	-12.3	34.4	-11.6	37.1
Weeks to remission ^b (for those remitting)	6.3	3.8	5.4	4.5	5.6	4.4	7.4	4.8
Weeks to response ^c (for those responding)	5.5	3.5	6.5	4.0	6.4	4.1	8.3	4.4
Weeks in treatment	10.1	4.1	9.3	5.0	8.6	5.2	9.2	5.3
Cumulative weeks in treatment	10.1	4.1	19.1	6.9	28.1	8.6	37.9	8.9
	N	%	N	%	N	%	N	%
Remission at each step exit	1,346	36.8	439	30.6	53	13.7	16	13.0
Response in each step	1,776	48.6	408	28.5	65	16.8	20	16.3
Intolerable side effects ^d	599	16.3	281	19.5	100	25.6	37	30.1

^a Sums do not always equal N due to missing values. Percentages are based on available data.

^b Exit QIDS-SR₁₆ ≤ 5.

^c 50% or more reduction in QIDS-SR₁₆ score from entry score at each step.

^d Proportion of participants who left the level prior to 4 weeks for any reason and those who left thereafter whose exit form indicated intolerance.

A STAR*D vizsgálat eredményei alapján, harmadik és negyedik vonalban alkalmazott gyógyszeres terápia részleges, illetve teljes remissziós rátáit mutatja be a 10. táblázat.

10. táblázat: A STAR*D vizsgálatból származó és a modellben alkalmazott teljes és részleges remissziós ráták

Paraméter neve	Paraméter leírása	Paraméter értéke
p_remission_DT_st3	remisszió valószínűsége gyógyszeres kezelés esetén a 3. vonalban	0,137
p_remission_DT_st4	remisszió valószínűsége gyógyszeres kezelés esetén a 4. vonalban	0,13
p_response_DT_st3	részleges válasz valószínűsége gyógyszeres kezelés esetén a 3. vonalban	0,168
p_response_DT_st4	részleges válasz valószínűsége gyógyszeres kezelés esetén a 4. vonalban	0,163

A részleges és teljes remissziót követő relapszus valószínűségét a közlemény 5. számú táblázata foglalja össze, melyet a 11. táblázatban mutatunk be.

11. táblázat: A STAR*D vizsgálat relapszus rátái

TABLE 5. Remission Status at Follow-Up Entry and Relapse Rates for Participants Entering Follow-up From Each Treatment Step

Treatment Step and Remission Status at Follow-Up Entry	Number Entering Follow-Up Phase	Remission Rate at Follow-Up Entry (%) ^a	QIDS-SR ₁₆ Score at Entry ^b	Number With at Least One Post-baseline Contact ^c	Relapse Rate (%) ^d	Months to Relapse (of those relapsing)
Step 1 (N=3,671) ^e	1,475	73.7	4.0	1,133	40.1	4.1
In remission	1,085		2.7	841	33.5	4.4
Not in remission	388		7.7	290	58.6	3.6
Step 2 (N=1,439) ^e	622	61.8	5.1	479	55.3	3.9
In remission	383		3.0	291	47.4	4.5
Not in remission	237		8.3	186	67.7	3.2
Step 3 (N=390) ^e	102	34.7	6.8	79	64.6	3.1
In remission	35		3.3	28	42.9	3.9
Not in remission	66		8.6	50	76.0	3.0
Step 4 (N=123) ^e	49	30.6	8.3	38	71.1	3.3
In remission	15		3.3	14	50.0	2.5
Not in remission	34		10.5	24	83.3	3.5

^a All treatment step pairwise comparisons significant at p<0.0001 except for Step 3 versus Step 4 (p<0.63).

^b All treatment step pairwise comparisons significant at p<0.0001 except for Step 3 versus Step 4 (p<0.05).

^c Patients who made at least one call to the interactive voice response system.

^d Proportion of subjects relapsing of those who made at least one postbaseline call to the interactive voice response system. Treatment step pairwise comparisons showed only Step 1 to be significantly different from the rest (p<0.0001).

^e Ns represent the number of subjects who entered the step.

A STAR*D vizsgálat eredményei alapján, harmadik és negyedik vonalban alkalmazott gyógyszeres terápia részleges, illetve teljes remissziót követően kialakuló relapszus rátákat mutatja be a 12. táblázat.

12. táblázat: A STAR*D vizsgálat alapján számított és a modellben alkalmazott relapszus ráták

	Publikációban megjelenő adat			Kéthavi számított érték	
	Relapszus ráta	Relapszusig tartó idő (hónap)	Replaszus-mentesség rátája	Replaszus-mentesség	Relapszus
3. vonal					
Remisszióban	42,90%	3,9	57,10%	75,0%	25,0%
Részleges remisszióban	76,00%	3	24,00%	38,6%	61,4%
4. vonal					
Remisszióban	50,00%	2,5	50,00%	57,4%	42,6%
Részleges remisszióban	83,30%	3,5	16,70%	36,0%	64,0%

A komparátorként alkalmazott ECT kezelés hatásossága Alves és munkatársai vizsgálatából származnak, melyben a gyógyszeres terápiát és az ECT kezelést hasonlították össze kórházban kezelt depressziós betegek körében (Alves, 2016). Az ECT kezelésben részesülő betegek esetén megfigyelt teljes és részleges remissziós rátákat mutatja be a 13. táblázat.

13. táblázat: ECT kezelés esetén mért teljes és részleges remissziós ráták

Paraméter neve	Paraméter leírása	Paraméter értéke
p_remission_ECT	remisszió valószínűsége ECT alkalmazása esetén	0,581
p_response_ECT	részleges válasz valószínűsége ECT alkalmazása esetén	0,262

6.1.3. rTMS kezelés esetén alkalmazott valószínűségek

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az átmeneti valószínűségek a vizsgált kezelési ágon, azaz az rTMS terápia esetén saját meta-analízisből származnak. A költség-hatékonysági modellben az rTMS kezelés eredményességre vonatkozó input adatokat a nemzetközi szakirodalomban megjelent álkezeléses kontrollcsoportot (rTMS vs. sham control) tartalmazó randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) meta-analízisével állítottuk elő. Az rTMS kezelés eredményességét a meta-analízis alapján számított relatív javulás (RR) és a STAR*D vizsgálat kiinduló értékeinek szorzata alapján határoztuk meg.

META-ANALÍZIS MÓDSZERTANA

Az irodalomkeresést a korábban megjelent meta-analízisek áttekintésével kezdtük meg, amelyek a gyógyszer-rezisztens major depressziós betegek körében vizsgálták az rTMS beavatkozás eredményességét. Keresésünkben két meta-analízist is tartalmazó publikációt azonosítottunk (Berlim et al., 2013; Nguyen & Gordon, 2015), melyek egyenként 29 és 25 egymással jelentős átfedésben lévő összesen 33 publikációt elemeztek. Ebből 3 közleményt ki kellett zárni, mert az egészségi állapotok definíciója nem felelt meg az elemzésünk szempontjából releváns állapotoknak, így összesen 30

közleményt vizsgáltunk. Tekintettel arra, hogy az utolsó meta-analízist 2015-ben publikálták, és az elemzésben figyelembe vett adatok a 2015 után megjelent RCT-kre is kiterjedjenek, célzott irodalomkeresést végeztünk PubMed és Scopus adatbázisok bevonásával, a 2010 és 2020 közötti időszakra, az alábbi keresési kifejezést használva:

- (TITLE-ABS-KEY (rtms OR "repetitive transcranial magnetic stimulation") AND TITLE-ABS-KEY ("major depressive disorder" OR "treatment resistant depression") AND TITLE-ABS-KEY (sham OR "sham control"))

A két adatbázisban a találatok deduplikációja után összesen 260 publikációt találtunk. A publikációk cím és absztrakt alapú szűrése után 54, míg a teljes szöveges szűrési eljárás végén 20 a keresési feltételeknek megfelelő teljes formájában elérhető cikket találtunk. Ezt a 20 cikket a meta-analízis bevonási kritériumai szerint újra ellenőriztük és két valamennyi feltételnek megfelelő és a korábbi meta-analízisekben nem szereplő cikket azonosítottunk (Blumberger et al., 2016; Yesavage et al., 2018).

Meta-analízisünkben a korábbi meta-analízisekből bevonható 30 közleményt, illetve a saját irodalomkeresésünk eredményeként talált 20 közleményből származó további két publikációt, azaz összesen 32 cikket vizsgáltunk különböző alcsoport bontásban. A 32 cikkből a modell bemeneti értékeinek meghatározásához egy 20 cikkből álló alcsoportot alakítottunk ki és elemeztünk, melyeket a Melléklet 49. táblázatában foglaltunk össze.

A meta-analízisbe azon publikációkat vontuk be, ahol volt elérhető adat:

- a betegek korábbi sikertelen gyógyszeres terápiáinak számáról:
 - 24 esetben legalább 2 korábbi sikertelen gyógyszeres terápia (≥ 2), míg 8 esetben kevesebb mint 2 (< 2),
- arról, hogy az rTMS kezelést monoterápia vagy kiegészítő (add-on) terápia formájában alkalmazták:
 - 24 cikkben kiegészítő kezelésként (add-on/augmentation), míg 8 cikkben monoterápiaként (monotherapy) alkalmazták,
- az rTMS beavatkozás frekvencia tartományáról:
 - high (1, 5, 10, 20 Hz),
- az alkalmazott motoros küszöbről (MT):
 - 80-120%,
- az ülések számáról (N of sessions):
 - 10 és 30 között,
- a kezelés során alkalmazott impulzusok számáról (N of pulses):
 - 8.000-120.000 impulzus, és
- az alkalmazott mérőeszközről, amivel a betegek depressziós állapotát mérték:
 - HAMD, MADRS, HRDS.

A 32 azonosított cikkből a vizsgálati kérdésnek megfelelő szűkítéseket alkalmazva a meta-analízisünket azon 20 publikáció felhasználásával végeztük el, ahol a korábbi gyógyszeres kezelések száma meghaladta a kettőt (≥ 2) és add-on vizsgálati elrendezést alkalmaztak, azaz az rTMS kezelés a gyógyszeres terápia kiegészítőjeként jelent meg (Melléklet 49. táblázat). A korábbi meta-analízisek és az orvosszakmai szakértői vélemények alapján, a magas frekvenciás beavatkozások között ezen túl további csoport kialakító megkülönböztetést nem alkalmaztunk.

A cikkekből a klinikai gyakorlatnak megfelelően az aktív és az álkezeléses csoportra vonatkozóan kigyűjtöttük a teljes betegszámot és a kezelésre remisszióba kerülő (remission) és választ adó (response) betegek számát. Az elemzésbe bevont cikkekben a választ mutató betegek csoportja tartalmazza a remisszióban lévő betegek teljes körét is. Az egészség-gazdaságtani elemzésben alkalmazott modell azonban három elkülönített egészségügyi állapotot (remission, partial remission, no response) alkalmaz, így a modell bemeneti értékeinek meghatározásához a response állapotban lévő betegek számából kivontuk a remissziós állapotban lévő betegek számát annak érdekében, hogy megkapjuk a kezelésre részben reagáló (partial remission) betegek számát. Mivel azonban a korábban kiválasztott 20 publikációból csak 10 cikk tartalmazott megfelelő adatokat ezen transzformáció elvégzéséhez, így az elemzésbe bevont publikációk számát tovább csökkentettük. Végül ezen 10 cikk meta-analízise alapján kalkulált paraméterek kerültek a modellben alkalmazásra, melyeket a 14. táblázat mutat be.

14. táblázat: A meta-analízisbe bevont 10 cikk adatainak összefoglaló táblázata

Article	Type of therapy	Hz	MT	N of drug trials	N of sessions	N of pulses	Applied depression Scale	Randomized double blinded Sham controlled
Filipčić 2019	Augmentation	10 Hz	120%	>=2	20	60000	HAMD-17, MADRS	Y
Taylor 2018	Augmentation	10 Hz	120%	>=2	20	60000	MADRS, HRSD, QIDS-SR, GAD-7	Y
Blumberger 2016	Augmentation	10 Hz	120%	>=2	15	31500	HAMD	Y
Bakim 2012	Augmentation	20Hz	80% and 110%	>=2	30	24000	HAMD-17, MADRS	Y
Blumberger 2012	Augmentation	10 Hz	>100%	>=2	15	21750	HDRS	Y
Rossini 2005a	Augmentation	15 Hz	80% and 100%	>=2	10	6000	HAMD, CGI-S, CGI-I	Y
Su 2005	Augmentation	5 Hz, 20 Hz	100%	>=2	10	16000	HAMD, HAM-A, CGI-S, BDI	Y
Koerselman 2004	Augmentation	20Hz	80%	>=2	10	8000	HAMD	Y
Boutros 2002	Augmentation	20Hz	80%	>=2	10	8000	HAMD	Y
Padberg 2002	Augmentation	10 Hz	90% and 100%	>=2	10	15000	MADRS, HRSD	Y

A meta-analízisben véletlen hatás (random effect) modellt és inverz szórás (inverz variance) súlyozást alkalmazva számoltuk ki a remisszió és a részleges remisszió állapotba kerülés relatív kockázatát (RR, relative risk) a kezelt betegcsoportban az álkezeléses betegcsoportéhoz képest. Az elemzések legfontosabb kimenetele a kombinált eredményességi mérőszám (combined effect size) és a hozzá tartozó konfidencia intervallum (95% CI), ami alacsony heterogenitást mutató tanulmányok együttes elemzése esetén alkalmazható és statisztikai módszertannal a különbség értelmezhető. Meta-analízisünket a Meta-Essentials tools nevű szabadon elérhető excel alapú eszköz segítségével készítettük (Suurmond et al., 2017; van Rhee et al., 2018).

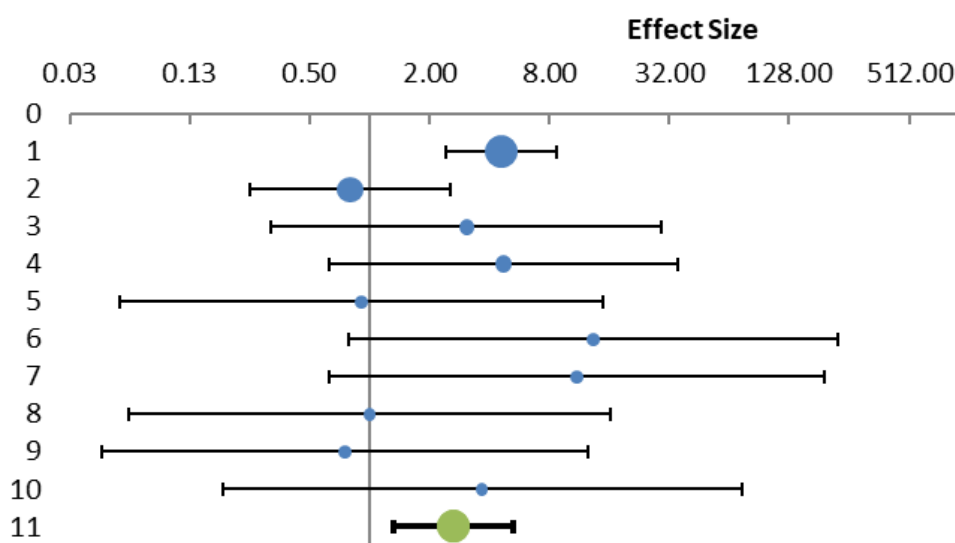
META-ANALÍZIS EREDMÉNYEI

REMISSZIÓ

A 20 bevont cikkből 10 cikk tartalmazott információt a remisszióra vonatkozóan. Az elemzésünk alapján a bevont tanulmányokból származó adatok heterogenitása alacsony ($p_Q=0,228$, $I^2=23,36$), így a kombinált eredményességi mérőszám és annak statisztikai vizsgálata, valamint az ebből származó konfidencia intervallum értelmezhető.

Elemzésünk alapján a remisszió állapotba kerülés relatív kockázata az rTMS kezelést kapó betegek csoportjában 2.65 (95% CI: 1.37-5.31, $p=0,002$), melyet a 15. táblázat és az 5. ábra mutat be.

5. ábra: Forest plot az rTMS kezelés eredményességéről (remisszió, 10 publikáció)



RESPONSE

1. KLINIKAI GYAKORLATNAK MEGFELELŐ RESPONSE ÁLLAPOT

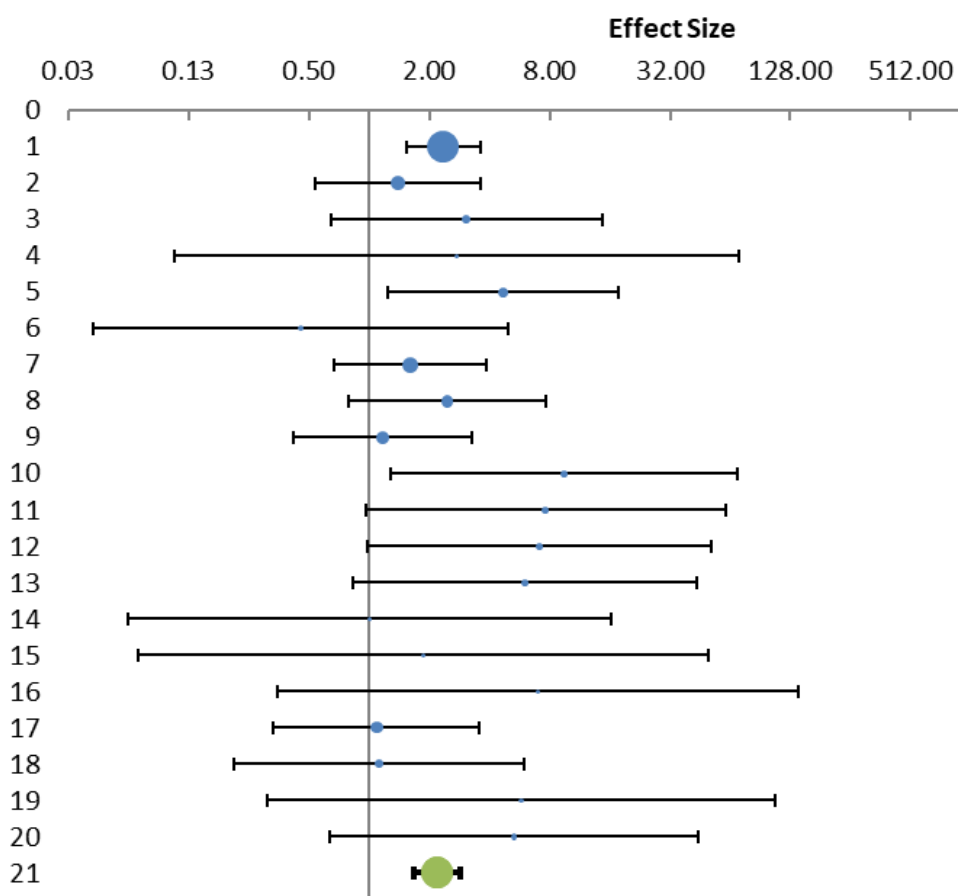
A 20 bevont cikk mindegyike alkalmas volt arra, hogy a klinikai gyakorlatban megszokott módon a response állapotba kerülés relatív kockázatát kiszámoljuk.

