



Agencija za kvalitetu i
akreditaciju u zdravstvu
i socijalnoj skrbi

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

**“Biofeedback” i “Neurofeedback” metode u liječenju
psihijatrijskih poremećaja (engl. Biofeedback and
Neurofeedback treatments for psychiatric disorders: HTA):
Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj
08/2014.**

Studeni 2014. godine



Naziv: "Biofeedback" i "Neurofeedback" metode u liječenju psihijatrijskih poremećaja (engl. Biofeedback and Neurofeedback treatments for psychiatric disorders: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 08/2014.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autor: Dr. sc. Mirjana Huić, dr. med., Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, E. mirjana.huic@aaz.hr

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik ovog dokumenta.

Dostupno na web stranici, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/baza>

Citirati kao: Huić M. "Biofeedback" i "Neurofeedback" metode u liječenju psihijatrijskih poremećaja (engl. Biofeedback and Neurofeedback treatments for psychiatric disorders: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 08/2014. Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Zagreb, studeni 2014.

Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. aaz@aaz.hr

Sadržaj

Sažetak	4
I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj	6
II Procjena zdravstvene tehnologije “Biofeedback” i “Neurofeedback” metode u liječenju psihijatrijskih poremećaja	8
1. Uvod i metode	8
2. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	9
2.1. Psihijatrijski poremećaji (Posttraumatski stresni poremećaj; Opći ili generalizirani anksiozni poremećaj; Depresivni poremećaj; ADHD)	9
2.2. Liječenje	10
3. Opis zdravstvene tehnologije: “Biofeedback” i “Neurofeedback” metode u liječenju psihijatrijskih poremećaja	12
3.1. “Biofeedback” i “Neurofeedback” metode	12
3.2. Medicinski proizvodi dostupni na tržištu za Biofeedback i Neurofeedback terapiju	14
4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	15
4.1. Sustavni pregled s/bez meta-analize randomiziranih kontroliranih ispitivanja: Psihijatrijski poremećaji, bez ADHD poremećaja; ADHD poremećaj	15
4.2. Intervencijske studije, uključujući randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)	20
4.3. Studije u tijeku	23
5. Troškovi i ekonomske analize	24
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	24
5.2. Sažetak publikacija CUA ili CEA analiza	25
5.3. Hrvatska	25
6. Organizacijski, legalni i etički aspekti	27
6.1. Organizacijski aspekti	27
6.1.1. Podaci o liječenju psihijatrijskih poremećaja Biofeedback i Neurofeedback metodama u Hrvatskoj	27
6.1.1. Preporuke međunarodnih profesionalnih stručnih društava	28
6.2. Legalni i etički aspekti	28
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije	29
8. Zaključak i preporuke	30
9. Literatura	32

Sažetak

Biofeedback je metoda koja pojedincu omogućava naučiti kako promijeniti fiziološku aktivnost u svrhu poboljšanja zdravlja i određenih funkcija. Provode je tzv. biofeedback terapeuti primijenjujući precizne mjerne instrumente kako bi odredili fiziološku funkciju organizma kao što su moždani valovi, funkcija srca, disanje, mišićna aktivnost i temperatura kože; koristeći kompjutorsku tehnologiju koja omogućava davanje istovremene povratne informacije o navedenoj funkciji; pomoću povratne informacije potiču bolesnika naučiti kako u početku opažati, a zatim i kontrolirati te mijenjati određenu fiziološku funkciju/reakciju; svaka promjena funkcije u željenom smjeru nagrađuje se, a nagrada povećava vjerojatnost ponavljanja i trajanja promjene i bez primjene instrumenta.

Neurofeedback (EEG biofeedback) je kompjuterizirana metoda praćenja i davanja povratne informacije (feedback) o električnoj aktivnosti mozga (EEG-a). To je metoda kojom učimo mozak kako poboljšati vlastito funkcioniranje. Mehanizam na kojem se temelji Neurofeedback je instrumentalno uvjetovanje, tj. reuvjetovanje i treniranje mozga. Na primjer, prikazuju se dva stupca, jedan koji predstavlja željenu razinu aktivnosti mozga i drugi koji prikazuje izmjerenu aktivnost. Osoba na kojoj se provodi tretman mora vježbom pokušati dovesti stupac koji mjeri aktualnu razinu aktivnosti mozga do referentne željene razine.

