



Eginition University Hospital- Clinical Trial Registry

74 Vas. Sofias Ave., 11528 Athens, Greece

Title: Two vs. one high-frequency rTMS session per day for treatment-resistant depression: A randomized sham-controlled trial.

Reference Number: 0527821514, First Department of Psychiatry, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital, 74 Vas. Sofias Ave., 11528 Athens, Greece.

Principal Investigator: Pavlos Sakkas MD, Associate Professor of Psychiatry, First Department of Psychiatry, National and Kapodistrian University of Athens, Greece.

Purpose of the study

High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (HF-rTMS) has proven antidepressant effects, but the optimal frequency of sessions remains unclear. The purpose of this study is to determine whether two high frequency rTMS sessions per day are significantly more effective than one session/ day in patients with treatment resistant depression (TRD).

Design of the study

The study will be a parallel-group, randomized, sham-controlled trial. To ensure allocation concealment, following baseline assessment by trained physician-raters, patients will be randomly assigned to receive a course of real or sham rTMS once or twice a day by an independent researcher using a password-protected computer database containing the randomization list. “Treaters” will be residents in psychiatry who will be blind to the study protocol and naïve to rTMS. Treaters will be advised not to discuss the study protocol with patients and raters.

Patients will have 15 (once a day) or 30 (twice a day) treatment sessions on consecutive weekdays (starting Monday) for 3 weeks. Patients and raters will be blind to allocated treatment; only the three physicians responsible for the study protocol will know the treatment being delivered. To check blinding, patients will be asked to guess which treatment they have received (“active TMS,” “sham TMS,” “can’t guess”) at the beginning of visit 2 and after visit 15 and raters after visit 15. The period

of clinical assessment will be extended to two more weeks following the completion of rTMS sessions.

Sample

The study is approved by the Eginition University Hospital Research Ethics committee and is consistent with the Declaration of Helsinki. Patients will be recruited from the outpatient service of Eginition Hospital beginning July 2006. Eligible subjects will be 18-59 years old, right-handed, meet DSM-IV-TR criteria (APA, 2000) for current non-psychotic major depressive disorder (MDD), be naïve to TMS, and without history of seizures, head injury with loss of consciousness, brain surgery, presence of metallic implants, dementia or other Axis I diagnosis, and substance dependence or abuse within the previous 6 months; Diagnoses will be confirmed using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI, Sheehan et al., 1998) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID, First et al. 1996).

Patients have to be at least stage 2 treatment resistant (failure of at least two adequate trials of two different major class antidepressants) according to criteria by Thase and Rush (1997). Patients referred to the TMS unit for treatment will be screened for eligibility. All subjects will be provided with full written information about the nature and purpose of the study and should give written informed consent in order to participate.

Subjects are required to be on a stable anti-depressant regimen ((SSRIs, SNRIs) and, if taking benzodiazepines, a dose no greater than the equivalent of 1 mg clonazepam per day, for at least 4 weeks before study entry and to remain on the same regimen throughout the 5-week study period. If clinically appropriate, subjects will be encouraged to discontinue their medication prior to starting study treatment.

TMS Procedure

HF-rTMS sessions will take place in the rTMS Unit, Eginition University Hospital, Athens, Greece. Following this initial visit, subjects will have magnetic resonance imaging (MRI) with fiducials (vitamin E capsules) attached to swim cap placed over the motor cortex during the determination of motor threshold and the left prefrontal cortex. If the area identified by the vitamin E capsule intended to be over the prefrontal cortex (PFC), is over the premotor cortex, it will be moved 1 cm anterior until

the vitamin E capsule is placed over the PFC (treatment stimulation site). At the beginning of each treatment session, resting motor threshold (MT) will be determined by delivering single TMS pulses to the motor cortex for the right FDI muscle, with continuous EMG monitoring. After baseline, MT will be determined once more 10 days after the initiation of treatment (at the beginning of the 8th rTMS session).