Az elemzésünk alapján a bevont tanulmányokból származó adatok heterogenitása alacsony ($p_Q=0,580$, $I^2=0,00\%$), így a kombinált eredményességi mérőszám és annak statisztikai vizsgálata, valamint az ebből származó konfidencia intervallum értelmezhető.

Elemzésünk alapján a response állapotba kerülés relatív kockázata, a klinikai gyakorlatban alkalmazott módszer szerint, az rTMS kezelést kapó betegek csoportjában 2.19 (95% CI: 1.68 – 2.86, $p=0,000$), melyet a 15. táblázat és a 6. ábra mutat be.

Ez az adat a modellünkben nem alkalmazható, mert a response állapotban lévő betegek csoportja nem homogén, a klinikai gyakorlatnak megfelelően tartalmazza a remisszióban lévő betegek számát is.

6. ábra: Forest plot az rTMS kezelés eredményességéről (response, klinikai, 20 publikáció)



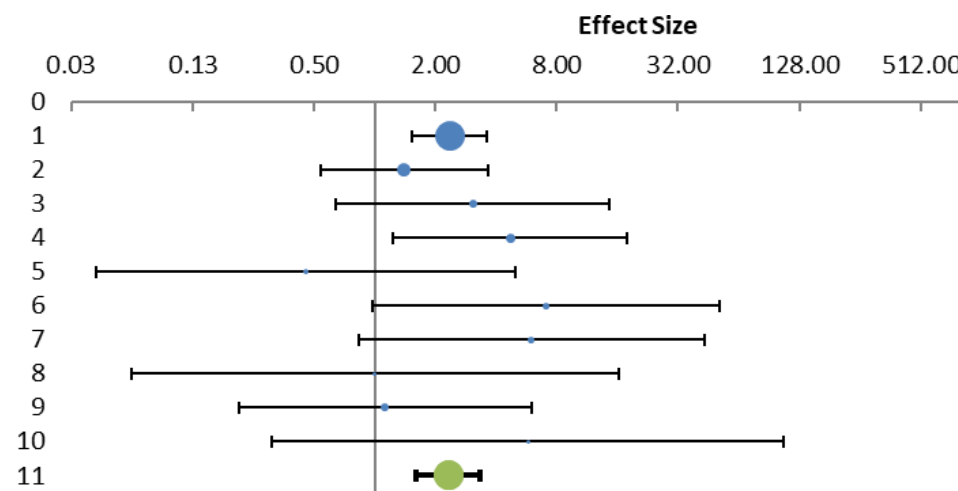
2. KLINIKAI GYAKORLATNAK MEGFELELŐ RESPONSE ÁLLAPOT (SZÚKÍTETT PUBLIKÁCIÓS KÖR)

A 20 bevont cikkből 10 cikk tartalmazott információt a remisszióra és response-ra vonatkozóan, így ezen cikkek körében a klinikai gyakorlatnak és a modellünknek megfelelő módon is elvégeztük a meta-analízist.

Az elemzésünk alapján a bevont tanulmányokból származó adatok heterogenitása ezen cikkek körében is alacsony ($p_Q=0,514$, $I^2=0,00\%$), így a kombinált eredményességi mérőszám és annak statisztikai vizsgálata, valamint az ebből származó konfidencia intervallum értelmezhető.

Elemzésünk alapján a response állapotba kerülés relatív kockázata, a klinikai gyakorlatban alkalmazott módon, az rTMS kezelést kapó betegek csoportjában 2.32 (95% CI: 1.61-3.32, $p=0,000$), melyet a 15. táblázat és a 7. ábra mutat be.

7. ábra: Forest plot az rTMS kezelés eredményességéről (response, klinikai, 10 publikáció)

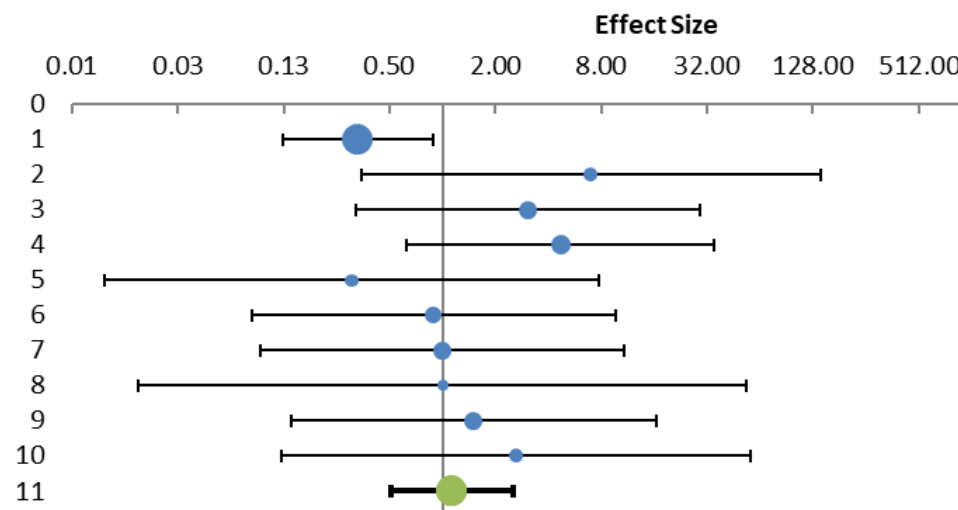


3.AZ EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI MODELL FELÉPÍTÉSÉNEK MEGFELELŐ PARTIAL REMISSION ÁLLAPOT (SZÚKÍTETT PUBLIKÁCIÓS KÖR)

Az elemzésünk alapján a bevont tanulmányokból származó adatok heterogenitása ezen cikkek körében is alacsony ($p_Q=0,268$, $I^2=19.01\%$), így a kombinált eredményességi mérőszám és annak statisztikai vizsgálata, valamint az ebből származó konfidencia intervallum értelmezhető.

Elemzésünk alapján a partial remission állapotba kerülés relatív kockázata, az alkalmazott egészség-gazdaságtani modell követelményeinek megfelelő módon, az rTMS kezelést kapó betegek csoportjában 1.13 (95% CI: 0.51-2.52, $p=0,734$), melyet a 15. táblázat és a 8. ábra mutat be.

8. ábra: Forest plot az rTMS kezelés eredményességéről (response, modell követelmények, 10 publikáció)



Az elvégzett meta-analízisek eredménye alapján az rTMS kezelés hatására a partial remisszió állapotba kerülés relatív kockázatában a gyógyszeres kezeléshez képest megjelenő különbség statisztikailag nem szignifikáns, mivel nagysága 1.13 (95% CI: 0.51-2.52, $p=0,734$), azonban a remissziós állapotba kerülés magasabb relatív kockázata statisztikailag szignifikáns eltérést mutat az aktív rTMS kezelést kapó betegeknél, aminek értéke 2.65 (95% CI: 1.37-5.31, $p=0,002$). A meta-analízis eredményeit a 15. táblázat foglalja össze.

15. táblázat: A meta-analízisek eredményeinek összefoglaló táblázata

	Remission	Response (klinikai 20 cikk)	Response (klinikai 10 cikk)	Partial Response (modell input 10 cikk)
Combined Effect Size				
Risk Ratio	2.65	2.19	2.32	1.13
CI Lower limit	1.32	1.68	1.61	0.51
CI Upper limit	5.31	2.86	3.32	2.52
Z-value	3.16	6.18	5.26	0.34
One-tailed p-value	0.001	0	0	0.367
Two-tailed p-value	0.002	0	0	0.734
Number of incl. subjects	603	912	603	603
Number of incl. studies	10	20	10	10
Heterogeneity				
Q	11.74	17.17	8.21	11.11
p_Q	0.228	0.58	0.514	0.268
I²	23.36%	0.00%	0.00%	19.01%
T² (Risk Ratio)	0.24	0	0	0.28
T (Risk Ratio)	0.49	0	0	0.53

Az rTMS kezelés költség-hatékonysági modelljében az rTMS kezelés esetén a STAR*D vizsgálatból származó részleges és teljes remissziós valószínűségeket szorozzuk meg a meta-analízisből származó relatív javulás mértékével. Mivel a részleges remisszió esetén az rTMS kezelés relatív kockázatában nincs igazolható különbség, ezért a költség-hatékonysági modellben ezt azonosnak tekintettük.

Az rTMS kezelés esetén a relapszus valószínűsége Richieri és munkatársai által publikált vizsgálatból származik, melyben az akut rTMS kezelést követően alkalmazott fenntartó rTMS kezelés relapszusra gyakorolt hatását vizsgálták (Richieri 2013). Az rTMS kezelés esetén a modellben alkalmazott relapszus rátákat mutatja be a 16. táblázat.

16. táblázat: rTMS kezelés esetén a modellben alkalmazott relapszus ráták

	Publikációban megjelenő adat			Kéthavi számított érték	
	Relapszus ráta	Relapszusig tartó idő (hónap)	Replaszus- mentesség rátája	Replaszus- mentesség	Relapszus
rTMS fenntartó kezeléssel	37,8%	5	62,20%	82,7%	17,3%
rTMS fenntartó kezelés nélkül	81,8%	5	18,20%	50,6%	49,4%

6.1.4. Halálozás valószínűsége

A halálozás valószínűségének meghatározása során a hazai 15 évnél idősebb populáció korcsoportos számából és halálozási adataiból indultunk ki, melyet a KSH 2018-as Demográfiai évkönyvéből vettünk. Ehhez illesztettük a terápia-rezisztens major depressziós betegek hazai korelorszlását Döme és munkatársai által publikált vizsgálat adatai alapján (Döme 2021), majd ezen súlyokkal besoroztuk a korcsoportos halálozási arányszámokat. A terápia-rezisztens depressziósok átlag populációhoz képest

megnövekedett halálzási kockázatának meghatározásához nemzetközi és hazai publikációk adatait vontuk be a számításunkba. A terápia-rezisztens major depresszió miatt megnövekedett halálzási kockázat kiszámítása során a terápia-rezisztens és nem rezisztens betegek arányának meghatározásához Li 2019-es vizsgálatában szereplő TRD-s és nem-TRD-s betegek számát vettük alapul (Li, 2019). A Global Burden of Disease 2010-es tanulmánya alapján a major depressziós zavarban szenvedő betegek megnövekedett kockázata 1,9 az átlag populációhoz képest (Ferrari, 2013). Döme 2021-es vizsgálata alapján pedig a terápia-rezisztens depressziós betegek megnövekedett halálzási kockázata a nem terápia-rezisztens depressziós betegekhez képest 1,381 (Döme, 2021). Ezen adatokat figyelembe véve a terápia-rezisztens depressziós betegek átlag populációhoz viszonyított megnövekedett halálzási kockázata 2,553, mely a 17. táblázatban kerül bemutatásra.

17. táblázat: Terápia-rezisztens major depresszió miatt megnövekedett halálzási kockázat

	TRD	no TRD	Együtt
MDD betegek száma*	34 176	321 766	355 942
Megoszlás	9,6%	90,4%	100,0%
RR***	2,553	1,849	1,9**

Forrás: *Li; 2019; ** Ferrari, 2013; *** Döme, 2021

A terápia-rezisztens depressziósok átlag populációhoz képest 2,5-szeres megnövekedett halálzási kockázatát figyelembe véve határoztuk meg a betegpopuláció átlagos 1.000 főre jutó, éves, majd egy betegre eső, kéthavi halálzási valószínűségét, melyet a 18. táblázatban foglaltunk össze.

18. táblázat: Terápia-rezisztens major depresszió miatt megnövekedett halálzás valószínűsége

Korcsoportok (év)	Népesség korösszetétele öt éves korcsoport szerint 2018. január 1. (KSH)	Meghaltak száma korcsoport szerint 2018. (KSH)	Meghaltak aránya korcsoport szerint 1000 lakos esetén 2018. (KSH)	MDD TRD betegek koreloszlása szerinti súly (Döme 2021)	MDD TRD korosztályos súlyozott 1000 lakosra eső halálzási arányszám	MDD TRD miatt bekövetkezett 1000 lakosra eső éves halálzás	MDD TRD miatt bekövetkezett 1 főre eső 2 havi halálzás
0-4	465 356	375	0,803				
5-9	468 472	28	0,060				
10-14	488 088	38	0,077				
15-19	489 340	135	0,277	0,007	0,002	0,005	0,00000087
20-24	578 682	250	0,438	0,041	0,018	0,046	0,00000759
25-29	625 537	304	0,485	0,044	0,021	0,054	0,00000907
30-34	606 811	449	0,737	0,090	0,066	0,169	0,00002824
35-39	716 695	738	1,055	0,106	0,112	0,287	0,00004776
40-44	841 842	1 516	1,785	0,125	0,223	0,570	0,00009495
45-49	716 419	2 427	3,380	0,106	0,360	0,918	0,00015297
50-54	611 378	4 063	6,505	0,141	0,915	2,335	0,00038925
55-59	595 884	6 701	11,392	0,137	1,561	3,986	0,00066437
60-64	721 902	12 455	17,582	0,066	1,167	2,980	0,00049660
65-69	602 578	14 464	23,713	0,055	1,314	3,354	0,00055906
70-74	463 073	15 215	32,433	0,030	0,970	2,476	0,00041260
75-79	358 383	17 829	49,334	0,023	1,142	2,914	0,00048573
80-84	234 296	20 119	85,589	0,015	1,295	3,305	0,00055091
85-	193 635	33 939	173,675	0,013	2,171	5,543	0,00092389
Összesen	9 778 371	131 045	13,405				
15+	8 356 455	130 604	15,629	1,000	11,3	28,943	0,00482384

6.2. Modellben alkalmazott hasznosságértékek bemutatása

Költség-hatékonysági modellünkben az egészségnyereség mérésére életminőséggel korrigált életéveket (QALY) alkalmaztunk, melyek kiszámolására major depressziós zavarban szenvedő betegek körében mért hasznosság értékekre volt szükség. A szakirodalmi keresésünk során többek között felkutattuk azon szisztematikus irodalmi összefoglalókat is, melyekben az MDD betegek életminőség adatait gyűjtötték össze. A legfrissebb ilyen tanulmány a Johnston és munkatársai által 2019-ben publikált cikk, melyben a terápiaerezisztens depresszió gazdaságra és életminőségre vonatkozó hatását vizsgálták (Johnston, 2019). A szisztematikus irodalmi áttekintésbe bevont vizsgálatok közül 11 db életminőséget mérő kohorsz vizsgálat volt, amiből 4 esetében alkalmaztak EQ-5D kérdőívet a hasznosságértékek mérésére, valamint 11 db egészség-gazdaságtani modell, melyekben publikálták az alkalmazott életminőség adatokat. A szisztematikus irodalomkutatásban szereplő költség-hatékonysági modellekben fellelhető hasznosság értékeket mutatja be a 19. táblázat.

19. táblázat: Egészség-gazdaságtani modellekben szereplő, MDD betegekre vonatkozó hasznosság értékek

Egészség-gazdaságtani modell	Betegpopuláció	Egészségi állapot	Hasznosság értékek	Hasznosság forrása
Annemans (2014)	Patient with MDD undertaking first-line therapy in primary care	remission	0,81	Sobocki (2006)
		not remission	0,57	
Benedict (2010)	Patients with MDD who failed on first line SSRIs was modeled over a 48-week period in a primary and secondary care setting	remitters	0,79	HMBU trial, data on file
		responders	0,68	
		non-responders	0,55	
Hornberger (2015)	Patients with MDD who were nonresponsive to one or more treatments	response	0,67	Benedict (2010), Mrazek (2014), Nuijten (2001), Sava (2009) and expert opinion
		non-response	0,42	
Koeser (2015)	Adults with moderate or severe major depressive disorder (MDD) initiating first line therapy	remitters	0,8	Kuyken (2008)
		responders	0,62	
		non-responders	0,48	
Nguyen and Gordon (2015)	Patients with MDD who have failed two adequate medication trials from two different classes of drugs.	remitters	0,86	Sullivan (2004), Hawthorne (2003)
		partial remission	0,71	
		non-responders	0,52	
Nordström (2010)	MDD patients in primary care, who were initiating treatment with escitalopram, venlafaxine or duloxetine, and who had a history of treatment with another SSRI within the previous 6 months	remission	0,81	clinical trial
		no remission	0,57	
Olgiati (2012, 2013, 2014)	MDD patients	remitters	0,88	published data
		acute depression and relapse	0,4	

Egészség-gazdaságtani modell	Betegpopuláció	Egészségi állapot	Hasznosság értékek	Hasznosság forrása
Vataire (2014)	Adult patients with MDD seeking treatment	clinical remission	0,79	Sapin (2004)
		partial response	0,72	
		non-response	0,58	

Az életminőséget vizsgáló kohorsz vizsgálatokban mért hasznosság értékeket foglalja össze a 20. táblázat.