U najnovijem sustavnom pregledu objavljenom 2014. o primjeni Biofeedback metoda u liječenju psihijatrijskih poremećaja (bez ADHD poremećaja), koji je uključio 63 studije, njih 68% ispitalo je učinkovitost u liječenju anksioznih poremećaja (uključujući generalizirani anksiozni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, opsesivno kompulzivni poremećaj, fobiju, panične poremećaje), a EEG biofeedback (Neurofeedback) kao metoda istraživana je u njih 32%. 14% studija ispitalo je učinkovitosti Biofeedback metode u liječenju depresivnih poremećaja; preostale studije ispitala su učinkovitosti u liječenju simptoma shizofrenije (6%); autističnih poremećaja (ASD, 6%); disocijativnih poremećaja (3%) te poremećaja hranjenja (2%). Primjena EEG biofeedback (Neurofeedback) metode u liječenju anksioznih poremećaja u 70% studija dovela je do značajnog poboljšanja simptoma, a EMG biofeedback metode u 73% studija.

Zbog velike heterogenosti uključenih studija nije bilo moguće učiniti meta-analizu, a autori naglašavaju potreban oprez prije donošenja konačnih dokaza kliničke učinkovitosti, bez obzira što je 65% studija ukazalo na statistički značajno poboljšanje kliničkih parametara. Nedostatci i razina kvalitete uključenih istraživanja kao što su mali broj uključenih bolesnika, podatak da ¼ studija nije imala kontrolnu skupinu; postojanje različitih neurofeedback protokola za specifične psihijatrijske poremećaje; nedostatak standardizacije unutar biofeedback studija za psihijatrijske poremećaje; nedostatan metodološki prikaz u članku, nedostatan prikaz rezultata te podatci kako niti jedna studija nije zadovoljila najveću kvalitetu istraživanja, jasno ukazuju na potrebu daljnjih istraživanja. Samo 1/2 uključenih studija imale su dokaze umjerene razine, a preostale niske razine.

Prikazi slučajeva i studije bez kontrolne skupine ukazuju na kliničku učinkovitost EEG neurofeedback-a u liječenju djece s ADHD poremećajem. Nasuprot njima, istraživanja koja donose

najviše razine dokaza, kao što su randomizirane dvostruko slijepe placebo-kontrolirane studije i sustavni pregledi s meta-analizama nisu dokazali njihovu kliničku učinkovitost.

Literaturni podatci o kliničkoj učinkovitosti Biofeedback i Neurofeedback metoda u liječenju psihijatrijskih poremećaja i dalje su su proturječni.

Nužna su daljnja randomizirana kontrolirana ispitivanja s odgovarajućom veličinom uzorka, usporednim aktivnim liječenjem koji bi potvrdili potencijalnu kliničku učinkovitost i sigurnost i omogućili razvoj kliničkih smjernica u svezi primjene nefarmakoloških i neinvazivnih metoda liječenja bolesnika s posttraumatskim stresnim poremećajem (PTSP), generaliziranim anksioznim poremećajem i depresivnim poremećajem.

Daljnji razvoj standardiziranih metodoloških protokola prilagođenih specifičnim poremećajima i smjernice za cjelovita izvješća mogu pridonijeti utvrđivanju mjesta Biofeedback intervencija u liječenju psihijatrijskih poremećaja.

Neurofeedback metoda liječenja smatra se i dalje metodom u istraživanju; potrebna su daljnja dvostruko slijepa, randomizirana kontrolirana ispitivanja, uz primjenu tzv. sham neurofeedback u kontrolnoj skupini, s dugotrajnim praćenjem kako bi se utvrdila klinička učinkovitost i sigurnost u liječenju djece s ADHD poremećajem.

Neželjeni događaji opisuju se rijetko. Mogu se javiti osjećaj slabosti, nemira, osjećaj agitacije ili razdražljivosti, a većina ih nestaje u kratkom vremenu nakon prestanka tretmana. Opisani su i ozbiljni neželjeni događaji (glavobolja, poteškoće uspavlivanja, epi napadi, anksioznost, depresija, tremor, spazam mišića, vizualni poremećaji, pojačana osjetljivost na svjetlo).