Treaters will use a Magstim ultra rapid stimulator (Magstim Company Limited, Whitland, UK), with a figure-eight magnetic coil applied over the left prefrontal cortex (PFC). Each session of HF- rTMS treatment will consist of approximately 40 trains of 20 Hz at 100 % MT, with train duration 2 s and inter-train interval of 1 min, yielding 1600 pulses/session. These stimulation parameters are in accordance with international TMS safety guidelines (Rossi et al., 2009). Total pulses will be 24,000 for the once per day rTMS group and 48,000 pulses for the twice per day rTMS group. For active TMS, the coil will be placed flat against the scalp with the handle and short axis of the coil oriented in a parasagittal plane and the intersection of the figure-eight windings centered over the left PFC. Sham TMS will be delivered in the same anatomical location with identical stimulation parameters but with the lateral edge of the coil rotated 90° away from the scalp. The sham subjects will go through the same procedures as the active TMS subjects up to the point of the coil rotation.

Outcome Measures

Outcome measures will be the change from baseline in the 17-item Hamilton Depression Rating Scale score (HDRS; Hamilton, 1960) and the Clinician Global Impressions-Severity of Illness score (CGI-S; Guy, 1976). Patients will be evaluated at baseline (before randomization) and at the end of the 1st, 2nd, 3rd and 5th week. Additional baseline data obtained by patient interview and case note review will include age, sex, past history of depression and ECT, number of medication treatment steps for the current depressive episode (according to the criteria of Thase and Rush, 1997), and current antidepressant and/or benzodiazepine medication.

For HDRS, response is defined as a decrease of $\geq 50\%$ from baseline and remission as an endpoint rating of 8 or less. For the CGI-S, response is defined as an endpoint rating of 3 or less (corresponding to “mildly ill” or better), whereas remission is defined as an endpoint rating of “borderline mentally ill” (2) or “normal/not at all ill” (1) (Bandelow et al., 2006).

End of recruitment phase: December 2011

References

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. 2000. Text rev., Washington (DC).

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, and Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc., 1996

Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976.

Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22–33.

Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997; 58 (Suppl. 13), 23–29.



Αιγινήτειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο – Αρχείο Κλινικών Μελετών

Λεωφόρος Βασ. Σοφίας 74, 11528 Αθήνα

Τίτλος Μελέτης: Μελέτη σύγκρισης δύο συνεδριών έναντι μίας συνεδρίας ανά ημέρα υψηλής συχνότητας διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού σε ασθενείς με ανθεκτική στη φαρμακοθεραπεία κατάθλιψη: Μία τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου.

Αριθμός Πρωτοκόλλου: 0527821514, Α' Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Λεωφόρος Βασιλίσσης Σοφίας 74, 11528 Αθήνα.

Επιστημονικός Υπεύθυνος Μελέτης: Παύλος Σακκάς, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ, Α' Ψυχιατρική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Λεωφόρος Βασιλίσσης Σοφίας 74, 11528 Αθήνα.

Σκοπός της μελέτης

Η διερεύνηση του κατά πόσον είναι πιο αποτελεσματικές σε ότι αφορά το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα δύο συνεδρίες έναντι μίας συνεδρίας ανά ημέρα υψηλής συχνότητας διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (HF-rTMS) σε ασθενείς με ανθεκτική στη φαρμακοθεραπεία κατάθλιψη.

Μέθοδος

Η μελέτη θα είναι τυχαιοποιημένη με ομάδα ελέγχου. Θα μελετηθεί η αντικαταθλιπτική αποτελεσματικότητα που θα έχουν δύο συνεδρίες έναντι μίας συνεδρίας ανά ημέρα υψηλής συχνότητας διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού και ανάλογες συνεδρίες εικονικής θεραπείας στην ομάδα ελέγχου (είτε μία είτε δύο ανά ημέρα) σε ασθενείς με ανθεκτική στη φαρμακοθεραπεία κατάθλιψη. Οι συνεδρίες του Διακρανιακού Μαγνητικού Ερεθισμού θα διαρκούν 3 εβδομάδες, ενώ θα υπάρχει παρακολούθηση και αξιολόγηση εκ νέου των ασθενών 2 εβδομάδες μετά το πέρας των συνεδριών.