20. táblázat: Életminőséget vizsgáló kohorsz vizsgálatokban, MDD betegek körében mért hasznosság értékek

Kohorsz vizsgálat	Betegpopuláció	Egészségi állapot	Hasznosság értékek	
Janicak (2013)	Adult outpatients with no response to 2 pharmacological treatments in current MDE		baseline	end of acute treatment*
		all	0,56	0,75
		remitter	0,56	0,82
		non-remitter	0,56	0,69
Sapin (2004)	Adult outpatients with new MDD not previously treated with antidepressants		baseline	8 weeks
		remitters	0,35	0,85
		responders	0,21	0,72
		non-responders	0,3	0,58
Sobocki (2007)	Adult MDD outpatients initiating a new AD treatment (70% newly diagnosed)		baseline	last visit
		mild	0,6	0,76
		moderate	0,46	0,69
		severe	0,27	0,62
Woo (2014)	Adult MDD outpatients	new MDD	0,58	
		remitted group	0,77	
		non-remitted group	0,57	

* A kezelés utáni hasznosság értékek az alap hasznosság érték és a hasznosság értékek javulása alapján kerültek kiszámításra.

Az MDD betegek körében készített életminőség vizsgálatokban publikált hasznosság értékek jól közelítenek egymáshoz, függetlenül attól, hogy a vizsgálatok betegköre és a vizsgált egészségi állapotok nem azonosak. A szisztematikus irodalmi összefoglalóban szereplő vizsgálatokat áttekintve, az általunk fejlesztett egészség-gazdaságtani modellben szereplő betegpopuláció és egészségi állapotoknak leginkább a Janicak és munkatársai 2013-as publikációja felelt meg, ezért ezt a cikket vettük alapul a modellünkhöz (Janicak, 2013). Az Egyesült Államokban végzett vizsgálatba 307 major depresszióban szenvedő és TMS terápiában részesülő beteget vontak be. A betegek 92,8%-ának rekurrens, azaz visszatérő depressziója volt és 43,6%-uk részesült kórházi kezelésben korábban depresszió miatt. A vizsgálatban résztvevő betegek a jelenlegi akut epizódban 2,5 antidepresszáns terápián voltak túl. A betegek életminőségét SF-36 és EQ-5D kérdőívekkel mérték. A betegek kezelés előtti, alap hasznosság értéke 0,56, míg a kezelést követően 0,75 volt. A remisszióba kerülő betegek esetén a javulás mértéke 0,26, míg a nem megfelelően reagáló betegeké 0,13.

Az egészség-gazdaságtani modellben a hasznossági értékeket úgy határoztuk meg, hogy terápiára nem megfelelően reagáló depressziós betegek kiinduló hasznossági értékéhez (0,56) hozzáadtuk a részleges

válasz inkrementális hasznosságát (0,13) vagy a teljes remisszió inkrementális hasznosságát (0,26). A hasznosságra vonatkozó változók a modellben „u”-val kezdődő paraméternévvel lettek ellátva és a 21. táblázatban kerültek bemutatásra.

21. táblázat: Az egészség-gazdaságtani modellben alkalmazott hasznosság értékek

Egészségi állapot	Alap hasznosság érték	Hasznosság érték javulása	Kezelés utáni hasznosság értékek*	Forrás
no response	0,56	0,00	0,56	Janicak 2013
partial response	0,56	0,13	0,69	
remission	0,56	0,26	0,82	

* A kezelés utáni hasznosság értékek az alap hasznosság érték és a hasznosság értékek javulása alapján kerültek kiszámításra.

7. Költségek

Az egészség-gazdaságtani modellben alkalmazott költségparaméterek a Pécsi Tudományegyetem medikai rendszeréből és számviteli rendszeréből, a NEAK publikus nyilvántartásaiból (pl. HBCs kódok, OENO kódok, PUPHA törzs, stb.), valamint a szintén publikus PULVITA adatbázisból származnak.

A költségek vonatkozásában kiemelendő, hogy mivel az rTMS kezelésnek még nincs önálló OENO és HBCs kódja, ezért a kezelés kórházi önköltsége alapján határoztuk meg az egészségügyi rendszer szempontjából releváns kiadást. A költségekre vonatkozó változók a modellben „c”-vel kezdődő paraméternévvel lettek ellátva.

7.1. rTMS kezelés költsége

Az rTMS akut terápia napi egy órás kezelést jelent, a hét 5 napján, 4-6 héten keresztül. A modellben akut rTMS terápia esetén átlagosan 5 hét kezeléssel, azaz 25 alkalommal számoltunk. Az egy rTMS kezelés költségének meghatározásához rTMS készülékeket forgalmazó cégektől (Apollo TMS, BrainsWay Deep TMS, CloudTMS, Magstim, MagVenture TMS Therapy, Neurostar Advanced Therapy, Neuro MS/D, Nextsim) kértünk be indikatív árajánlatot. A beérkezett 6 db árajánlat alapján egy rTMS készülék átlagosan 32.015.101 Ft-ba kerül. Az rTMS készülékek élettartama 10 év, az üzemeltetési költség éves rátája 10% és az üzemaórák száma naponta 6 óra. Így tehát az egy rTMS kezelésre eső költség 2.223 Ft amortizáció figyelembe vétele nélkül, míg 4.447 Ft amortizációval együtt. Egy rTMS kezelésre eső költséget mutatja be a 22. táblázat.

22. táblázat: Egy rTMS kezelés költsége

RTMS KEZELÉS KÖLTSÉGE	
rTMS beszerzési ára (Ft)	32 015 101
Élettartam (hónap)	120
Amortizáció költsége havonta (Ft)	266 793
Üzemeltetési költség éves rátája (karbantartás, szerviz)	10%
Üzemeltetési költség havonta (Ft)	266 793
Üzemórák száma havonta (napi 6 óra)	120
Egy kezelésre eső üzemeltetési költség amortizáció nélkül (Ft)	2 223
Egy kezelésre eső üzemeltetési költség amortizációval (Ft)	4 447

AKUT RTMS TERÁPIA KÖLTSÉGE

Az 5 hetes rTMS akut terápia költsége, mely 25 alkalomból áll, az rTMS készülék üzemeltetési költségén túl tartalmazza még az asszisztens, a szakorvos, az agykoponya MR vizsgálat, a standard EEG vizsgálat, valamint a rezi költséget is. Az egy órás kezeléseket egy asszisztens munkaidejét teljesen lekötik, mivel a beteg és az rTMS készülék folyamatos felügyeletet igényel. A pszichiáter szakorvos jelenléte minden beavatkozás kezdetekor 20 perces időtartamban szükséges. Ehhez adódik hozzá a betegek felénél az agykoponya MR vizsgálatának és a betegek másik felénél a standard EEG vizsgálatnak a költsége, valamint a helyiséghasználat arányos költsége és a készülék üzemeltetésével kapcsolatos költségek 1 óra eszközhasználatra vetített terhe. Mindezeket figyelembe véve az 5 hetes akut rTMS terápia teljes költsége 237.738 Ft-ba kerül, mely a 23. táblázatban kerül bemutatásra.

Az akut rTMS kezelés költsége a modellben akkor merül fel, ha a 3. vonalban a beteg számára ezt a kezelést választják (vizsgálati kar), vagy ha remissziót követő relapszus során újból rTMS-sel kezelik a beteget.

23. táblázat: Akut rTMS terápia költsége

AKUT RTMS KEZELÉS KÖLTSÉGE			
Input adatok	Előfordulások száma (db)	Egységköltség (Ft/db)	Összköltség (Ft)
Szakdolgozói költség (25x1 óra)	25	4 838	120 950
Szakorvosi költség (5x1 óra)	5	8 876	44 380
Agykoponya natív MR vizsgálat (OENO 34914)	0,5	21 550	10 775
Standard EEG (OENO 12070)	0,5	2 525	1 262
Rezsi költség	25	192	4 789
rTMS kezelés üzemeltetési költsége	25	2 223	55 582
AKUT RTMS TERÁPIA KÖLTSÉGE ÖSSZESEN			237 738

FENNTARTÓ RTMS TERÁPIA KÖLTSÉGE

A fenntartó rTMS terápia havonta 2 kezelésből áll, ami összesen 2 órányi asszisztensi és 2x20 percnyi, azaz kétharmad órányi szakorvosi munkaidőt köt le, illetve ezzel arányos helyiség- és eszközhasználati költséggel jár. A fenntartó rTMS kezelés havi költsége 20.364 Ft. A fenntartó rTMS terápia költségét a 24. táblázatban mutatjuk be.

A modellben a fenntartó rTMS terápia költsége azoknál a betegeknél, akiknél az orvos ezt elrendeli, egészen addig felmerül, amíg a beteg részleges, vagy teljes remisszió állapotában van.

24. táblázat: Fenntartó rTMS kezelés költsége

FENNTARTÓ RTMS KEZELÉS KÖLTSÉGE			
Input adatok	Előfordulások száma (db)	Egység költség (Ft/db)	Összköltség (Ft)
Szakdolgozói költség (2x1 óra havonta)	2	4 838	9 676
Szakorvosi költség (2X20 perc havonta)	0,66	8 876	5 858
Rezsi költség havonta	2	192	383
rTMS kezelés üzemeltetési költsége havonta	2	2 223	4 447
FENNTARTÓ RTMS KEZELÉS KÖLTSÉGE HAVONTA			20 364
FENNTARTÓ RTMS KEZELÉS KÖLTSÉGE 2 HAVONTA			40 728

7.2. Kórházi kezelés költsége

A kórházi ellátás költségének meghatározásakor a major depresszív zavarban szenvedő betegekre legjellemzőbb két HBCs kód – 822A Depresszív szindrómák 60 év alatt és a 822B Depresszív szindrómák 60 év felett – előfordulási gyakoriságából indultunk ki. A PULVITA adatbázis alapján 2019-ben a 822A HBCs kódból 1.600 db-ot, míg a 822B HBCs kódból 900 db-ot jelentettek le, ezért ezek alapján súlyoztuk az egyes HBCs kódok súlyszámát. A major depresszió HBCS kódjai alapján képzett súlyszámot mutatja be a 25. táblázat.

25. táblázat: Major depresszió HBCs kódjainak súlyozása

HBCS KÓD	Esetszám 2019-ben*	HBCS súlyszám
Depresszív szindrómák 60 év alatt (822A)	1 600	0,880880
Depresszív szindrómák 60 év felett (822B)	900	0,982530
Súlyozott átlag súlyszám		0,917474

*forrás: PULVITA egészségügyi adattár (ÁEEK, www.eadatlap.hu)

Az orvosokat és szakdolgozókat érintő béremelés fedezetét a NEAK nem a teljesítményfinanszírozás útján biztosítja, hanem célzott bértámogatás keretében, ezért a kórházi ellátással összefüggő kiadások esetén ezt az összeget is figyelembe kell venni a biztosítót terhelő kiadások között. A Pécsi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinikájának 2021. évi adatait alapul véve megvizsgáltuk, hogy a bértámogatás összege miként aránylik a klinika egy évi (fekvő- és járóbeteg-szakellátásban nyújtott) teljesítményéhez. A PTE Pszichiátriai Klinikájának 2021. 02-05. havi adatai alapján megbecsültük az éves bértömeget bértámogatással együtt és anélkül, majd a Pszichiátriai Klinika 2019-es fekvőbeteg- és járóbeteg-szakellátási adatai alapján súlyokat képeztünk. A 2021. évre becsült 335 millió Ft bértámogatás közel 70%-a jut fekvőbeteg-szakellátásra, melyet a 2019.évi fekvőbeteg súlyszámmal elosztva megkapjuk az egy HBCs súlyszámra eső bértámogatás nagyságát, ami 173.002 Ft. A PTE Pszichiátria Klinika 2019. évi teljesítményadatait a 26. táblázat, míg a 2021-re becsült bértömeget a 27. táblázat mutatja be.

26. táblázat: PTE Pszichiátriai Klinika 2019. évi teljesítményadatai

TELJESÍTMÉNY 2019.	Teljesítmény pont	Súly
Fekvő súlyszám összesen	1 344	69,2%
Járó németpont összesen	59 742 713	30,8%
Standardizált (fekvő és járó) súlyszám összesen	1 941	100,0%

27. táblázat: PTE Pszichiátriai Klinika 2021. évi becsült bértömege

BECSÜLT BÉR 2021.	Ft
Becsült bér bértámogatás nélkül	444 076 215
Becsült bértámogatás	335 831 820
Becsült bér bértámogatással	779 908 035
Fekvőbeteg ellátásra jutó bértámogatás	232 475 475
1 fekvő súlyszámra jutó bértámogatás	173 002

A major depresszív zavarban szenvedő betegek kórházi kezelésének HBCs kódjait az előfordulásukkal súlyozott súlyszámértékét a HBCs jelenleg érvényes díjtételével (198.000 Ft/súlyszám), továbbá az egy súlyszámra jutó bértámogatás összegével (173.002 Ft/súlyszám) megszorozva határoztuk meg a hospitalizáció költségét. A két korábbi antidepresszáns terápian átesett major depresszív zavarban szenvedő betegek kórházi kezelésének valószínűségét a szakértői konzultáció során, a pszichiátriai szakorvosok a depresszió akut epizódjában mintegy 40%-ban határozták meg, míg az ECT kezelésre minden esetben kórházi keretek között kerül sor. Így egy major depresszióban szenvedő beteg kórházi kezelésének költsége 136.154 Ft-ba, míg az ECT kezelés költsége 340.385 Ft-ba kerül. A kórházi kezelés és az ECT költségét a 28. táblázat mutatja be.

28. táblázat: Kórházi kezelés költsége

Tétel megnevezése	Ft
822A és 822B HBCs kódok súlyozott átlag súlyszáma	0,917474
Ft/HBCs súlyszám	198 000
1 súlyszámra jutó bértámogatás	173 002
Kórházi kezelés költsége	136 154
ECT kezelés költsége	340 385

7.3. Gyógyszeres kezelés költsége

A gyógyszeres kezelés költségének meghatározásához a Pécsi Tudományegyetem medikai rendszerében depresszióval diagnosztizált (F32-F33 BNO-10 kóddal lejelentett) betegek 2018.01.01-2019.01.01 közötti adatait vettük alapul. Külön csoportba kerültek azok a betegek, akik számára csak egy antidepresszívumot (AD) írtak fel, azok, akik részére kombinációban írták fel az antidepresszívumot (AD+AD) és külön csoportba kerültek azok is, akik számára az antidepresszívum mellé antipszichotikumot (AD+AP) adtak. Minden felírt antidepresszívum és antipszichotikum esetében, a javasolt adagolás és a NEAK publikus gyógyszertörzsében (PUPHA) szereplő bruttó fogyasztói árak alapján meghatároztuk az egy hónapra jutó átlagköltséget. Végül a különböző gyógyszeres kezeléseket figyelembe véve kiszámoltuk az egyes csoportok átlagos havi gyógyszerköltségét. Az antidepresszív monoterápia átlagos havi költsége 2.884 Ft, az antidepresszívum kombináció 6.322 Ft, míg az antidepresszívum és antipszichotikum kombináció 7.012 Ft. A modellben alkalmazott két havi gyógyszerköltség meghatározásához a három gyógyszeres kezelési stratégia alkalmazásának valószínűségét pszichiáter szakorvosokkal kitöltetett kérdőíves felmérés alapján határoztuk meg. Az antidepresszív monoterápia valószínűsége 47%, az antidepresszívum kombinációé 30%, míg az antidepresszívum és antipszichotikum kombinációé 23%. A modellben alkalmazott két havi gyógyszerköltség pedig 9.730 Ft-ot tett ki, ami mind az akut, mind az utánkövetési időszakban alkalmazásra került. A gyógyszerköltséget a 29. táblázat mutatja be.

A gyógyszerköltség validációja céljából a PULVITA adatbázis adatai alapján megvizsgáltuk, hogy országosan melyek a leggyakrabban felírt antidepresszívumok és antipszichotikumok. Az országosan és a Pécsi Tudományegyetem Pszichiátriai Osztályán felírt leggyakoribb antidepresszívumok és antipszichotikumok megegyeztek.

29. táblázat: Gyógyszerköltség

Gyógyszeres kezelés	Alkalmazás valószínűsége	Havi költség
antidepresszáns (AD)	47%	2 884 Ft/hó
antidepresszáns kombináció (AD+AD)	30%	6 322 Ft/hó
antidepresszáns és antipszichotikum kombináció (AD+AP)	23%	7 012 Ft/hó
HAVI GYÓGYSZERKÖLTSÉG		4 865 Ft/hó
2 HAVI GYÓGYSZERKÖLTSÉG		9 730 Ft/hó

7.4. Halálzás költsége

A halálzás egyszeri költségeként a 9970 HBCs kódú Boncolást vettük figyelembe, melynek 55.323 Ft a díja.

8. Egészség-gazdaságtani modell eredményének bemutatása

8.1. Inkrementális költség-hatékonysági mutató (ICER)

A két megelőző antidepresszív terápiára nem megfelelően reagáló major depresszív zavarban szenvedő betegek körében alkalmazott rTMS kezelést a standard kezeléshez hasonlító költség-hatékonysági modell eredményeit mutatja be a 30. táblázat. Egy beteg egy éves rTMS kezelésének költsége 989.925 Ft-ba, míg egy beteg egy éves standard kezelésének költsége 702.299 Ft-ba kerül. Az rTMS kezeléssel elérhető egészségnyereség 0,658 QALY, míg standard kezelés esetén 0,605 QALY. Az rTMS kezelés standard kezeléshez viszonyított költség-hatékonysági rátája 5.373.460 Ft/QALY.

30. táblázat: Költség-hatékonysági modell eredménye

Egészségügyi technológia	Teljes		Inkrementális		ICER (Ft/QALY)
	Költség (Ft)	QALY	Költség (Ft)	QALY	
rTMS kezelés	989 925	0,658	287 625	0,053	5 373 460
Standard kezelés	702 299	0,605	-	-	

A 2021. júniusban hatályos „az egészségügyi technológia értékelés módszertanáról és ennek keretében költséghatékonysági elemzések készítéséről” című Emberi Erőforrások Minisztériuma által kiadott szakmai irányelvet figyelembe véve a költség-hatékonysági küszöbérték az egy főre jutó GDP háromszorosa, ami a KSH 2019. évi adatát figyelembe véve 14.591.121 Ft, így az rTMS kezelés költség-hatékony alternatívának bizonyul a hagyományos kezeléssel szemben a két megelőző antidepresszív terápiára nem megfelelően reagáló major depressziós betegek körében.