Studije s potpunim ekonomskim analizama /analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA)/ Biofeedback i Neurofeedback metoda u liječenju psihijatrijskih poremećaja nisu objavljene, a nedostaju i podatci o kvaliteti života.

Biofeedback i Neurofeedback metode u liječenju psihijatrijskih poremećaja i dalje se smatraju metodama u istraživanju.

I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kirurških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

2007. godine Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite (*NN 107/2007., Članak 24.*) definirana je uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; "Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija,..... te osigurava bazu podataka vezano uz akreditiranje, unaprjeđivanje kvalitete zdravstvene zaštite, edukaciju i procjenjivanje medicinskih tehnologija...." (<http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/329378.html>). 6. listopada 2010. donesen je Plan i program mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite kojim se utvrđuje što sve obuhvaća procjena zdravstvenih tehnologija (*NN 114/2010.*): uspostavu sustava za procjenu zdravstvenih tehnologija (lijekovi, medicinski proizvodi, zdravstveni postupci); određivanje pokazatelja za procjenu i uvođenje novih zdravstvenih tehnologija; davanje mišljenja Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu (u daljnjem tekstu: Agencija) u postupku provođenja javne nabave zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene

djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku provođenja javne nabave nove zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku javnog oglašavanja zdravstvene tehnologije koje mora biti sastavni dio oglasa o zdravstvenoj tehnologiji; davanje mišljenja Agencije Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (u daljnjem tekstu: HZZO) o zdravstvenoj tehnologiji za sve izvorne lijekove, medicinske proizvode i zdravstvene postupke za koje mišljenje Agencije zatraže povjerenstva i stručne službe HZZO (<http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx>). Navedeni je na snazi do donošenja novog Plana i programa mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite.

Od 12. studenog 2011. godine, novim Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi, NN 124/11, http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_11_124_2472.html, dodatno je definirana uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“

Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravlje na prijedlog Agencije.

U suradnji Službe za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting“ objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije, <http://aaz.hr/stranica/40/smjernice-za-procjenju-zdravstvenih-tehnologija>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

II Procjena zdravstvene tehnologije “Biofeedback” i „Neurofeedback” metode u liječenju psihijatrijskih poremećaja (engl. Biofeedback and Neurofeedback treatments of psychiatric disorders)

1. Uvod i metode

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) zatražio je procjenu nove zdravstvene tehnologije, “Biofeedback” i Neurofeedback” metode u liječenju psihijatrijskih poremećaja (engl. Biofeedback and Neurofeedback treatments of psychiatric disorders: HTA) kao novog terapijskog postupka u psihijatriji, 13. rujna 2012.g., a slijedom zahtjeva predsjednika Hrvatskog društva za psihofarmakoterapiju i biologijsku psihijatriju od 27. kolovoza 2012.

Temeljem zamolbe HZZO-a (KLASA: 500-07/12-01/5, URBROJ: 338-01-34-12-613), zaprimljene putem pošte 27. rujna 2012. godine, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir (nije definiran Pravilnik za procjenu zdravstvenih tehnologija, a važeći pravilnici ne definiraju ulogu HTA u procesima donošenja odluka u zdravstvenoj politici, dok neki onemogućavaju dobivanje službenih podataka), nedostatak zaposlenika u Službi i nedostatna financijska sredstva.

Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kritički su procijenjeni, nadopunjeni rezultatima studija novijeg datuma (posljednji pregled Baza podataka učinjen je 28.11.2014., sustavnih pregleda randomiziranih kliničkih ispitivanja, opservacijskih istraživanja, randomiziranih kontroliranih ispitivanja) i prilagođeni na nacionalnu razinu.

Hrvatsko društvo za psihofarmakoterapiju i biologijsku psihijatriju u svom dopisu HZZO-u od 27. kolovoza 2012., sa zamolbom za uvođenje nove šifre tretmana psihijatrijskih pacijenata – Biofeedback i Neurofeedback metoda navelo je podatke o primjeni navedenih metoda na Klinici za psihijatriju, KBC Zagreb.