Στοιχεία Διακρανιακού Μαγνητικού Ερεθισμού: Ο υψηλής συχνότητας διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός θα στοχεύει τον αριστερό προμετωπιαίο φλοιό σε συνεδρίες 40 ερεθισμών (διαρκείας 2 δευτερολέπτων ο καθένας) στο 100% του ουδού ερεθισμού του κινητικού φλοιού, και με χρονικό διάστημα ανάμεσα στους ερεθισμούς διάρκειας ενός λεπτού. Ακριβής εντοπισμός του αριστερού προμετωπιαίου φλοιού θα γίνεται με μαγνητική τομογραφία.

Ψυχομετρικά εργαλεία: Οι ψυχιατρικές διαγνώσεις θα επιβεβαιωθούν με την χρήση των συνεντεύξεων Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI, Sheehan et al., 1998) και Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID, First et al. 1996). Η απάντηση στη θεραπεία θα ορίζεται ως $\geq 50\%$ μείωση στο σκορ της κλίμακας Hamilton Depression Rating Scale (HDRS -Hamilton, 1960) ή/ και σκορ ≤ 3 στη κλίμακα Clinician Global Impressions-Severity of Illness (CGI-S - Guy, 1976). Η πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων θα ορίζεται ως HDRS σκορ ≤ 8 ή/ και CGI-S σκορ ≤ 2 .

Υποκείμενα: Ασθενείς κατάλληλοι για συμμετοχή στο πρωτόκολλο της μελέτης είναι όσοι είναι 18-59 χρονών, δεξιόχειρες, που πληρούν τα κριτήρια κατά DSM-IV-TR (Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία, 2000) για μείζονα καταθλιπτική διαταραχή χωρίς ψυχωσικά στοιχεία, που δεν έχουν υποστεί στο παρελθόν διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό, που δεν έχουν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων, κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης με απώλεια συνείδησης, χειρουργείου στον εγκέφαλο, που δεν φέρουν στο σώμα τους μεταλλικά μέλη ή επιθέματα, που δεν έχουν άνοια ή άλλου τύπου διάγνωση στον άξονα I, που δεν κάνουν κατάχρηση ή είναι εθισμένοι σε ναρκωτικές ουσίες για το διάστημα των έξι προηγούμενων μηνών.

Επιπροσθέτως, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι τουλάχιστον σε στάδιο 2 ανθεκτικότητας στη φαρμακοθεραπεία (αποτυχία τουλάχιστον δύο επαρκών θεραπευτικών δοκιμών με δύο διαφορετικής τάξης αντικαταθλιπτικά σκευάσματα) σύμφωνα με τα κριτήρια των Thase και Rush (1997). Αν είναι κλινικά εφικτό θα προτείνεται στους ασθενείς η πλήρη διακοπή της φαρμακοθεραπείας τους, εφόσον και οι ίδιοι το επιθυμούν.

Εφόσον αυτό δεν είναι δυνατόν οι ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται σε σταθερή αντικαταθλιπτική αγωγή (με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης) για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες πριν την έναρξη της φαρμακοθεραπείας αλλά και για τις πέντε εβδομάδες της μελέτης. Εάν είναι απαραίτητο να λαμβάνουν αγχολυτική αγωγή, αυτή θα πρέπει να μην είναι μεγαλύτερη της δόσης 1 mg κλοναζεπάμης ανά ημέρα.

Ημερομηνία λήξης ένταξης νέων ασθενών στη μελέτη: Δεκέμβριος 2011

Βιβλιογραφία

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. 2000. Text rev., Washington (DC).

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, and Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc., 1996

Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976.

Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22–33.

Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997; 58 (Suppl. 13), 23–29.