Az Emberi Erőforrások Minisztériumának az egészség-gazdaságtani elemzések készítésére és értékelésére vonatkozó megújított, de még nem hatályos szakmai irányelve az inkrementális költséghatékonysági mutatóra vonatkozó küszöbértéket a többlet-egészségnyereség mutató (TEM) alapján javasolja meghatározni. Az rTMS vonatkozásában a TEM értéke:

$$TEM = \frac{0,658 - 0,605}{0,658} = 0,0805$$

Ezt figyelembe véve, az alkalmazandó küszöbérték az egy főre jutó GDP másfélszerese, azaz 7.295.561 Ft. A két megelőző terápiára nem megfelelően reagáló major depresszióval küzdő betegek körében alkalmazott rTMS terápia a tervezett egészség-gazdaságtani irányelvben szereplő küszöbérték mellett is költség-hatékonyak bizonyul a standard terápiával szemben.

8.2. Szcenárióelemzés

A költség-hatékonysági elemzésben négy alternatív scenáriót vizsgáltunk meg, amelyek megvilágítják, hogy a kiinduláshoz képest eltérő, de realiztikus feltételezések mellett miként alakul az ICER értéke.

1. SZCENÁRIÓ: 2019. ÉVI BÉREKKEL ÉS NEAK FINANSZÍROZÁSSAL

A kiinduló elemzésben az egészségügyi dolgozók körében bevezetett béremelés hatását, a bértámogatás összegét is beépítettük a biztosítói kiadásokba, melyet a súlyszám alapján osztottunk rá a kórházi kezelés költségére. A súlyszám, mint vetítési alap pontatlan lehet, mert nem minden HBCs esetében azonos a bérköltség súlyszámhoz viszonyított aránya. Emiatt megvizsgáltuk, hogy miként befolyásolja az eredményt, ha a standard kezelési ágon nem vesszük figyelembe a bértámogatást és az rTMS kezelés esetében is csak azzal a bérköltség hányaddal számolunk, ami nem tárgya a bértámogatásnak. Ehhez a 2019. évi orvosi és szakdolgozói óradíjakból indultunk ki. Ezzel a megközelítéssel az ICER értéke 2.898.148 Ft/QALY lett, ami jelentős javulás a kiindulási rátához képest.

2. SZCENÁRIÓ: MINDEN BETEGNÉL ALKALMAZZÁK AZ RTMS FENNTARTÓ TERÁPIÁT

Ebben a scenárióban azt a szélsőséges helyzetet vizsgáltuk meg, hogy miként befolyásolja az rTMS terápia költség-hatékonyságát, ha az akut rTMS kezelésre megfelelően reagáló összes betegnél alkalmazzák a fenntartó kezeléseket és nem csak a betegek 65%-ánál, ahogy azt a klinikus szakértők visszajelzése alapján feltételeztük. Az ICER értéke ebben az esetben 4.145.627 Ft/QALY lett, ami kedvezőbb, mint az alap esetben kiszámított költség-hatékonysági mutató.

3. SZCENÁRIÓ: AMORTIZÁCIÓ KÖLTSÉGÉNEK FIGYELEMBE VÉTELE

Az orvostechikai eszközök amortizációját jelenleg nem téríti a NEAK, ez nincs beépítve a finanszírozás összegébe. Ennek ellenére az eszközbeszerzés (majd később a pótlás) költségét a fenntartó valamilyen módon finanszírozza, ezért tágabb megközelítésben, a biztosító és az állami fenntartó nézőpontját együttesen figyelembe véve, szükséges lehet megvizsgálni, hogy megfelelő kihasználtságot alapul véve, mekkora amortizációs költség jut egy beteg kezelésére és ez miként befolyásolja az ICER értékét. Egy rTMS készülékkel havi 120 kezelést számítva, az egy rTMS kezelésre jutó becsült amortizációs költség 2.223 Ft. Ezt beépítve a költségek közé a modellbe az ICER értéke 7.066.880 Ft/QALY-ra emelkedik, mely azonban még mindig alatta marad a költség-hatékonysági küszöbértéknek.

4. SZCENÁRIÓ: ECT KEZELÉSI ALTERNATÍVA FIGYELMEN KÍVÜL HAGYÁSA

A hazai pszichiátriai ellátók körében eltérés mutatkozik az ECT kezelés alkalmazását illetően. Egyes intézményekben (pl. Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ) nem alkalmazzák ezt a technológiát. Emiatt külön scenárióban vizsgáltuk az ECT, mint kezelési alternatíva elhagyásának hatását az ICER értékére. Az ECT kezelés alkalmazása nélkül az ICER nagysága 5.662.289 Ft/QALY-ra változott, ami még mindig alatta van a költség-hatékonysági küszöbnek.

A scenárióelemzés eredményeit foglalja össze a 31. táblázat.

31. táblázat: Szenárióelemzések eredményei

Szcenárió	rTMS kezelés		Standard kezelés		Inkrementális		ICER Ft/QALY
	Költség (Ft)	QALY	Költség (Ft)	QALY	Költség (Ft)	QALY	
Kiinduló helyzet	989 925	0,658	702 299	0,605	287 625	0,053	5 373 460
2019. évi bérekkel és NEAK finanszírozással	855 394	0,658	701 995	0,605	153 398	0,053	2 898 148
Mindenki kap fenntartó rTMS-t	961 831	0,668	700 250	0,605	261 582	0,063	4 145 627
rTMS amortizációját is figyelembe véve	1 076 406	0,658	701 901	0,605	374 505	0,053	7 066 880
ECT alkalmazása nélkül	925 154	0,648	623 966	0,595	301 188	0,053	5 662 289

9. Érzékenységvizsgálat

Az egészség-gazdaságtani modellben az input paraméterekben rejlő bizonytalanság hatását az elemzés végeredményére egyutas determinisztikus érzékenységi vizsgálattal teszteltük. Az eredményt Tornádó diagram formájában mutatjuk be. A modellben alkalmazott paraméterek +/- 10%-os eltérésének hatását vizsgáltuk a költség-hatékonysági mutatóra. A paraméterek alsó- és felső határértékét a 32. táblázat tartalmazza.

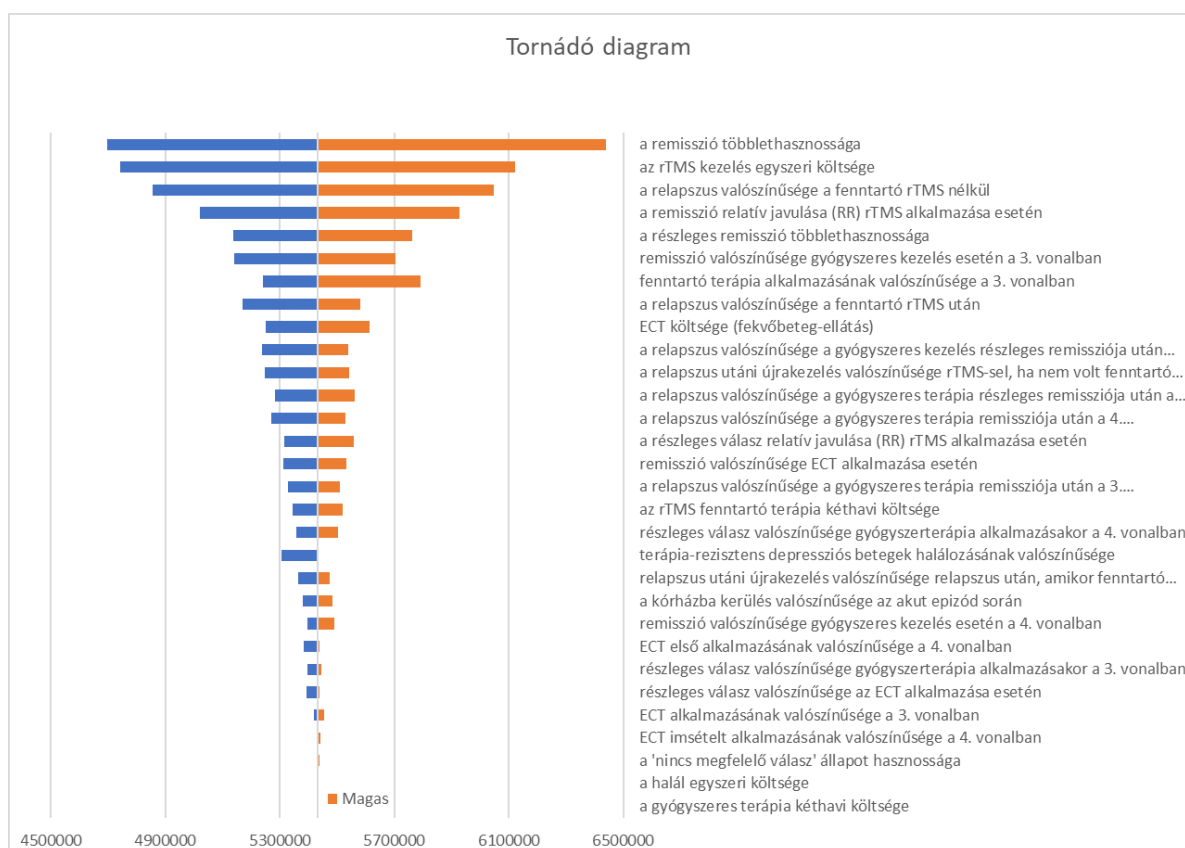
32. táblázat: Az érzékenységvizsgálatban alkalmazott modell paraméterek

Modell paraméter	Változó leírása	Alsó határérték	Kiinduló érték	Felső határérték
c_drug_therapy	a gyógyszeres terápia kéthavi költsége	8757	9730	10703
c_death	a halál egyszeri költsége	49790,7	55323	60855,3
u_no_response_baseline	a 'nincs megfelelő válasz' állapot hasznossága	0,504	0,56	0,616
d_getting_ECT_step4_rep	ECT ismételt alkalmazásának valószínűsége a 4. vonalban	0,045	0,05	0,055
d_getting_ECT_step3	ECT alkalmazásának valószínűsége a 3. vonalban	0,09	0,1	0,11
p_response_ECT	részleges válasz valószínűsége az ECT alkalmazása esetén	0,2358	0,262	0,2882
p_response_DT_st3	részleges válasz valószínűsége gyógyszerterápia alkalmazásakor a 3. vonalban	0,1512	0,168	0,1848
d_getting_ECT_step4_1st	ECT első alkalmazásának valószínűsége a 4. vonalban	0,225	0,25	0,275
p_remission_DT_st4	remisszió valószínűsége gyógyszeres kezelés esetén a 4. vonalban	0,117	0,13	0,143
p_hosp_acute	a kórházba kerülés valószínűsége az akut epizód során	0,36	0,4	0,44
d_retreatment_rTMS	relapszus utáni újramegzelés valószínűsége relapszus után, amikor fenntartó rTMS terápia volt	0,702	0,78	0,858
p_mort_MDD_TRD	terápia-rezisztens depressziós betegek halálzásának valószínűsége	0,00432	0,0048	0,00528
p_response_DT_st4	részleges válasz valószínűsége gyógyszerterápia alkalmazásakor a 4. vonalban	0,1467	0,163	0,1793
c_rTMS_maintenance	az rTMS fenntartó terápia kéthavi költsége	36655,2	40728	44800,8
p_relapse_DT_Rem_st3	a relapszus valószínűsége a gyógyszeres terápia remissziója után a 3. vonalban	0,225	0,25	0,275
p_remission_ECT	remisszió valószínűsége ECT alkalmazása esetén	0,5229	0,581	0,6391
RR_response_rTMS	a részleges válasz relatív javulása (RR) rTMS alkalmazása esetén	0,9	1	1,1
p_relapse_DT_Rem_st4	a relapszus valószínűsége a gyógyszeres terápia remissziója után a 4. vonalban	0,3834	0,426	0,4686
p_relapse_DT_PR_st3	a relapszus valószínűsége a gyógyszeres terápia részleges remissziója után a 3. vonalban	0,5526	0,614	0,6754
d_no_sust_retreatment_rTMS	a relapszus utáni újramegzelés valószínűsége rTMS-sel, ha nem volt fenntartó rTMS-terápia	0,711	0,79	0,869
p_relapse_DT_PR_st4	a relapszus valószínűsége a gyógyszeres kezelés részleges remissziója után a 4. vonalban	0,576	0,64	0,704
c_ECT	ECT költsége (fekvőbeteg-ellátás)	306346,5	340385	374423,5
p_relapse_rTMS_M	a relapszus valószínűsége a fenntartó rTMS után	0,1557	0,173	0,1903
d_maintenance_st3	fenntartó terápia alkalmazásának valószínűsége a 3. vonalban	0,585	0,65	0,715
p_remission_DT_st3	remisszió valószínűsége gyógyszeres kezelés esetén a 3. vonalban	0,1233	0,137	0,1507
u_incr_partial_remission	a részleges remisszió többlehasznossága	0,117	0,13	0,143

Modell paraméter	Változó leírása	Alsó határérték	Kiinduló érték	Felső határérték
RR_remission_rTMS	a remisszió relatív javulása (RR) rTMS alkalmazása esetén	2,385	2,65	2,915
p_relapse_rTMS_NM	a relapszus valószínűsége a fenntartó rTMS nélkül	0,4446	0,494	0,5434
c_rTMS_acute	az rTMS kezelés egyszeri költsége	213965,1	237739	261512,9
u_incr_remission	a remisszió többlethasznossága	0,234	0,26	0,286

A Tornádó diagram alapján látható, hogy a modell eredménye leginkább a remisszió többlethasznosságának változására érzékeny. A modell paramétereinek változásának a költség-hatékonysági rátára kifejtett hatása minden esetben alatta marad mindkét költség-hatékonysági küszöbértéknek. A Tornádó diagramot mutatja be a 9. ábra.

9. ábra: Az egészség-gazdaságtani modell Tornádó diagramja



II. KÖLTSÉGVETÉSI HATÁS ELEMZÉS

A két megelőző kezelésre nem megfelelően reagáló major depressziós betegek rTMS terápiájának költségvetésre gyakorolt hatását 3 éves időtávon, finanszírozói nézőpontból készítettük el.

10. Betegpopuláció

Az rTMS terápiára alkalmas betegek számának meghatározására a terápiarezisztens depressziós betegek vonatkozó legfrissebb, hazai, 7 éves, retrospektív, valós adatokon alapuló vizsgálat alapján került sor. Döme és munkatársai NEAK finanszírozási adatbázis alapján, a cikkben bemutatott algoritmus szerint meghatározták a major depresszióban szenvedők és azon belül a terápiarezisztens major depressziós betegek számát és arányát. A 2009-2015 közötti finanszírozási adatok vizsgálatának eredménye alapján Magyarországon évi 19.000-ről 13.000 főre csökkent a major depresszióval küzdő betegek száma, míg a két sikertelen antidepresszív kezelésen átesett terápiarezisztens depressziós betegek száma 1.300-1.400 fő között mozog. Az rTMS kezelésbe vonható betegek számának elvi maximuma a publikáció alapján 1.425 fő (Döme, 2021).

Mivel azonban az rTMS terápia alkalmazása nemcsak a kezelésbe vonható betegek számától függ, hanem a rendelkezésre álló rTMS készülékek számától is, ezért az rTMS akut terápiában részesülő depressziós betegek arányát 50%-ra becsültük, ami 713 beteget jelent, amihez 18 db rTMS készülék működtetésére van szükség. Az rTMS készülékek számára, valamint a terápiába vonható betegek számára szcenárióelemzést végeztünk.

A sikeres akut rTMS kezelést (4-6 hét) követően rTMS fenntartó kezelésben (átlagosan 6 hónap) részesülő betegek aránya 45%, mely érték az egészség-gazdaságtani modellből származik, mivel a szakirodalomban nem találtunk adatot arra, hogy az akut rTMS kezelésben részesülő betegek milyen aránya vesz részt fenntartó kezelésben.

Az rTMS kezelésbe vonható betegek számát mutatja be a 33. táblázat.

33. táblázat: rTMS kezelésbe vonható betegek száma Döme, 2021 alapján

INPUT	ÉRTÉK	FORRÁS
MDD betegek száma Magyarországon	19.049-12.963	Döme, 2021
2 sikertelen terápián átesettek aránya	8,3%	Döme, 2021
2 sikertelen terápián átesettek száma Magyarországon	1 425	elvi maximum betegszám
rTMS akut terápiában részesülők aránya	50%	becslés
rTMS akut terápiában részesülők száma	713	akut rTMS kezelésbe bevont tervezett betegszám
rTMS fenntartó terápiában részesülők aránya	45%	egészség-gazdaságtani modell és survey

A két megelőző kezelésre nem megfelelően reagáló major depresszióban szenvedő betegek számára a depresszió akut fázisában alkalmazott rTMS terápia naponta 1 óra időtartamig tartó, a hét 5 napján, 4-6 héten keresztül történő kezelést jelent. A költségvetési hatás modellünkben minden beteg átlagosan 5 hét akut terápiában részesül, ami 25 kezelést jelent betegenként. Sikeres akut rTMS kezelést követően a betegek 45%-a fenntartó terápiában részesül, ami havonta 2 kezelést jelent a betegek

számára átlagosan 6 hónapon keresztül. Az akut és fenntartó rTMS kezelés jellemzőit mutatja be a 34. táblázat.

34. táblázat: rTMS terápia jellemzői

rTMS TERÁPIA		
rTMS akut kezelés		
1 beteg kezelése naponta	1	óra (napi 1 óra)
1 beteg kezelése hetente	5	óra (hetente 5x1 óra)
1 beteg teljes terápiájának ideje (hét)	5	hét (5 héten keresztül (4-6 hét))
1 beteg összes kezelésének száma (alkalom)	25	óra (20-30 óra)
rTMS fenntartó kezelés		
1 beteg kezelésének száma havonta	2	óra (havonta 2x1 óra (6 hónapig))
1 beteg kezelésének száma hetente	0,5	óra
1 beteg kezelésének száma 5 hetente	2,5	óra

Mivel az rTMS kezelés egy beteg esetén 1 óráig tart, ezért egy rTMS készülékkel egy munkanapon 6 beteg kezelése valósítható meg reálisan. Modellünkben azzal a feltételezéssel éltünk, hogy a napi 6 kezelésből 4 akut és 2 fenntartó terápia keretében történik.

Az akut terápia 5 hétig tart a modellben, ezért egy rTMS készülékkel 4 beteg akut terápiája végezhető el 5 hét alatt, illetve 40 beteg kezelhető évente (a munkaszüneti napok miatt 50 héttel számoltunk 1 év alatt).