2. Bolest u kojoj se primjenjuje navedena zdravstvena tehnologija (1-4)

2.1. Prema literaturnim podacima navedene metode primjenjuju se u liječenju različitih poremećaja, poglavito anksioznih, u literaturi opisuju se liječenje posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP), depresije, ADHD...

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) odgođen je ili produljen odgovor na stresni događaj uzrokovan proživljenim ekstremno traumatskim iskustvom, a koje izaziva strah, osjećaj užasa i bespomoćnosti. Nakon završetka događaja i vraćanja vanjskih okolnosti u uobičajene okvire, stišat će se i osjećaji. Bespomoćnost će zamijeniti potreba za aktivnošću koja će nastojati spriječiti ponavljanje stresnih događaja, a osjećaj straha i užasa će izbljediti i pretvoriti se u sjećanje na traumatski događaj koji može imati i povoljne učinke. Ukoliko se stresno iskustvo neuspješno intehrira govorimo o PTSP-u, uz dugotrajno ometanje funkcioniranja jedinke, mijenjajući im percepciju, doživljaje, osjećaje i reakcije u svakodnevnim životnim situacijama. Takva osoba uporno proživljava traumatski događaj i pokušava izbjeći sve što je podsjeća na njega. Može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi, prevalencija iznosi između 1-3% pa sve do 6.8% (u žena 9.7%, muškaraca 3.8%). U Hrvatskoj među veteranima Domovinskog rata 16% ima PTSP, a 25% neke simptome PTSP-a. Elektrofiziološka istraživanja pokazala su niz abnormalnih nalaza (smanjenje alfa aktivnosti, povećanje beta-ritma te asimetrija moždanih aktivnosti).

Opći ili generalizirani anksiozni poremećaj obilježava opća, neodređena anksioznost, uznemirenost, psihomotorna napetost. Učestalost je do 5%; jednogodišnja prevalencija 3.1%, a cjeloživotna 5,7%. Češći je u žena.

Depresivni poremećaj pojavljuje se u dva oblika: depresivna epizoda i povratni depresivni poremećaj.

Depresivna epizoda je depresija koja se javlja jednom, a može biti blaga; srednje teška; teška bez psihotičnih simptoma; teška s psihotičnim simptomima. Teška epizoda naziva se velikom depresijom, velikom depresivnom epizodom, velikim depresivnim poremećajem, major depresijom (engl. Major depressive disorder).

Povratni je depresivni poremećaj ponavljanje depresivnih epizoda (ponavljajući ili rekurentni depresivni poremećaj), a može biti blagi; srednje teški; teški bez psihotičnih simptoma; teški s psihotičnim simptomima.

Depresivni poremećaj najčešći je od svih psihijatrijskih poremećaja; incidencija depresije neprestano raste; cjeloživotna prevalencija depresije kreće se u SAD-u od 5% do 17%, a može se javiti u svakoj životnoj dobi.

ADHD

Hiperkinetski poremećaj obilježava smanjena pažnja i pojačana aktivnost (engl. Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD); nemir, nesmotrenost i impulzivnost, dezorganizacija aktivnosti (dijete započinje novu aktivnost prije završetka trenutačne aktivnosti).

Učestalost ADHD je od 3-7% u populaciji djece školske dobi, veća je u dječaka. Postoje tri oblika ADHD-a: u jednom prevladava oslabljena pažnja (uz normalnu razinu aktivnosti); oblik u kojem prevladava hiperaktivnost i impulzivno ponašanje (pažnja je očuvana) te treći oblik u kojem se javlja kombinacija simptoma (poremećaj pažnje i hiperaktivnost).

2.2. Liječenje

Bolesnici s psihijatrijskim poremećajima obično zahtijevaju farmakološko i/ili psihoterapijsko/psihološko liječenje kao npr. kognitivno-bihevioralnu terapiju, uz različit klinički učinak. Oko 2/3 bolesnika s velikim depresivnim poremećajem nema adekvatan učinak na farmakološko i/ili psihološko liječenje.