A fenntartó kezelések száma naponta 2, hetente 10, 5 hetente 50, míg évente 500 alkalom, ami egy évben 192 beteg fenntartó kezelésének felel meg.

Egy rTMS készülék kapacitását mutatja be a 35. táblázat.

35. táblázat: rTMS készülék kapacitása

1 db rTMS KÉSZÜLÉK KAPACITÁSA		
NAPONTA		
akut kezelést kapó betegek száma naponta	4	fő/nap
fenntartó kezelések száma naponta	2	alkalom/nap
naponta végzett rTMS kezelések száma összesen	6	alkalom/nap
HETENTE		
akut kezelést kapó betegek száma hetente	4	fő/hét
fenntartó kezelések száma hetente	10	alkalom/hét

5 HETENTE		
akut kezelést kapó betegek száma 5 hetente	4	fő/5 hét
fenntartó kezelések száma 5 hetente	50	alkalom/5 hét
fenntartó kezelést kapó betegek száma 5 hetente	20	fő/5 hét
ÉVES		
munkahetek száma egy évben	50	hét (52-2 hét a munkaszüneti napok miatt)
akut kezelést kapó betegek száma évente	40	fő/év
fenntartó kezelések száma évente	500	alkalom/év
fenntartó kezelést kapó betegek száma félévente	96	fő/félév (átlagosan 6 hónap a fenntartó kezelés)
fenntartó kezelést kapó betegek száma évente	192	fő/év

A költségvetési hatás modellünkben 18 db-ra becsültük a 3 év alatt az egészségügyi ellátó intézetek által beszerzett rTMS készülékek számát, amikkel évente 720 depressziós beteg akut ellátását és 3.456 beteg fenntartó kezelését lehet elvégezni. A 18 db rTMS készülék kapacitását mutatja be a 36. táblázat.

36. táblázat: Az rTMS kezelésbe bevont betegek száma

ÖSSZES rTMS KÉSZÜLÉK KAPACITÁSA		
rTMS készülékek száma	18	db (becsült érték)
5 HETENTE		
akut kezelést kapó betegek száma 5 hetente	72	fő/5 hét
fenntartó kezelések száma 5 hetente	900	alkalom/5 hét
fenntartó kezelést kapó betegek száma 5 hetente	360	fő/5 hét
ÉVES		
akut kezelést kapó betegek száma évente	720	fő/év
fenntartó kezelések száma évente	9 000	alkalom/év
fenntartó kezelést kapó betegek száma félévente	1 728	fő/félév (átlagosan 6 hónap a fenntartó kezelés)
fenntartó kezelést kapó betegek száma évente	3 456	fő/év

11. Hatás az egészségügyi kiadásra

11.1. rTMS terápia költsége

Az rTMS kezelés költségének meghatározása során figyelembe vettük egy rTMS készülék beszerzési árát, élettartamát, az üzemeltetési költségét és az üzemórák számát. Az rTMS készülék beszerzési árának meghatározásához indikatív árajánlatot kértünk rTMS készüléket forgalmazó cégektől. A beérkezett árajánlatok alapján egy rTMS készülék bruttó fogyasztói ára átlagosan 32.015.101 Ft. 10 éves élettartam és napi 6 óra üzemidő esetén egy rTMS kezelés költsége amortizáció nélkül 2.223 Ft-ba kerül. Az rTMS kezelés költségét mutatja be a 37. táblázat.

37. táblázat: rTMS kezelés költsége

RTMS KEZELÉS KÖLTSÉGE	
rTMS beszerzési ára	32 015 101
Élettartam (hónap)	120
Amortizáció költsége havonta	266 793
Üzemeltetési költség éves rátája	10%
Üzemeltetési költség havonta	266 793
Üzemórák száma havonta (napi 6 óra)	120
Egy kezelésre eső üzemeltetési költség amortizáció nélkül	2 223
Egy kezelésre eső üzemeltetési költség amortizációval	4 447

Az 5 hétig tartó akut rTMS terápia teljes költsége 237.739 Ft-ba kerül, míg a fenntartó rTMS kezelés díja havonta 20.423 Ft-ot, míg 5 hetente 25.529 Ft-ot tesz ki. Az akut rTMS terápia költségét a 38. táblázat, míg a fenntartó rTMS terápia költségét a 39. táblázat mutatja be.

38. táblázat: Akut rTMS terápia teljes költsége

AKUT RTMS KEZELÉS KÖLTSÉGE			
Input	Előfordulások száma (db)	Egység költség (Ft/db)	Összköltség (Ft)
Szakedzői költség (25x1 óra)	25	4 838	120 950
Szakorvosi költség (5x1 óra)	5	8 876	44 380
Agykoponya natív MR vizsgálat (OENO 34914)	0,5	21 550	10 775
Standard EEG (OENO 12070)	0,5	2 525	1 262
Rezsi költség	25	192	4 789
rTMS kezelés üzemeltetési költsége	25	2 223	55 582
AKUT RTMS TERÁPIA KÖLTSÉGE ÖSSZESEN			237 739

39. táblázat: Fenntartó rTMS terápia költsége

FENNTARTÓ RTMS KEZELÉS KÖLTSÉGE			
Input	Előfordulások száma (db)	Egység költség (Ft/db)	Összköltség (Ft)
Szakedzői költség (2x1 óra havonta)	2	4 838	9 676
Szakorvosi költség (2X20 perc havonta)	0,67	8 876	5 917
Rezi költség havonta	2	192	383
rTMS kezelés üzemeltetési költsége havonta	2	2 223	4 447
FENNTARTÓ RTMS KEZELÉS KÖLTSÉGE HAVONTA			20 423
FENNTARTÓ RTMS KEZELÉS KÖLTSÉGE 5 HETENTE			25 529

11.2. Bruttó költségvetési hatás

A két megelőző kezelésre nem megfelelően reagáló major depressziós betegek akut és fenntartó rTMS kezelésének bruttó költségvetési hatását 3 éves időtávra, 5 hetes ciklusokra kalkuláltuk. A költségvetési hatás modellben azzal a feltételezéssel éltünk, hogy a befogadást követő első évben 6 db, a második évben 12 db, míg a harmadik évben 18 db rTMS készülék működése kezdődne el. Ez az első évben 240, a második évben 480, míg a harmadik évben 720 beteg akut rTMS kezelését tenne lehetővé. A modellünkben a sikeres akut rTMS kezelést követő fenntartó rTMS kezelésben a betegek 45%-a, átlagosan 6 hónapon keresztül részesül. A fenntartó kezelés hossza minden beteg esetén 6 hónap a modellben, ami konzervatív megközelítés, mivel a rendszeres kezelésre járás miatt várható lemorzsolódás. A befogadást követő első évben 378 fő, a második évben 972 fő, míg a harmadik évben 1.674 fő részesülne rTMS fenntartó terápiában. A befogadást követő években várható betegszám felfutását mutatja be a 40. táblázat.

40. táblázat: Betegszám felfutás a befogadást követő években

BETEGSZÁM	1.év	2.év	3.év
rTMS készülékek száma	6 db	12 db	18 db
akut kezelést kapó betegek száma	240 fő	480 fő	720 fő
fenntartó kezelést kapó betegek száma	378 fő	972 fő	1.674 fő

A bemutatott betegszám felfutást és az akut, valamint fenntartó rTMS kezelés költségét figyelembe véve a befogadást követő években az rTMS kezelés bruttó költségvetési hatása 66,7 millió Ft az első évben, 138,9 millió Ft a második évben és 213,9 millió Ft a harmadik évben. A bruttó költségvetési hatás várható alakulását mutatja be a 41. táblázat.

41. táblázat: Bruttó költségvetési hatás a befogadást követő években

KIADÁS	1. év	2. év	3. év
akut kezelés (Ft)	57 057 229	114 114 458	171 171 687
fenntartó kezelés (Ft)	9 649 875	24 813 965	42 735 163
BRUTTÓ KÖLTSÉGVETÉSI HATÁS (Ft)	66 707 104	138 928 423	213 906 850

11.3. Nettó költségvetési hatás

Az rTMS kezelés előnye, hogy a kezelésben részesülő major depresszív betegek tovább maradnak remisszióban, ezáltal kevesebb kórházi kezelésre lesz szükségük. A nettó költségvetési hatás kiszámítása során az akut rTMS kezelést kapó betegek rTMS kezelésének költségéből vonjuk ki az egészség-gazdaságtani modellben kiszámított, két kezelési ág (rTMS versus standard kezelés) kórházi kezelési költségének különbözetét, ami egy beteg esetén, egy évre 130.119 Ft. Így az rTMS kezelés nettó költségvetési hatásának nagysága a befogadást követő első évben 35,4 millió Ft, a második évben 76,4 millió Ft, míg a harmadik évben 120,2 millió Ft. A befogadást követő években várható nettó költségvetési hatást mutatja be a 42. táblázat.

42. táblázat: Nettó költségvetési hatás a befogadást követő években

KIADÁS	1.év	2.év	3.év
bruttó költségvetési hatás	66 707 104	138 928 423	213 906 850
megtakarítás	31 228 560	62 457 120	93 685 680
NETTÓ KÖLTSÉGVETÉSI HATÁS	35 478 544	76 471 303	120 221 170

11.4. Szenárióelemzés

A költségvetési hatás számításunkban tett feltételezések, becsült értékek, valamint az rTMS kezelésbe vonható betegek számát meghatározó vizsgálat limitációi miatt szenárióelemzést végeztünk, mely során megvizsgáltuk, hogy milyen hatással van a kiadásra a betegszám és rTMS készülékek számának változtatása, a fenntartó terápiában részesülők számának változtatása, valamint a betegszám más módszerrel történő meghatározása.

1. SZCENÁRIÓ: BETEGSZÁM ÉS RTMS KÉSZÜLÉKEK SZÁMÁBAN TÖRTÉNŐ VÁLTOZTATÁS HATÁSA

Mivel a költségvetési hatás modellünkben az rTMS kezelésbe vonható betegek számát 50%-ra, míg az rTMS készülékek számát 18 db-ra becsültük, ezért megnéztük annak a hatását, ha az egészségügyi ellátó intézetek több rTMS készüléket vennének, ezáltal pedig nőne a kezelésbe vonható betegek száma. Ha az egészségügyi ellátó intézetek 27 db rTMS készüléket vásárolnának, akkor a kezelésbe vonható betegek száma a 75%-ot, ha pedig 36 db készüléket szereznének be, akkor pedig a bevonható betegek száma az 100%-ot érné el. Ezen változtatásoknak mérsékelt hatása van a költségvetési hatásra. Az rTMS készülékek számának a költségvetési kiadásokra gyakorolt hatását a mutatja be a 43. táblázat.

43. táblázat: Az rTMS készülékek számának hatása a költségvetési hatásra

SZCENÁRIÓ	1	2	3
2 sikertelen terápián átesettek száma Magyarországon	1.425	1.425	1.425
rTMS akut terápiában részesülők aránya	50%	75%	100%
rTMS akut terápiában részesülők száma	713	1.069	1.425
rTMS kezeléshez szükséges készülékek száma	18	27	36
Bruttó költségvetési hatás nagysága a 3. évben	213 m Ft	320 m Ft	427 m Ft
Nettó költségvetési hatás nagysága a 3. évben	120 m Ft	180 m Ft	240 m Ft

2. SZCENÁRIÓ: FENNTARTÓ TERÁPIÁBAN RÉSZESÜLŐK SZÁMÁBAN TÖRTÉNŐ VÁLTOZTATÁS HATÁSA

A költségvetési hatás modellünkben a sikeres akut rTMS kezelést követően a betegek 45%-ra részesült fenntartó terápiában. Szcenárióelemzés keretében megvizsgáltuk, hogy milyen hatással lenne az egészségügyi kiadásokra, ha a fenntartó kezelésben részesülők aránya nőne. A fenntartó terápiában részesülők arányának növelése nem növeli meg jelentős mértékben a költségvetési hatást. A fenntartó rTMS kezelésben részesülők arányának a költségvetési kiadásokra gyakorolt hatását mutatja be a 44. táblázat.

44. táblázat: Fenntartó rTMS terápiában részesülők arányának hatása a költségvetési hatásra

SZCENÁRIÓ	1	2	3
rTMS akut terápiában részesülők száma a 3. évben	720	720	720
rTMS fenntartó terápiában részesülők aránya	45%	75%	100%
rTMS fenntartó terápiában részesülők száma a 3. évben	1.674	2.790	3.720
bruttó költségvetési hatás a 3. évben	213 m Ft	242 m Ft	266 m Ft
nettó költségvetési hatás a 3. évben	120 m Ft	148 m Ft	172 m Ft

3. SZCENÁRIÓ: BETEGSZÁM MEGHATÁROZÁSA MÁS MÓDSZERREL HATÁSA

A Döme és munkatársai által készített és publikált vizsgálat, mely finanszírozási adatok alapján határozta meg a hazai terápiarezisztens depressziósok számát számos limitációt tartalmaz, ezért egy másik módszerrel is meghatároztuk az rTMS kezelésbe vonható betegek elvi maximum betegszámát. (Döme, 2021) Ebben az esetben a magyar felnőtt lakosságból indultunk ki. A KSH összefoglaló adatai alapján 2020. január 1-jén 8.348.190 15 év feletti lakos volt Magyarországon. Mivel hazánkban a depresszió éves prevalenciája 7,1%, ezért a major depresszióban szenvedő felnőttek száma 592.721 fő (Rihmer, 2014). A depressziós betegek 40-45%-a áll gyógyszeres kezelés alatt, ezért hazánkban a kezelt depressziós betegek száma 250.000 főre tehető (Rihmer, 2014). Azon depressziós betegek aránya, akik már két sikertelen gyógyszeres kezelésen átesetek 8,3%, ezért az rTMS kezelésbe vonható betegek elvi maximum száma 20.908 fő (Döme, 2021).

Az rTMS terápia alkalmazása nemcsak a kezelésbe vonható betegek számától függ, hanem a rendelkezésre álló rTMS készülékek számától is, ezért az rTMS akut terápiában részesülő depressziós betegek arányát 10%-ra becsültük, ami 2.091 beteget jelent évente, amihez 50 db rTMS készülék működtetésére van szükség.

A Rihmer és munkatársai által publikált cikk alapján becsült rTMS kezelésbe vonható betegek számát mutatja be a 45. táblázat.

45. táblázat: rTMS kezelésbe vonható betegek száma Rihmer, 2014 alapján

ADAT	ÉRTÉK	FORRÁS
magyar lakosság összesen	9 769 526	KSH Népszámítás 2020. január 1.
felnőtt lakosság (15+ korosztály)	8 348 190	KSH Népszámítás 2020. január 1.
MDD 1 éves prevalenciája Magyarországon	7,1%	Rihmer, 2014

ADAT	ÉRTÉK	FORRÁS
MDD betegek száma Magyarországon	592 721	
MDD kezelték aránya	42,5%	Rihmer, 2014
MDD kezelték száma	251 907	
2 sikertelen terápián átesettek aránya	8,3%	Döme, 2021
2 sikertelen terápián átesettek száma	20 908	elvi maximum betegszám
rTMS akut terápiában részesülők aránya	10%	becslés
rTMS akut terápiában részesülők száma	2 091	akut rTMS kezelésbe bevont tervezett betegszám
rTMS fenntartó terápiában részesülők aránya	45%	egészség-gazdaságtani modell

A bruttó költségvetési hatás modellben azzal a feltételezéssel élünk, hogy a befogadást követő első évben 17 db, a második évben 33 db, míg a harmadik évben 50 db rTMS készülék működése kezdődne el. Ez az első évben 667, a második évben 1.333, míg a harmadik évben 2.000 beteg akut rTMS kezelését tenné lehetővé. A modellünkben a sikeres akut rTMS kezelést követő fenntartó rTMS kezelésben a betegek 45%-a, átlagosan 6 hónapon keresztül részesül. A fenntartó kezelés hossza minden beteg esetén 6 hónap a modellben, ami konzervatív megközelítés, mivel a rendszeres kezelésre járás miatt várható lemorzsolódás. A befogadást követő első évben 1.050 fő, a második évben 2.700 fő, míg a harmadik évben 4.650 fő részesülne rTMS fenntartó terápiában. A befogadást követő években várható betegszám felfutást mutatja be a 46. táblázat.

46. táblázat: Betegszám felfutás a befogadást követő években

BETEGSZÁM	1.év	2.év	3.év
rTMS készülékek száma	17 db	33 db	50 db
akut kezelést kapó betegek száma	667 fő	1.333 fő	2.000 fő
fenntartó kezelést kapó betegek száma	1.050 fő	2.700 fő	4.650 fő

A bemutatott betegszám felfutást és az akut, valamint fenntartó rTMS kezelés költségét figyelembe véve a befogadást követő években az rTMS kezelés bruttó költségvetési hatása 185 millió Ft az első évben, 385 millió Ft a második évben és 594 millió Ft a harmadik évben. A befogadást követő években várható bruttó költségvetési hatást mutatja be a 47. táblázat.

47. táblázat: Bruttó költségvetési hatás a befogadást követő években

KIADÁS	1. év	2. év	3. év
akut kezelés	158 492 303	316 984 605	475 476 908
fenntartó kezelés	26 805 210	68 927 682	118 708 786
BRUTTÓ KÖLTSÉGVETÉSI HATÁS	185 297 512	385 912 287	594 185 694

Az egészség-gazdaságtani modellben kiszámított kórházi kezelési költségkülönbözetet is figyelembe véve az rTMS kezelés nettó költségvetési hatásának nagysága a befogadást követő első évben 98 millió Ft, a második évben 212 millió Ft, míg a harmadik évben 333 millió Ft. A befogadást követő években várható nettó költségvetési hatást mutatja be a 48. táblázat.

48. táblázat: Nettó költségvetési hatás a befogadást követő években

KIADÁS	1.év	2.év	3.év
bruttó költségvetési hatás	185 297 512	385 912 287	594 185 694
megtakarítás	86 746 000	173 492 000	260 238 000
NETTÓ KÖLTSÉGVETÉSI HATÁS	98 551 512	212 420 287	333 947 694

III. EGYÉB SZEMPONTOK

12. Egyéb szempontok

Az rTMS terápia major depresszív zavarban szenvedő betegek körében történő alkalmazását az orvosszakmai és költség-hatékonysági szempontokon túl egyéb, társadalmi szempontok is alátámasztják.

Ahogy már korábban is bemutattuk az unipoláris major depresszió előfordulási gyakorisága miatt, mind hazai, mind világszinten, mind egyéni, mind pedig társadalmi szinten korunk egyik kiemelkedő betegsége. Az unipoláris major depresszió a teljes egészségben megélhető életévek elvesztésének (DALY) 4. leggyakoribb oka volt 1990-ben, 3. leggyakoribb oka volt 2004-ben, 2. leggyakoribb oka volt 2020-ban és várhatóan 2030-ra eléri az első helyet.

Nemzetközi adatokkal megegyezően, a hazai vizsgálatok szerint a betegség élettartam, 1 éves és 1 hónapos prevalenciája a felnőtt lakosság körében 15,1%, 7,1% és 2,6% (Rihmer és mtsa, 2009; Szádóczky és mtsa, 2000). A depresszió minél korábbi felismerése és kezelése fontos népegészségügyi feladat, mivel a kezeletlen depressziós betegek körében magas az öngyilkossági mortalitás, valamint a betegség miatt jelentős a munkából való kiesés. A depresszió kezelésének költségei messze alulmúlják a kezeletlen depresszió miatt keletkező társadalmi károkat.

A major depresszió a betegek körében megnövekedett öngyilkosságok miatt életet veszélyeztető akut (a depresszió akut fázisában), valamint a betegség elhúzódása miatt krónikus (a depresszió krónikus szakaszában) kórkép. Azon betegek körében pedig, akik nem kísérelnek meg öngyilkosságot a depresszió életet nem veszélyeztető akut, valamint krónikus kórképnek tekinthető.

Az Emberi Erőforrások Minisztériumának „Egészséges Magyarország 2021–2027” Egészségügyi Ágazati Stratégiája alapján „Magyarország Alaptörvénye szerint mindenkinek joga van a testi és lelki egészséghez (XX. cikk), a jó egészség önmagában is jelentős egyéni és társadalmi érték, ugyanakkor egyéni és társadalmi erőforrás is, az ország gazdasági versenyképességének záloga”. 2018-ban az egészségügy átfogó megújítására irányuló, a legnagyobb egészségvesztések mérséklését célzó, 2019–2030 közötti időszakra szóló 5 Nemzeti Egészségügyi Programot (Nemzeti Rákellenes Program, Nemzeti Keringési Program, Nemzeti Mozgásszervi Program, *Nemzeti Mentális Egészségügyi Program*, Nemzeti Gyermekegészségügyi Program) fogadtak el. Ehhez kapcsolódik a Nemzeti Lelki Egészség Stratégia 2014-2020, valamint a Pszichiátriai Szakmai Kollégium és a Magyar Pszichiátriai Társaság Munkacsoportja által 2007-ben összeállított Lelki Egészség Országos Program. Mindegyik lelki egészség program kiemeli a magyarok rossz lelki egészségi állapotát, a depresszió és az öngyilkosság magas arányát a lakosság körében és a lelki egészség javulásához szükséges széleskörű intézkedéseket javasol.

Minden olyan egészségügyi technológia, ami hozzájárul a depressziós betegek minél előbbi remisszióba kerüléséhez, valamint minél további remisszióban maradásához, nagyban csökkenti mind a depressziós beteg, mind pedig a társadalom terheit. A major depresszív zavar kezelésére alkalmazott rTMS terápia tehát a korábban alkalmazott antidepresszívumokra nem megfelelően reagáló betegek számára újabb kezelési lehetőséget, míg a terápiarezisztens betegek számára hiánypótló kezelést jelent a jelenlegi terápiás gyakorlatot figyelembevéve. Az rTMS terápia alkalmazását a major depresszív zavarral küzdő betegek kezelésére az Egészségügyi Szakmai Kollégium Pszichiátria Tagozata által készített orvosszakmai irányelv is javasolja.

Az rTMS terápia ráadásul megfeleltethető a „gyógyító-megelőző eljárások során alkalmazott egészségügyi technológiák egészségbiztosítási finanszírozásba történő befogadásához kapcsolódó eljárás során alkalmazandó szakmai szempontrendszerrel és szakmapolitikai prioritásokról, valamint a befogadásához kapcsolódó egyes eljárásokért fizetendő igazgatási szolgáltatási díjakról” szülő 28/2010. (V. 12.) EüM rendeletben meghatározott szakmapolitikai prioritásoknak is, mivel az rTMS terápia

- elősegíti a Lelki Egészség Országos Programban meghatározott népegészségügyi célok megvalósulását,
- megfelel az egészségügyi ellátórendszer hatékonyságát elősegítő eljárás definíciójának (azon eljárások, amelyek a már befogadott eljárásoknál kevesebb erőforrás felhasználásával ugyanakkora, vagy nagyobb eredményt, vagy ugyanakkora erőforrással nagyobb eredményt, vagy több erőforrással lényegesen nagyobb eredményt érnek el),
- megfelel a kórházi ellátást helyettesítő vagy kiváltó ellátási formák definíciójának (azon szolgáltatások, amelyek a kórházi benttartózkodás időtartamát lerövidítik, vagy szükségtelenné teszik),
- megfelel a minimál invazív vagy non-invazív beavatkozások definíciójának (azon eljárások, amelyek a beteg testébe bőrön, nyálkahártyán vagy más testnyíláson keresztül behatoló fizikai beavatkozást minimalizálják vagy nem igénylik),
- megfelel a rehabilitálhatóságot elősegítő eljárások definíciójának (azon eljárások, amelyek a beteg teljes, vagy nagyobb mértékű felépülését, életminőség javulását teszik lehetővé a már befogadott és alkalmazott beavatkozásokhoz képest),
- megfelel a prevenciók eljárások definíciójának (azon eljárások, életviteli módok, valamint motivátorok, amelyek célja a betegségek megelőzése, korai felismerése, a szövődmények kialakulásának megelőzése).

13. Transzparencia

A két megelőző antidepresszív terápiára nem megfelelően reagáló major depresszív zavarral küzdő betegek körében alkalmazott repetitív transzkraniális mágneses stimulációs kezelés standard kezeléshez viszonyított egészség-gazdaságtani elemzése az EFOP-3.6.1-16-2016-00004 pályázat keretein belül valósult meg.

Az egészség-gazdaságtani elemzés elkészítésében a következő kollégák vettek részt a Pécsi Tudományegyetem részéről: Dr. Zemplényi Antal, Józwiak-Hagymásy Judit, Kovács Sándor, Erdősi Dalma és Dr. Vörös Viktor.

A meta-analízist elkészítő munkatársak: Kovács Sándor, Dr. Vida Róbert, Dr. Bella Richárd, Dr. Zemplényi Antal, Dr. Vörös Viktor és Erdősi Dalma.

Hazai pszichiátriai orvosszakértőket kértünk meg a tanulmányhoz tartozó kérdőíves felmérésben való részvételre és a modell struktúrájának, valamint eredményeinek validálására a következő intézményekből: Pécsi Tudományegyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika; Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika; Nyíró Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet; Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Pszichoterápiás Klinika; és Debreceni Egyetem, Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Felnőtt Pszichiátriai Osztály.

Az elemzést annak újrahasznosíthatósága, valamint a betegek és az egészségügyi szolgáltatók jobb tájékoztatásának érdekében közzétesszük a Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Karának, Egészségügyi Technológiaértékelő és Farmakoökonomia Tanszékének honlapján (jelenleg fejlesztés alatt áll), a vizsgált egészségügyi technológia árára vonatkozó bizalmas információk nélkül.

Irodalomjegyzék

- Ahrens B, Muller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry*. 2001; 34: 132-6.
- Akiskal HS. Mood Disorders: Clinical Features. In: Sadock BJ, Sadock, V.A., Ruiz, P. (ed.). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (10th edition edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2017; pp.
- Alves LP, Freire TF, Fleck MP, Rocha NS. A naturalistic study of high-dose unilateral ECT among severely depressed inpatients: how does it work in the clinical practice? *BMC Psychiatry*. 2016 Nov 11;16(1):396.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Text Revision. (DSM-IV-TR)*. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 2000.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition*. Washington, DC.: American Psychiatric Publishing; 2013.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for major depressive disorder in adults. *Am J Psychiatry*. 1993; 150: 1-26.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 2010.
- Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2008; 22: 343-96.
- Anderson, I. M., Delvai, N. A., Ashim, B., Ashim, S., Lewin, C., Singh, V., Sturman, D., & Strickland, P. L. (2007). Adjunctive fast repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *British Journal of Psychiatry*, 190(JUNE), 533–534. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.028019>
- Angst J, Cui L, Swendsen J, et al. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2010; 167: 1194-201.
- Annemans, L., Brignone, M., Druais, S., De Pauw, A., Gauthier, A., Demyttenaere, K., 2014. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical treatment options in the first-line management of major depressive disorder in Belgium. *Pharmacoeconomics* 32, 479–493.
- Arató M. (szerk.): *Depresszió*. Cserépfalvi Könyvkiadó, Budapest, 1994.
- Avery, D. H., Holtzheimer, P. E., Fawaz, W., Russo, J., Neumaier, J., Dunner, D. L., Haynor, D. R., Claypoole, K. H., Wajdik, C., & Roy-Byrne, P. (2006). A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biological Psychiatry*, 59(2), 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.003>
- Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a major (unipoláris) depresszív zavar: diagnosztikai és terápiás irányelvek. *Egészségügyi Közlöny* 2021. LXXI. ÉVFOLYAM 12. szám 970-1301.
- Bakim, B., Uzun, U. E., Karamustafalioglu, O., Ozcelik, B., Alpak, G., Tankaya, O., Cengiz, Y., & Yavuz, B. G. (2012). The combination of antidepressant drug therapy and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 22(3), 244–253. <https://doi.org/10.5455/bcp.20120807092434>
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 Suppl 5: 44-52.
- Ballard ED, Henter, I.D., Zarate, C.A. The Classification of Depression: Embracing Phenotypic Heterogeneity in the Era of the RDoC. In: Quevedo J, Carvalho AF, Zarate CA. (eds.) *Neurobiology of Depression Road to Novel Therapeutics*. Academic Press, London, 2019; pp.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-Invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1106-1107.

Barr MS, Farzan F, Tran LC, et al. A randomized controlled trial of sequentially bilateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimulat.* 2012; 5(3): 337–346.

Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2013; 14: 334-85.

Bauer M, Severus E, Kohler S, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry.* 2015; 16: 76-95.

Bauer M, Severus E, Moller HJ, et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2017; 21: 166-76.

Bauer M, Whybrow PC, Angst J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2002; 3: 5-43.

Benedetti F, Zanardi R, Colombo C, et al. Worsening of delusional depression after sleep deprivation: case reports. *J Psychiatr Res.* 1999; 33: 69-72.

Benedict, A., Arellano, J., De Cock, E., Baird, J., 2010. Economic evaluation of duloxetine versus serotonin selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR in treating major depressive disorder in Scotland. *J. Affect. Disord.* 120, 94–104.

Bennabi D, Charpeaud T, Yrondi A, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. *BMC Psychiatry.* 2019; 19: 262.

Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry.* 2007; 52: 46-54.

Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis J. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(4): 543-551.

Berlim MT, Van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, et al. Augmenting antidepressants with deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in treatment-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15(7): 570-578.

Berlim, M. T., Van Den Eynde, F., Tovar-Perdomo, S., & Daskalakis, Z. J. (2013). Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychological Medicine*, 44(2), 225–239. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000512>

Berman, R. M., Narasimhan, M., Sanacora, G., Miano, A. P., Hoffman, R. E., Hu, X. S., Charney, D. S., & Boutros, N. N. (2000). A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biological Psychiatry*, 47(4), 332–337. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00243-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00243-7)

Bermudes RA, Lanocha KI, Janicak PG,. *Transcranial Magnetic Stimulation: clinical applications for psychiatric practice.* 2018., APA Publishing, Arlington.

Bersani FS, Minichino A, Enticott PG. Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review. *Eur Psychiatry* 2013; 28(1): 30-39.

Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391(10131): 1683-1692.

Blumberger, D. M., Maller, J. J., Thomson, L., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Maher, M., Brown, P. E., Downar, J., Vila-Rodriguez, F., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2016). Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive

transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A randomized controlled study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 41(4), E58–E66. <https://doi.org/10.1503/jpn.150265>

Blumberger, D. M., Mulsant, B. H., Fitzgerald, P. B., Rajji, T. K., Ravindran, A. V., Young, L. T., Levinson, A. J., & Daskalakis, Z. J. (2012). A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. *World Journal of Biological Psychiatry*, 13(6), 423–435. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.579163>

Boutros, N. N., Gueorguieva, R., Hoffman, R. E., Oren, D. A., Feingold, A., & Berman, R. M. (2002). Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression. *Psychiatry Research*, 113(3), 245–254. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00267-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00267-6)

Bschor T, Bauer M, Adli M. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111: 766-75; quiz 75.

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994792/pdf/10.1177_0706743716660033.pdf

Caspi A, Hariri AR, Holmes A et al: Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry* 167:509-27, 2010.

Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 1398-403.

Cunningham JEA, Stamp JA, Shapiro CM. Sleep and major depressive disorder: a review of non-pharmacological chronotherapeutic treatments for unipolar depression. *Sleep Med*. 2019; 61: 6-18.

Davey K, Epstein CM. Magnetic stimulation coil and circuit design. *IEEE Trans Biomed Eng* 2000; 47(11): 1493-1499.

Davis L, Uezato A, Newell JM, et al. Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2008; 21: 14-8.

de Diego-Adelino J, Portella MJ, Puigdemont D, et al. A short duration of untreated illness (DUI) improves response outcomes in first-depressive episodes. *J Affect Disord*. 2010; 120: 221-5.

Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul* 2013; 6(1): 1-13.

Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Transcranial magnetic stimulation in the presence of deep brain stimulation implants: induced electrode currents. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010; 2010:6821–6824.

Dobek CE, Blumberger DM, Downar J, et al. Risk of seizures in transcranial magnetic stimulation: a clinical review to inform consent process focused on bupropion. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 2975-2987.

Döme P, Faludi G, Eleméry M, Réthelyi J. A repetitív transzkranialis mágneses stimuláció (rTMS) használata a major depresszió kezelésében: elméleti és gyakorlati megfontolások. *Psychiatria Hungarica*, 2020;35(2):146-74.

Dome P, Faludi G. Az antidepresszívumhasználat gyakorlati szempontjai a várandósság és az anyatejes táplálás időszakában. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2018; 20: 26-34.

Dome P, Gonda X, Rihmer Z. Effects of smoking on health outcomes in bipolar disorder with a special focus on suicidal behavior. *Neuropsychiatry*. 2012; 2: 429-41.

Döme P, Kunovszki P, Takács P, Fehér L, Balázs T, Dede K, Mulhern-Haughey S, Barbreau S, Rihmer Z. Clinical characteristics of treatment-resistant depression in adults in Hungary: Real-world evidence from a 7-year-long retrospective data analysis. *PLoS ONE* 16(1): e0245510. 2021.

Döme P, Rihmer Z, Bitter I, Gonda X, Herold R, Kurimay T, Osváth P, Purebl, Szekeres Gy, Kéri Sz (Egészségügyi Szakmai Kollégium, Pszichiátria Tagozat, Fejlesztő munkacsoport). Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve - a major (unipoláris) depresszív zavar: diagnosztikai és terápiás irányelvek. *Egészségügyi Közlöny*, 2021; (71)12: 970-1031.

- Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008; 213(1-2): 93-118.
- Dunlop BW, LoParo D, Kinkead B, et al. Benefits of Sequentially Adding Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Adults With Nonremitting Depression. *Am J Psychiatry*. 2019; 176: 275-86.
- Dunner DL, Aaronson ST, Sackeim HA, et al. A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder: durability of benefit over a 1-year follow-up period. *J Clin Psychiatry* 2014; 75(12): 1394-1401.
- Eleméry M, Döme P. A depresszió és a cardiovascularis betegségek komorbiditásáról. *Magyar Családorvosok Lapja*. 2017; 2017/4: 47-8.
- Elias A, Phutane VH, Clarke S, et al. Electroconvulsive therapy in the continuation and maintenance treatment of depression: Systematic review and meta-analyses. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018; 52: 415-24.
- Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve "az egészségügyi technológia értékelés módszertanáról és ennek keretében költséghatékonysági elemzések készítéséről" hatályos: 2017.02.20 – 2017. EüK. 3. szám közlemény 10.
- Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun*. 2019; 81: 24-40.
- Fava M, Østergaard, S.D., Cassano, P. Mood Disorders: Depressive Disorders (Major Depressive Disorder). In: Stern TA FM, Wilens TE, Rosenbaum JF. (ed.). *Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry* (2nd edition). Elsevier, London, 2016; pp.
- FDA. FDA permits marketing of transcranial magnetic stimulation for treatment of obsessive compulsive disorder. 2018. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-transcranial-magnetic-stimulation-treatment-obsessive-compulsive-disorder>
- FDA. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Systems - Class II Special Controls Guidance for Industry and FDA Staff. 2011. <https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-rtms-systems-class-ii-special-controls-guidance>
- Filipčić, I., Šimunović Filipčić, I., Milovac, Ž., Sučić, S., Gajšak, T., Ivezić, E., Bašić, S., Bajić, Ž., & Heilig, M. (2019). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder; A randomized clinical trial. *Journal of Psychiatric Research*, 114(April), 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.04.020>
- Firth J, Marx W, Dash S, et al. The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med*. 2019; 81: 265-80.
- Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ, et al. A study of the pattern of response to rTMS treatment in depression. *Depress Anxiety* 2016; 33(8): 746-753.
- Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Marston, N. A. U., Daskalakis, Z. J., de Castella, A., & Kulkarni, J. (2003). Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression. *Archives of General Psychiatry*, 60(10), 1002. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.1002>
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E., Herring, S. E., McQueen, S., Peachey, A. V. J., Segrave, R. A., Maller, J., Hall, P., & Daskalakis, Z. J. (2012). A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression. *Journal of Affective Disorders*, 139(2), 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.017>
- Fitzgibbon KP, Plett D, Chan BCF, Hancock-Howard R, Coyte PC, Blumberger DM. Cost-Utility Analysis of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Ontario. *Can J Psychiatry*. 2020 Mar;65(3):164-173.
- Friedmann A. Chapter 2 TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; 56: 13-23.