Anksiolitici se primijenjuju u liječenju anksioznih poremećaja, a najčešće propisivana skupina su benzodiazepini. Njihova primjena predstavlja simpotomatsku, ne i etiološku terapiju. Benzodiazepine treba propisivati samo kada je indicirano, u što nižoj dozi i kraćem vremenskom razdoblju. Ne preporuča se primjena benzodiazepina dulje od 4 mjeseca, ili čak 2-4 tjedna. Nakon prestanka uzimanja benzodiazepina može se razviti sindrom sustezanja, čiji se simptomi mogu zamijeniti sa simptomima osnovne bolesti.

Antidepresivi se primijenjuju u liječenju bolesnika s depresivnim poremećajima, ali i za liječenje anksioznih poremećaja (panični poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj, fobični poremećaj).

Postoje različite skupine antidepresiva (neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina, selektivni inhibitori ponove pohrane serotonona, inhibitori monoaminooksidaze tipa A, ostali antidepresivi), a izbor antidepresiva određen je profilom nuspojava i aktualnim somatskim poremećajima bolesnika te njihovim terapisjkim učincima. Njihovo djelovanje nastupa s latencijom od tri do šest tjedana, a prekid terapije treba biti postupan tijekom najmanje dva tjedna do dva mjeseca.

Liječenje ADHD zahtijeva tzv. multimodalni pristup, uključujući medicinsku, psihološku, obrazovnu i socijalnu podršku, poštujući individualni pristup.

Lijekovi, psihostimulansi, sastavni su dio liječenja većine djece i odraslih s ADHD-om, a koriste se za poboljšanje simptoma uzrokovanih ADHD-om kako bi pojedinac uspješnije funkcionirao.

Metilfenidat je blagi stimulans središnjeg živčanog sustava, a indiciran je u liječenju poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću u djece u dobi od šest i više godina te adolescenata u sklopu sveobuhvatnog programa liječenja.

Atomoksetin nije psihostimulans i nije derivat amfetamina, a indiciran je u liječenju poremećja pozornosti s hiperaktivnošću u djece u dobi od šest i više godina te adolescenata u sklopu sveobuhvatnog programa liječenja.

U prvoj liniji terapije ADHD poremećaja koristi se i dekstroamfetamin sulfat.

Farmakološko liječenje nije indicirano za svu djecu s navedenim sindromom. Odluku o primjeni lijeka treba biti donijeti na vrlo detaljnoj procjeni ozbiljnosti simptoma s obzirom na dob djeteta i ustrajnost simptoma. Nedovoljno je dokaza o dugotrajnoj učinkovitosti farmakološkog liječenja, uz moguć nastanak ozbiljnih nuspojava.

3. Opis zdravstvene tehnologije: Biofeedback i Neurofeedback metode u liječenju psihijatrijskih poremećaja (engl. Biofeedback and Neurofeedback treatments for psychiatric disorders)

3.1. Biofeedback i neurofeedback metode (1, 5-12)

Biofeedback je metoda koja omogućava pojedincu naučiti kako promijeniti fiziološku aktivnost u svrhu poboljšanja zdravlja i određenih funkcija. Provode je tzv. biofeedback terapeuti primijenjujući precizne mjerne instrumente kako bi odredili fiziološku funkciju organizma kao što su moždani valovi, funkcija srca, disanje, mišićna aktivnost i temperatura kože; koristeći kompjutorsku tehnologiju koja omogućava davanje istovremene povratne informacije o navedenoj funkciji; pomoću povratne informacije potiču bolesnika naučiti kako u početku opažati, a zatim i kontrolirati te mijenjati određenu fiziološku funkciju/reakciju; svaka promjena funkcije u željenom smjeru nagrađuje se, a nagrada povećava vjerojatnost ponavljanja i trajanja promjene i bez primjene instrumenta.

Neurofeedback (EEG biofeedback) je kompjuterizirana metoda praćenja i davanja povratne informacije (feedback) o električnoj aktivnosti mozga (EEG-a). To je metoda kojom učimo mozak kako poboljšati vlastito funkcioniranje. Mehanizam na kojem se temelji Neurofeedback je instrumentalno uvjetovanje, tj. reuvjetovanje i treniranje mozga. Na primjer, prikazuju se dva stupca, jedan koji predstavlja željenu razinu aktivnosti mozga i drugi koji prikazuje izmjerenu aktivnost. Osoba na kojoj se provodi tretman mora vježbom pokušati dovesti stupac koji mjeri aktualnu razinu aktivnosti mozga do referentne željene razine.