- Garcia-Toro, M., Mayol, A., Arnillas, H., Capllonch, I., Ibarra, O., Crespi, M., Micó, J., Lafau, O., & Lafuente, L. (2001). Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 64(2–3), 271–275. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00223-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00223-8)
- Geoffroy PA, Yeim S. Chronobiology and Treatment in Depression. In: Kim YK. (ed.). *Understanding Depression: Volume 2 Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment*. Springer Singapore, Singapore, 2018; pp. 123-41.
- George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, Anderson B, Nahas Z, Bulow P, Zarkowski P, Holtzheimer PE 3rd, Schwartz T, Sackeim HA. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 May;67(5):507-16. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.46. PMID: 20439832.
- George, M. S., Nahas, Z., Molloy, M., Speer, A. M., Oliver, N. C., Li, X. B., Arana, G. W., Risch, S. C., & Ballenger, J. C. (2000). A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biological Psychiatry*, 48(10), 962–970. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01048-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01048-9)
- Ghiasvand H, Moradi-Joo M, Abolhassani N, Ravaghi H, Raygani SM, Mohabbat-Bahar S. Economic evaluation of resistant major depressive disorder treatment in Iranian population: a comparison between repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with electroconvulsive. *Med J Islam Repub Iran*. 2016 Feb 17;30:330.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. Oxford: Oxford University Press; 2007.
- Greden JF, Riba MB, McInnis MG, et al. *Treatment Resistant Depression: A Roadmap for Effective Care*. 2011., p. 3, American Psychiatry Publishing.
- Greicius MD, Flores BH, Menon V, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 2007; 62(5): 429-437.
- Gur E, Lerer B, Dremencov E, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation induces subsensitivity of presynaptic serotonergic autoreceptor activity in rat brain. *Neuroreport* 2000; 11(13): 2925-2929.
- Gureje O. Dysthymia in a cross-cultural perspective. *Curr Opin Psychiatry*. 2011; 24: 67-71.
- Harel EV, Zangen A, Roth Y, et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: an add-on, safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12(2): 119–126.
- Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*. 2010; 9: 155-61.
- Health Quality Ontario. *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: An Economic Analysis*. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016 Mar 1;16(6):1-51.
- Hernández-Ribas, R., Deus, J., Pujol, J., Segalàs, C., Vallejo, J., Menchón, J. M., Cardoner, N., & Soriano-Mas, C. (2013). Identifying brain imaging correlates of clinical response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Brain Stimulation*, 6(1), 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.01.001>
- Herwig U, Padberg F, Unger J, et al. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: Examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 58-61.
- Hoertel N, Le Strat Y, Limosin F, et al. Prevalence of subthreshold hypomania and impact on internal validity of RCTs for major depressive disorder: results from a national epidemiological sample. *PLoS One*. 2013; 8: e55448.
- Holtzheimer PE. Unipolar depression in adults: Indications, efficacy, and safety of transcranial magnetic stimulation (TMS). In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate Waltham, MA*, 2019; pp.
- Holtzheimer PE. Unipolar depression in adults: Treatment with surgical approaches. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate Waltham, MA, USA*, 2019; pp.
- Holtzheimer, P. E., Russo, J., Claypoole, K. H., Roy-Byrne, P., & Avery, D. H. (2004). Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depression and Anxiety*, 19(1), 24–30. <https://doi.org/10.1002/da.10147>
- Höppner, J., Schulz, M., Irmisch, G., Mau, R., Schläfke, D., & Richter, J. (2003). Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures: High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared

with sham stimulation. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253(2), 103–109. <https://doi.org/10.1007/s00406-003-0416-7>

Hornberger, J., Li, Q., Quinn, B., 2015. Cost-effectiveness of combinatorial pharmacogenomic testing for treatment-resistant major depressive disorder patients. *Am. J. Manag. Care* 21, e357–e365.

Hsieh TH, Dhamne SC, Chen JJ, et al. Minimal heating of aneurysm clips during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2012; 123(7): 1471–1473.

Institute_for_Health_Metrics_and_Evaluation_(IHME). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. . Seattle, WA: IHME; 2018.

Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, 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 to treatment. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(2): 222-232.

Janicak, P.G., Dunner, D.L., Aaronson, S.T., Carpenter, L.L., Boyadjis, T.A., Brock, D.G., Cook, I.A., Lanocha, K., Solvason, H.B., Bonneh-Barkay, D., Demitrack, M.A. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of quality of life outcome measures in clinical practice. *CNS Spectr* 18, 322–332.

Jarrett RB, Vittengl J. Unipolar depression in adults: Continuation and maintenance treatment. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate* Waltham, MA, 2019; pp.

Jobst A, Brakemeier EL, Buchheim A, et al. European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe. *Eur Psychiatry*. 2016; 33: 18-36.

Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord*. 2019 Jan 1;242:195-210.

Katona CL, és Katona C. New generation multi-modal antidepressants: Focus on vortioxetine for major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10: 1-6, 2014.

Keck ME, Welt T, Post A, et al. Neuroendocrine and behavioral effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24(4): 337-349.

Kellner C. Overview of electroconvulsive therapy (ECT) for adults. In: Roy-Byrne PP. (ed.). *UpToDate* Waltham, MA, 2018; pp.

Kellner C. Technique for performing electroconvulsive therapy (ECT) in adults. In: Roy-Byrne PP, Jones SB. (eds.) *UpToDate* Waltham, MA, 2018; pp.

Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord*. 2009; 117 Suppl 1: S44-53.

Kim DR, Epperson N, Paré E, et al. An open label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder. *J Womens Health* 2011; 20(2): 255–261.

Koerselman, F., Laman, D. M., van Duijn, H., van Duijn, M. A. J., & Willems, M. A. M. (2004). A 3-Month, Follow-Up, Randomized, Placebo-Controlled Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(10), 1323–1328. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n1005>

Koeser, L., Donisi, V., Goldberg, D.P., McCrone, P., 2015. Modelling the cost-effectiveness of pharmacotherapy compared with cognitive-behavioural therapy and combination therapy for the treatment

KSH STADAT 22.1.1.3. Néesség korév és nem szerint, január 1. https://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0003.html

Kurczewska E, Ferencztajn-Rochowiak E, Jasinska-Mikolajczyk A, et al. Augmentation of Pharmacotherapy by Sleep Deprivation with Sleep Phase Advance in Treatment-Resistant Depression. *Pharmacopsychiatry*. 2019; 52: 186-92.

Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S. és mtsai, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord*, 117: (Supplement) S26-S43, 2009.

Lefaucheur Jean-Pascal, Nathalie André-Obadia, Andrea Antal, Samar S. Ayache, Chris Baeken, David H. Benninger, Roberto M. Cantello, Massimo Cincotta, Mamede de Carvalho, Dirk De Ridder, Hervé Devanne, Vincenzo Di Lazzaro, Saša R. Filipović, Friedhelm C. Hummel, Satu K. Jääskeläinen, Vasilios K. Kimiskidis, Giacomo Koch, Berthold Langguth, Thomas Nyffeler, Antonio Oliviero, Frank Padberg, Emmanuel Poulet, Simone Rossi, Paolo Maria Rossini, John C. Rothwell, Carlos Schönfeldt-Lecuona, Hartwig R. Siebner, Christina W. Slotema, Charlotte J. Stagg, Josep Valls-Sole, Ulf Ziemann, Walter Paulus, Luis Garcia-Larrea. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 2014;125(11):2150-2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>.

Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiology* 2014; 125(11): 2150-2206.

Leonard B: *A pszichofarmakológiai alapjai*. John Wiley and Sons, Chicester, 1992, Lilly Hungaria Kft, 1994.

Loo, C. K., Mitchell, P. B., McFarquhar, T. F., Malhi, G. S., & Sachdev, P. S. (2007). A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychological Medicine*, 37(3), 341–349. <https://doi.org/10.1017/S0033291706009597>

Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15: 148-60.

MacKinnon DF. Depressive Disorders: Major Depressive Disorder and Persistent Depressive Disorder. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB. (eds.) *Psychiatry* (4th edition). John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2015; pp.

Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015; 49: 1087-206.

Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018; 392: 2299-312.

Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. *Med J Aust*. 2018; 208: 175-80.

Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5): 675-682.

Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003; 65(1): 193-207.

Medda P, Perugi G, Zanello S, et al. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *J Affect Disord*. 2009; 118: 55-9.

Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, Modirrousta M, Patry S, Vila-Rodriguez F, Lam RW, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*, 2016Sep;61(9):561-75.

Mogg, A., Pluck, G., Eranti, S. V., Landau, S., Purvis, R., Brown, R. G., Curtis, V., Howard, R., Philpot, M., & McLoughlin, D. M. (2008). A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychological Medicine*, 38(3), 323–333. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001663>

Moller HJ, Bitter I, Bobes J, et al. Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. *Eur Psychiatry*. 2012; 27: 114-28.

Mosimann, U. P., Schmitt, W., Greenberg, B. D., Kosel, M., Müri, R. M., Berkhoff, M., Hess, C. W., Fisch, H. U., & Schlaepfer, T. E. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation: A putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Research*, 126(2), 123–133. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.10.006>

Murray CJ, Lopez AD, World_Health_Organization., et al. The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 : summary. Geneva: World Health Organization; 1996.

Murrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, et al. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96 (4): 553-563.

Nahas, Z., Kozel, F. A., Li, X., Anderson, B., & George, M. S. (2003). Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: A pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disorders*, 5(1), 40–47. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2003.00011.x>

National_Institute_for_Health_and_Care_Excellence_(NICE). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>. 2014.

National_Institute_for_Health_and_Care_Excellence_(NICE). Depression in adults: recognition and management; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741>. 2009.

NEAK: Kórházi ágyszám- és betegforgalmi kimutatás 2019. http://www.neak.gov.hu//data/cms1026624/Korhazi_agyszamkimutatas_2019.pdf

NEFMI 2014. Unipoláris depressziók. Diagnosztikai és terápiás irányelvek. Egészségügyi Közlöny, 2014.

Németh VL, Csifcsák G, Kincses ZT et al. Transcranialis mágneses stimuláció terápiás alkalmazása major depresszióban. *Ideggyogy Sz* 2016; 69(3-4): 89-97.

Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017; 210: 211-21.

Nguyen KH, Gordon LG. Cost-Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation versus Antidepressant Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Value Health*. 2015 Jul;18(5):597-604.

NICE Guidance: Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. www.nice.org.uk/guidance/ipg542/resources/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-depression-pdf-1899871923433669

Nordstrom, G., Despiegel, N., Marteau, F., Danchenko, N., Maman, K., 2010. Cost effectiveness of escitalopram versus SNRIs in second-step treatment of major depressive disorder in Sweden. *J. Med. Econ.* 13, 516–526.

Nusslock R, Frank E. Subthreshold bipolarity: diagnostic issues and challenges. *Bipolar Disord*. 2011; 13: 587-603.

O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George, M. S., & Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1208–1216. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>

Olgiate, P., Bajo, E., Bigelli, M., De Ronchi, D., Serretti, A., 2012. Should pharmacogenetics be incorporated in major depression treatment? Economic evaluation in high and middle-income European countries. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 36, 147–154.

Olgiate, P., Bajo, E., Bigelli, M., Montgomery, S., Serretti, A., group, C.E.A.P., 2013. Challenging sequential approach to treatment resistant depression: cost-utility analysis based on the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) trial. *Eur. Neuropsychopharmacol* 23, 1739–1746.

Olgiate, P., Bajo, E., Serretti, A., Group, C.E.A.P., 2014. Benefit of slow titration of paroxetine to treat depression in the elderly. *Hum. Psychopharmacol.* 29, 544–551.

O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62(11): 1208-1216.

Osler M, Rosing MP, Christensen GT, et al. Electroconvulsive therapy and risk of dementia in patients with affective disorders: a cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5: 348-56.

Padberg, F., Zwanzger, P., Keck, M. E., Kathmann, N., Mikhael, P., Ella, R., Rupprecht, P., Thoma, H., Hampel, H., Toschi, N., & Möller, H. J. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression:

Relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology*, 27(4), 638–645. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00338-X](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00338-X)

Pagliaro LA, Pagliaro AM. Abuse potential of antidepressants. Does it exist? . *CNS Drugs*. 1995; 4: 247-52.

Paillère Martinot ML, Galinowski A, Ringuenet D, et al. Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in patients with medication-resistant depression: A [18F]-fluorodeoxyglucose-PET and MRI study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009; 19: 1-15.

Paillère Martinot, M. L., Galinowski, A., Ringuenet, D., Gallarda, T., Lefaucheur, J. P., Bellivier, F., Picq, C., Bruguière, P., Mangin, J. F., Rivière, D., Willer, J. C., Falissard, B., Leboyer, M., Olié, J. P., Artiges, E., & Martinot, J. L. (2010). Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with medication-resistant depression: A [18F]-fluorodeoxyglucose PET and MRI study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(1), 45–59. <https://doi.org/10.1017/S146114570900008X>

Pal E, Nagy F, Achermann Z, et al. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2010; 25(14): 2311-7

Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016; 61: 524-39.

Park LT, Zarate CA, Jr. Depression in the Primary Care Setting. *N Engl J Med*. 2019; 380: 559-68.

Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann E. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 41(5): 847-858.

Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul*, 2016May-Jun;9(3):336-346. doi: 10.1016/j.brs.2016.03.010. Epub 2016 Mar 16. PMID: 27090022; PMCID: PMC5612370.

Philip NS, Dunner DL, Dowd SM, et al. Can medication free, treatment-resistant, depressed patients who initially respond to TMS be maintained off medications? A prospective, 12-month multisite randomized pilot study. *Brain Stimul* 2016; 9(2): 251-257.

Pilisi R, Tényi T, Büki A, Kovács N, Zemplényi A, Sebestyén G, Osvát P, Fekete S, Vörös V. A repetitív transzkránialis mágneses stimuláció szerepe a mentális zavarok, elsősorban a terápiareszisztens major depresszív zavar kezelésében. *Orvosi Hetilap*, 2020; 161(1):3-10.OH cikk - PR

Post A, Müller MB, Engelmann M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for neuroprotective effects in vitro and in vivo. *Eur J Neurosci*. 1999; 11(9): 3247-3254.

Pszichiátriai_Szakmai_Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja: Unipoláris depressziók.

Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016; 61: 576-87.

Reeves RR, Ladner ME. Antidepressant-induced suicidality: an update. *CNS Neurosci Ther*. 2010; 16: 227-34.

Richieri R, Guedj E, Michel P, Loundou A, Auquier P, Lançon C, Boyer L. Maintenance transcranial magnetic stimulation reduces depression relapse: a propensity-adjusted analysis. *J Affect Disord*. 2013 Oct;151(1):129-35.

Rihmer Z, Akiskal H. Do antidepressants t(h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord*. 2006; 94: 3-13.

Rihmer Z, Angst J. Mood disorders - Epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (eds.) *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (9th edition edition). Lippincott Williams and Wilkins, 2009; pp. 1645-53.

Rihmer Z, Gonda X, Döme P. A depressziós betegségek kezelése. In: Rihmer Z. (szerk): *Depresszió, bipoláris betegség és szuicid prevenció*, Budapest: Oriold és Társai Kiadó, 2014;43–87.

- Rihmer Z, Gonda X, Eory A, et al. A depresszió szűrése az alapellátásban Magyarországon és ennek jelentősége az öngyilkosság megelőzésében. *Psychiatr Hung.* 2012; 27: 224-32.
- Rihmer Z, Gonda X, Rihmer A, et al. Antidepresszívum-rezisztens depresszió és a bipoláris spektrum kapcsolata - diagnosztikai és terápiás szempontok. *Psychiatr Hung.* 2016; 31: 157-68.
- Rihmer Z, Gonda X. Pharmacological prevention of suicide in patients with major mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37: 2398-403.
- Rihmer Z, Németh A: A depressziók kezelése és a hazai öngyilkossági halálozás kapcsolata – fókuszban a 2007-es egészségügyi reform hatása. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2014. XVI. évf. 4. szám 195-204.
- Rihmer Z, Pestaloty P. A depressziók biológiai terápiája. In: Szádóczky E, Rihmer Z. (eds.) *Hangulatzavarok.* Medicina, Budapest, 2001; pp. 320-53.
- Rihmer Z, Pestaloty P. Antidepresszívumok és hangulatstabilizátorok. In: *A Pszichiátria Magyar Kézikönyve,* (Szerk. Füredi J, Németh A, Tariska P.), 4. átdolgozott és bővített kiadás. Medicina Könyvkiadó, Budapest, pp 487-500, 2009.
- Rihmer Z, Pestaloty P. Antidepresszívumok és hangulatstabilizátorok. In: Füredi J, Németh A, Tariska P. (eds.) *A pszichiátria magyar kézikönyve* (4 edition). Medicina, Budapest, 2009; pp. 487-500.
- Rihmer Z. Suicide risk in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2007; 20: 17-22.
- Rihmer Z., Akiskal HS. Do antidepressants t(h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord,* 94:3-13, 2006.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety of TMS Consensus Group: Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(12): 2008-2039.
- Rossini, D., Lucca, A., Zanardi, R., Magri, L., & Smeraldi, E. (2005). Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: A double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Research,* 137(1–2), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.06.008>
- Rowny SB, Lucas M. Brain Stimulation Methods. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (eds.) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (10th edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2017; pp.
- Rush AJ, Bernstein IH, Trivedi MH, Carmody TJ, Wisniewski S, Mundt JC, Shores-Wilson K, Biggs MM, Woo A, Nierenberg AA, Fava M: An evaluation of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology and the Hamilton Rating Scale for Depression: a Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression trial report. *Biol Psychiatry* 2006; 59:493–501
- Rush AJ, Carmody TJ, Reimetz PE: The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): clinician (IDS-C) and self-report (IDS-SR) ratings of depressive symptoms. *Int J Methods Psychiatr Res* 2000; 945–959
- Rush AJ, Trivedi MH, Carmody TJ, Ibrahim HM, Markowitz JC, Keitner GI, Kornstein SG, Arnow B, Klein DN, Manber R, Dunner DL, Gelenberg AJ, Kocsis JH, Nemeroff CB, Fawcett J, Thase ME, Russell JM, Jody DN, Borian FE, Keller MB: Self-reported depressive symptom measures: sensitivity to detecting change in a randomized, controlled trial of chronically depressed, nonpsychotic outpatients. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:405–416
- Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, Markowitz JC, Ninan PT, Kornstein S, Manber R, Thase ME, Kocsis JH, Keller MB: The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and selfreport (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54:573–583 (erratum, p 585)
- Rush AJ, Trivedi MH, Warden D, et al. The STAR*D project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9(6): 449-459.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006 Nov;163(11):1905-17.