Elektroencefalografija, EEG, temelj je neurofeedback metode. EEG bilježi moždane električne potencijale (registrira razliku potencijala između dviju točaka na glavi). Moždana električna aktivnost dijeli se na delta, theta, alfa i beta valove. Alfa ritam obilježava budno stanje i predočuje normalan ritam; beta aktivnost znak je hiperalertnosti, prisutna je u stanjima anksioznosti i kao posljedica uzimanja različitih lijekova (npr. benzodiazepina). Delta i theta valovi (spori valovi) pojavljuju se pri spavanju, ali i kod različitih organskih promjena. Kvantitativni EEG (engl. Quantitative EEG, qEEG) predstavlja standardnu analizu EEG-a; metodom FFT (engl. Fast Fourier transformation) obrađuje se klasični EEG zapis, rezultati se prikazuju numerički, grafički i topografski, u obliku mapa mozga (engl. Brain mapping). Time se omogućava uspoređivanje različitih EEG zapisa.

Različiti neurološki i psihijatrijski poremećaji praćeni su abnormalnim obrascima kortikalne aktivnosti. U procjeni za Neurofeedback metodu koriste se snimanja moždane aktivnosti putem EEG-a, ponekad i kvantitativnog EEG-a kako bi se identificirali abnormalni obrasci. Neurofeedback

tretman omogućava osobama mijenjati abnormalne obrasce putem normaliziranja i optimiziranja aktivnosti mozga.

U ADHD-u smatra se da djeca pomoću treninga mogu naučiti povećati aktivnost moždanih valova povezanih s kontinuiranom pažnjom te smanjiti moždane aktivnosti povezane s nepažnjom, uz poboljšanje pažnje i smanjenja hiperreaktivnosti. Informacije dobivene mjerenjem razine električne aktivnosti u različitim dijelovima mozga pohranjuju se u kompjutor koji ih transformira u signale, npr. svjetlosne, zvuk ili video igre. Koristeći signale kao povratnu spregu, dijete uči povećati ili smanjiti doređene vrste moždanih aktivnosti (povećanje beta, smanjenje theta aktivnosti). Liječenje uključuje obično 40-80 tretmana, u trajanju oko 45 minuta, dva-tri puta tjedno, pa liječenje može trajati tri do deset mjeseci ili dulje. Potrebno je uzeti u obzir i cijenu takvog liječenja.

Zadnjih godina su prikazi slučajeva i studije bez kontrolne skupine ukazali na kliničku učinkovitost EEG Neurofeedback-a u liječenju djece s ADHD poremećajem. Nasuprot njima, istraživanja koja donose najviše razine dokaza, kao što su randomizirane dvostruko slijepo placebo-kontrolirane studije i sustavni pregledi s meta-analizama nisu pokazali njihovu kliničku učinkovitost. Stoga autori donose preporuke o optimalnom dizajnu istraživanja koje će donijeti konačne dokaze o učinkovitosti ili neučinkovitosti Biofeedback i Neurofeedback metoda u liječenju djece s ADHD poremećajem. Buduća istraživanja moraju otkloniti metodološke nedostatke prijašnjih istraživanja; potrebno je postaviti dobro dizajnirane studije koje će osigurati optimalnu implementaciju, trening, te ispitati učinkovitost različitih formi Neurofeedback-a.

3.2. Medicinski proizvodi dostupni na tržištu za Biofeedback i Neurofeedback terapiju

Djelomičan popis medicinskih proizvoda i softwera namijenjenih Biofeedback i Neurofeedback terapiji

Proizvođač	Naziv medicinskog proizvoda
BrainMaster Technologies, Inc, USA	
	Discovery 24
	Discovery 24 QEEG Biofeedback Device (cijena 6695,00 \$)
	Discovery 24 with BrainAvatar 4.0 training package (cijena 7790,00 \$)
	Discovery 20
	Discovery 20 QEEG Biofeedback Device (cijena 4800,00 \$)
	Atlantis I (4x4)
	Atlantis I Clinical system (cijena 2695,00 \$)
	Atlantis I Clinical system with 4.0 Package (cijena 2995,00 \$)
	Atlantis II (2x2)
	Atlantis II Clinical system (cijena 1695,00 \$)
	Atlantis II Clinical system with 4.0 Package (cijena 1995,00 \$)
	EEG Biofeedback Softver
	Atlantis BrainAvatar 4.0 Software (cijena 995,00 \$)
	BrainAvatar Discovery Acquisition (cijena 895,00 \$)
	BrainMaster 2E
Deymed Diagnostic	TruScan neurofeedback FDA Registered Biofeedback Device (HCC) (classified as a Class IIa device equipment according to the rules of the Medical Device Directive (MDD) 93/42/ EEC and a Class II (Special Controls) Biofeedback Device with the US FDA; Relaxation training and muscle reeducation)
BIOCOMP RESEARCH INST los angeles CA	BIOCOMP OR POCKET NEUROBICS HEG BIOFEEDBACK NEAR-INFRARED SPECTROSCOPIC DEVICE - NIR -
OCH LABS	LOW ENERGY NEUROFEEDBACK SYSTEM
Corscience GmbH & Co.KG, Germany	EEG NeuroAmp (for biofeedback and/or peripheral biofeedback therapy; for biofeedback and relaxation purposes. FDA: Class II device)
ThoughtTechnology Ltd, Canada	ProComp 2 Biofeedback System (Class I with a measuring function, for biofeedback, relaxation and muscle re-education purposes; Sensors for EMG, EEG, EKG, blood volume puls (BUP), skin conductance, respiration and temperature)
	FDA data Softver kao komponenta EEG biofeedback sustava
EEG Software LLC	EEGer4 Supported device: Mfir: Brainmaster, Brainmaster 2E, Atlantis versions; Mfr: Thought Technology, Proonip versions, Infiniti versions, Flexconip; Mfr: J&J Engineering, C2 versions, C2+ versions; Mfr: Telediagnosics, A200 versions, A400 versions
BrainMaster Technologies, Inc, Bedford, OH	Brainmaster2E Supported device: Brainmaster only
Corsoience GmbH & Co. KG, Germany	NeuroAmp Supported device: NeuroAmp only
Thought Technology LTD., Montreal,Quebec	ProComp Supported device: Proomp or Devices Infiniti

4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života (13-28)

4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize

Sustavni pregled s/bez meta-analize randomiziranih kontroliranih ispitivanja

Psijatrijski poremećaji, bez ADHD poremećaja

Sustavni pregled Schoenberga i Davida, 2014., obuhvatio je literaturni pregled baza podataka EMBASE, MEDLINE, PSYCINFO, WOK kao i ručno pretraživanje časopisa Psychophysiology and Biofeedback te Journal of Neurotherapy u razdoblju od svibnja 1995. do veljače 2014. Pronađeno je 227 članaka, a samo njih 63 uključeno je u sustavni pregled; studije s ADHD poremećajem nisu uključene u sustavni pregled.

U sustavnom pregledu najviše istraživana metoda bila je EEG neurofeedback u 31.7%, a anksiozni poremećaji činili su 68.3% liječenih psijatrijskih poremećaja i bolesti.

Multimodalni Biofeedback pokazao se kao najviše učinkovit u značajnom smanjenju simptoma, sugerirajući kako se, ciljajući više od jednog fiziološkog načina bioregulacije, povećava terapijski učinak.

Većina, njih 80.9% članaka ukazalo je na neku razinu kliničkog poboljšanja, dok je njih 65.0% ukazalo na statistički značajno poboljšanje kliničkih parametara ($p < 0.05$).

Autori navode kako heterogenost uključenih studija zahtijeva oprez prije donošenja konačnih dokaza kliničke učinkovitosti. Daljnji razvoj standardiziranih kontroliranih metodoloških protokola prilagođenih specifičnim poremećajima i smjernice za cjelovita izvješća mogu pridonijeti utvrđivanju mjesta Biofeedback intervencija u liječenju psijatrijskih poremećaja.