- Sansone RA, Sansone LA. Dysthymic disorder: forlorn and overlooked? *Psychiatry (Edgmont)*. 2009; 6: 46-51.
- Sapin, C., Fantino, B., Nowicki, M.L., Kind, P., 2004. Usefulness of EQ-5D in assessing health status in primary care patients with major depressive disorder. *Health Qual. Life Outcomes* 2, 20.
- Sato S, Yeh TL. Challenges in treating patients with major depressive disorder: the impact of biological and social factors. *CNS Drugs*. 2013; 27 Suppl 1: S5-10.
- Schönfeldt-Lecuona C, Lefaucheur J-P, Cardenas-Morales L, et al. The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. *Neurophysiol Clin*. 2010; 40(1): 37-43.
- Schulze L, Remington G, Giacobbe P, et al. Effect of antipsychotic pharmacotherapy on clinical outcomes of intermittent theta-burst stimulation for refractory depression. *J Psychopharmacology* 2017; 31(3): 312-319.
- Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009; 39(1): 65-75.
- Schutter DJ. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychol Med* 2010; 40(11): 1789-1795.
- Sobocki, P., Ekman, M., Agren, H., Krakau, I., Runeson, B., Martensson, B., Jonsson, B., 2007. Health-related quality of life measured with EQ-5D in patients treated for depression in primary care. *Value Health* 10, 153–160.
- Sommer M, Wu T, Tergau F, et al. Intra- and interindividual variability of motor responses to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2002; 113(2): 265-269.
- Stern, W. M., Tormos, J. M., Press, D. Z., Pearlman, C., & Pascual-Leone, A. (2007). Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 19(2), 179–186. <https://doi.org/10.1176/jnp.2007.19.2.179>
- Su, T. P., Huang, C. C., & Wei, I. H. (2005). Add-on rTMS for medication-resistant depression: A randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(7), 930–937. <https://doi.org/10.4088/JCP.v66n0718>
- Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012; 13: 537-51.
- Suurmond, R., van Rhee, H., & Hak, T. (2017). Introduction, comparison, and validation of Meta-Essentials: A free and simple tool for meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, 8(4), 537–553. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1260>
- Szadoczky E, Papp Z, Vitrai J, et al. A hangulat és szorongásos zavarok előfordulása a felnőtt magyar lakosság körében. *Orv Hetil*. 2000; 141: 17-22.
- Szekeres G, Bai-Nagy K, Rihmer Z. Depressziós zavarok. In: Füredi J, Németh A. (eds.) *A pszichiátria magyar kézikönyve* (5. átdolgozott és bővített kiadás edition). Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2015; pp. 266-75.
- Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme. 1988. Stuttgart
- Taylor, S. F., Ho, S. S., Abagis, T., Angstadt, M., Maixner, D. F., Welsh, R. C., & Hernandez-Garcia, L. (2018). Changes in brain connectivity during a sham-controlled, transcranial magnetic stimulation trial for depression. *Journal of Affective Disorders*, 232(February), 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.019>
- Teng M, Khoo AL, Zhao YJ, Abdin E, Mok YM, Lim BP, Tor PC. Neurostimulation therapies in major depressive disorder: A decision-analytic model. *Early Interv Psychiatry*. 2020 Nov 30.
- The Clinical TMS (CTMS) Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5612370/pdf/nihms903019.pdf
- Triggs, W. J., Ricciuti, N., Ward, H. E., Cheng, J., Bowers, D., Goodman, W. K., Kluger, B. M., & Nadeau, S. E. (2010). Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: A randomized, sham-controlled trial. *Psychiatry Research*, 178(3), 467–474. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.05.009>

- Tringer L. A hangulati élet zavarai (affektív kórképek). In: L. T. (ed.). A pszichiátria tankönyve ((negyedik, átdolgozott kiadás) edition). Semmelweis Kiadó, Budapest, 2010; pp.
- Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM, Carmody TJ, Biggs MM, Suppes T, Crismon ML, Shores-Wilson K, Toprac MG, Dennehy EB, Witte B, Kashner TM: The Inventory of Depressive Symptomatology, clinician rating (IDS-C) and self-report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, clinician rating (QIDS-C) and self-report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. *Psychol Med* 2004; 34:73–82
- Trixler M. Pszichiátriai genetika. In: Füredi J, Németh, A., Tariska, P. (ed.). A pszichiátria magyar kézikönyve (3. kiadás edition). Medicina, Budapest, 2003; pp. 63-72.
- Tursi MF, Baes C, Camacho FR, et al. Effectiveness of psychoeducation for depression: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013; 47: 1019-31.
- Uozumi T, Tsuji S, Murai Y. Motor potentials evoked by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81(4): 251-256.
- Vallejo-Torres L, Castilla I, González N, Hunter R, Serrano-Pérez P, Perestelo-Pérez L. Cost-effectiveness of electroconvulsive therapy compared to repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant severe depression: a decision model. *Psychol Med*. 2015 May;45(7):1459-70.
- van Bronswijk S, Moopen N, Beijers L, et al. Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: a meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med*. 2019; 49: 366-79.
- van Rhee, H., Suurmond, R., & Hak, T. (2018). User Manual for Meta-Essentials: Workbooks for Meta-Analysis. SSRN Electronic Journal, February 2015, 1–49. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3241355>
- Vataire, A.L., Aballea, S., Antonanzas, F., Roijen, L.H., Lam, R.W., McCrone, P., Persson, U., Toumi, M., 2014. Core discrete event simulation model for the evaluation of health care technologies in major depressive disorder. *Value Health* 17, 183–195.
- Vedeniapin A, Cheng L, George MS. Feasibility of simultaneous cognitive behavioral therapy and left prefrontal rTMS for treatment resistant depression. *Brain Stimulat*. 2010; 3(4): 207-210.
- Voigt J, Carpenter L, Leuchter A. Cost effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation to antidepressant medications after a first treatment failure for major depressive disorder in newly diagnosed patients - A lifetime analysis. *PLoS One*. 2017 Oct 26;12(10)
- Wall CA, Croarkin PE, Sim LA, et al. Adjunctive use of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed adolescents: a prospective, open pilot study. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(9): 1263–1269.
- WHO. ICD-10; <https://icd.who.int/browse10/2016/en#F34.0>.
- Winkler D, Spies M, Al-Resheg Y, et al. Usage of Therapeutic Sleep Deprivation: A Survey in Psychiatric Hospitals in Austria, Germany, and Switzerland. *Behav Sleep Med*. 2019; 17: 713-20.
- Woo, J.M., Jeon, H.J., Noh, E., Kim, H.J., Lee, S.W., Lee, K.K., Kim, S.H., Hong, J.P., 2014. Importance of remission and residual somatic symptoms in health-related quality of life among outpatients with major depressive disorder: a cross-sectional study. *Health Qual. Life Outcomes* 12, 188.
- Wray N, Visscher P. Estimating trait heritability. *Nature Education*. 2008; 1: 29.
- Xie X, Falk L, Brophy JM, Tu HA, Guo J, Gajic-Veljanoski O, Sikich N, Dhalla IA, Ng V. A Non-inferiority Framework for Cost-Effectiveness Analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019;35(4):291-297.
- Yesavage, J. A., Fairchild, J. K., Mi, Z., Biswas, K., Davis-Karim, A., Phibbs, C. S., Forman, S. D., Thase, M., Williams, L. M., Etkin, A., O'Hara, R., Georgette, G., Beale, T., Huang, G. D., Noda, A., & George, M. S. (2018). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment-resistant major depression in US veterans: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 75(9), 884–893. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1483>

Zhang, X. H., Wang, L. W., Wang, J. J., Liu, Q., & Fan, Y. (2011). Adjunctive treatment with transcranial magnetic stimulation in treatment resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 23(1), 17–24. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2011.01.005>

Zhao YJ, Tor PC, Khoo AL, Teng M, Lim BP, Mok YM. Cost-Effectiveness Modeling of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Compared to Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Depression in Singapore. *Neuromodulation*. 2018 Jun;21(4):376-382.

Zheng, H., Zhang, L., Li, L., Liu, P., Gao, J., Liu, X., Zou, J., Zhang, Y., Liu, J., Zhang, Z., Li, Z., & Men, W. (2010). High-frequency rTMS treatment increases left prefrontal myo-inositol in young patients with treatment-resistant depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(7), 1189–1195. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.009>

Zisook S, Trivedi MH, Warden D, et al. Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: an examination of citalopram in the STAR*D study. *J Affect Disord*. 2009; 117: 63-73.

MELLÉKLET

49. táblázat: A modell bemeneti adatainak meghatározásához használt meta-analízisbe bevont 20 cikk adatainak összefoglaló táblázata

Article	Monotherapy or Augmentation	Hz	MT	N° of drug trials (<2 vs >=2)	N° of sessions	N° of pulses	Applied depression Scale	Randomized double blinded Sham controlled	Response		Remission					
									Active rTMS arm	Sham rTMS arm	Active rTMS arm	Sham rTMS arm	event N°	total N°	event N°	total N°
Filipčić et al., 2019	Augmentation	10 Hz	120%	>=2	20	60000	HAMD-17, MADRS	Y	81	147	19	81	75	147	9	81
Taylor et al., 2018	Augmentation	10 Hz	120%	>=2	20	60000	MADRS, HRSD, QIDS-SR, GAD-7	Y	7	16	5	16	4	16	5	16
Blumberger et al., 2016	Augmentation	10 Hz	120%	>=2	15	31500	HAMD	Y	6	40	2	41	3	40	1	41
Fitzgerald et al., 2012	Augmentation	10 Hz	120%	>=2	15	22500	HAMD, MADRS, BDI, CORE, STAI	Y	1	22	0	20	NR	NR	NR	NR
Bakim et al., 2012	Augmentation	20Hz	80% and 110%	>=2	30	24000	HAMD-17, MADRS	Y	18	23	2	12	9	23	1	12
Blumberger et al., 2012	Augmentation	10 Hz	>100%	>=2	15	21750	HDRS	Y	1	22	2	20	1	22	1	20
Zhang et al., 2011	Augmentation	high	high	>=2	20	16000	HAMD, MADRS, CGI-S,	Y	8	14	5	14	NR	NR	NR	NR
Pailhere Martinot et al., 2010	Augmentation	10 Hz	90%	>=2	10	16000	MADRS, HAMD, CGI-S	Y	10	19	3	14	NR	NR	NR	NR
Triggs et al., 2010	Augmentation	5 Hz	100%	>=2	10	20000	HAMD	Y	9	18	3	7	NR	NR	NR	NR
Zheng et al., 2010	Augmentation	15 Hz	110%	>=2	20	60000	HAMD	Y	12	19	1	15	NR	NR	NR	NR
Anderson et al., 2007	Augmentation	10 Hz	110%	>=2	12	12000	MADRS, CGI-S, CGI-I, HAD	Y	6	11	1	14	NR	NR	NR	NR
Rossini et al., 2005a	Augmentation	15 Hz	80% and 100%	>=2	10	6000	HAMD, CGI-S, CGI-I	Y	16	36	1	16	14	36	0	16
Su et al., 2005	Augmentation	5 Hz, 20 Hz	100%	>=2	10	16000	HAMD, HAM-A, CGI-S, BDI	Y	12	20	1	10	10	20	0	10
Koerselman et al., 2004	Augmentation	20Hz	80%	>=2	10	8000	HAMD	Y	1	26	1	26	1	26	1	26
Mosimann et al., 2004	Augmentation	20Hz	100%	>=2	10	16000	HAMD, BDI	Y	1	15	0	9	NR	NR	NR	NR
Fitzgerald et al., 2003	Augmentation	10 HZ	100%	>=2	10	10000	MADRS, BDI, BPRS, CORE	Y	3	20	0	20	NR	NR	NR	NR
Nahas et al., 2003	Augmentation	5Hz	110%	>=2	10	16000	HRSD, YMRS, HAM-A, BDS	Y	4	11	4	12	NR	NR	NR	NR
Boutros et al., 2002	Augmentation	20Hz	80%	>=2	10	8000	HAMD	Y	3	12	2	9	1	12	1	9
Padberg et al., 2002	Augmentation	10 Hz	90% and 100%	>=2	10	15000	MADRS, HRSD	Y	5	20	0	10	3	20	0	10
Garcia-Toro et al., 2001a	Augmentation	20Hz	90%	>=2	10	12000	HDRS, HARS, CGI, BDI	Y	5	17	1	18	NR	NR	NR	NR

50. táblázat: Kérdőíves felmérésre eredménye

INTÉZET	SÚLY*	Gyógyszeres terápiára nem megfelelően reagáló, illetve terápia-rezisztens depressziós páciensek esetében milyen gyakran alkalmazza jelenleg az alábbi gyógyszeres terápiás lehetőségeket?			Terápiára nem megfelelően reagáló, illetve terápia-rezisztens depressziós páciensek esetében mekkora valószínűséggel alkalmazza(ná) az ECT kezelést						Terápiára nem megfelelően reagáló, illetve terápia-rezisztens depressziós páciensek esetében mekkora valószínűséggel alkalmazza(ná) a TMS kezelést		
					Két sikertelen kezelési próbálkozást (egy AD és egy rTMS) követően, ha		Három sikertelen kezelési próbálkozást (2 AD, egy rTMS) követően, ha		További sikertelen kezeléseket (pl. AD, rTMS, ECT) követően, ha		fenntartó kezelésként, ha előzőleg a páciens remisszióba került a TMS kezelés mellett?	újra akut kezelésként, ha	
		Gyógyszer váltás (AD-ról új AD-re)	Augmentáció (AD mellé másik gyógyszer (lítium vagy anti-pszichotikum)	Kombináció (AD mellé egy újabb AD)	a páciens részlegesen reagált? (részleges remisszió)	nem reagált megfelelően? (relapszus)	a páciens részlegesen reagált? (részleges remisszió)	nem reagált megfelelően? (relapszus)	a páciens részlegesen reagált? (részleges remisszió)	nem reagált megfelelően? (relapszus)		az előzőleg sikeresen alkalmazott akut TMS kezelést követő fenntartó TMS kezelés mellett relapszus alakul ki?	az előzőleg sikeresen alkalmazott akut TMS kezelést követően nem alkalmazunk fenntartó TMS kezelést és relapszus alakul ki?
PÉCS	11%	32,5%	32,5%	36,3%	0,625%	0,125%	1,875%	3,125%	1,25%	2%	51,25%	32,5%	59,125%
BP OPAI	36%	57,5%	20%	22,5%	15%	15%	25%	27,5%	37,5%	40%	50%	75%	75%
SZEGED	11%	50,0%	20%	20%	0%	0%	50%	50%	50%	50%	100%	100%	50%
DEBRECEN	18%	30,0%	20%	50%	10%	10%	20%	20%	5%	5%	90%	70%	90%
BP KLINIKA	23%	50,0%	25%	25%	30%	50%	40%	60%	50%	80%	60%	100%	100%
Betegszámmal súlyozott valószínűség		47%	23%	29%	14%	19%	28%	33%	32%	40%	65%	78%	79%

*A súlyokat az egyes pszichiátriai osztályokról elbocsátott betegek 2019. évi száma alapján képeztük.

Forrás: NEAK: Kórházi ágyszám- és betegforgalmi kimutatás 2019.

51. táblázat: Konszenzus megbeszélés eredménye

KÉRDÉSEK	KONSZENZUSOS VÁLASZOK
Mi az egészségügyi technológiával végezhető egészségügyi eljárás? Hány alkalommal fogják adni a kezelést?	Heti 5 alkalommal, 4-6 héten keresztül történő rTMS kezelés gyógyszeres kezeléssel együttesen alkalmazva
Milyen indikációban alkalmazzák?	Major depresszív zavar (MDZ) kezelésében
Milyen betegpopuláció kezelésére alkalmazzák?	2 megelőző gyógyszeres/antidepresszív kezelésre nem megfelelően reagáló major depresszióban szenvedő betegek kezelésére
Mi tekinthető standard terápiának az adott indikációban és adott betegkör esetén?	gyógyszeres kezelés, ECT
Az új egészségügyi technológia mely terápiákat váltaná fel/egészítené ki?	gyógyszeres kezelés, ECT
Az MDD kezelése esetén releváns egészségi állapotok?	remisszió, részleges remisszió, nem reagál a kezelésre, halál
A modellben szereplő betegutak megfeleltethetők a klinikai gyakorlatnak?	Modellábra alapján igen
2 sikertelen AD terápia után a betegek hány %-a részesül gyógyszeres és ECT terápiában?	ECT: 10% Gyógyszer: 90%
3 sikertelen AD után a betegek hány %-a részesül gyógyszeres és ECT terápiában?	ECT:25% Gyógyszer: 75%
2 sikertelen AD és 1 sikertelen ECT után a betegek hány %-a részesül gyógyszeres és ECT terápiában?	ECT: 5% Gyógyszer: 95%
2 sikertelen AD terápia és 1 sikertelen rTMS kezelés után a betegek hány %-a részesül gyógyszeres és ECT terápiában?	ECT: 25% Gyógyszer: 75%
Akut fázisban 3. vonalbeli gyógyszeres terápiában részesülők hány %-a részesül kórházi kezelésben?	3. vonalban gyógyszeres kezelésben részesülő betegek 40%-a kerül kórházba
ECT kezelésben részesülő betegek kezelése 100%-ban HBCS kóddal (Depresszív szindrómák: 822A,B) kerül-e lejelentésre és elszámolásra?	ECT kezelésben részesülő betegek 100%-a kórházban kerül ellátásra