Velika heterogenost odraz je raspona Biofeedback metoda; raspona liječenih psijatrijskih poremećaja i mjera ishoda korištenih u procjeni kliničkih promjena (npr. više od jednog standardiziranog kliničkog indeksa po psijatrijskom poremećaju). Zbog toga nije bilo moguće precizno utvrditi učinkovitost intervencije provodeći meta-analizu.

U sustavni pregled uključena su randomizirana kontrolirana ispitivanja (jednostruko slijepa i dvostruko slijepa), te nerandomizirana ispitivanja. Kvaliteta uključenih istraživanja nije procijenjena uobičajenim alatima (Cochrane, JADAD, QUORUM, CONSORT) već je procjena izvršena sustavom pet razina za biheioralne intervencije; Razine 4 (učinkovit) i 5 (učinkovit i specifičan) moraju uključiti usporednu skupinu, randomizaciju, jasne kriterije uključenja i mjera ishoda, potpunu statističku analizu, a za Razine 5 pokazati statističku superiornost u usporedbi s uobičajenom praksom u bar dva neovisna istraživanja.

Ustroj i kvaliteta istraživanja uključenih u sustavni pregled

Od 63 uključenih studija njih 50 (79.4%) imalo je kontrolnu skupinu; 32 (50.8%) bilo je randomizirano i kontrolirano. Jasno su navedeni nedostaci sustavnog pregleda: 20.6% studija nije imalo kontrolnu skupinu; postojanje različitih Neurofeedback protokola za specifične psihijatrijske poremećaje; nedostatak standardizacije unutar biofeedback studija za psihijatrijske poremećaje; nedostatan metodološki prikaz u članku kao i nedostatan prikaz rezultata. Niti jedna studija nije zadovoljila najveću kvalitetu istraživanja-Razinu 5. Samo 50.8% uključenih studija zadovoljili su Razinu 4 kriterija; preostale zadovoljavaju Razinu 2/3; nisu randomizirane ili ne sadrže kontrolnu skupinu. Autori jasno navode i potrebu postojanja smjernica za prikaz navedenih studija.

Biofeedback metode korištene kao intervencija u istraživanjima uključenim u sustavni pregled

Studije uključene u sustavni pregled koristile su različite Biofeedback metode kao intervenciju: 1. EEG biofeedback (Neurofeedback); 2. EMG biofeedback; 3. Biofeedback metoda koja uključuje varijabilnost otkucaja srca i/ili disanja /engl. Heart Rate Variability (HRV) and/or Respiration Biofeedback/; 4. Biofeedback baziran na otkucajima srca /engl. Heart Rate Biofeedback/; 5. Elektrodermalni Biofeedback /engl. Electrodermal Biofeedback (EDA)/; 6. Termalni Biofeedback /engl. Thermal (Temperature) Biofeedback/; 7. Multimodalni Biofeedback /engl. Multi-Modal Biofeedback Intervention/.

EEG biofeedback (Neurofeedback) bila je metoda u 31.7% (n=20) uključenih studija; u njih 28.6% (n=18) EMG biofeedback; metoda koja uključuje varijabilnost otkucaja srca i/ili izoliranu respiraciju bila je intervencija u 15.9% (n=10) studija; metoda koja uključuje otkucaje srca (HR) u njih 6.3% (n=4); 4.8% (n=3) studija ispitivalo je elektrodermalnu te 3.2% (n=2) termalnu biofeedback metodu (TBF).

U 6 studija i objavljenih članaka (9.5%) korištena je Multimodalna biofeedback metodologija; tri su kombinirale EEG biofeedback + EMG biofeedback; dvije studije EMG biofeedback + Termalni biofeedback te jedna studija EEG biofeedback + Biofeedback metoda koja uključuje respiraciju.

Psihijatrijski poremećaji u kojima je ispitivano liječenje Biofeedback metodama

Najveći broj studija, njih 68.3% (n=43) ispitivalo je učinkovitosti Biofeedback metode kao intervencije u liječenju anksioznih poremećaja (uključujući generalizirani anksiozni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, opsesivno kompulzivni poremećaj, fobiju, panične poremećaje); njih 14.3% (n=9) ispitivalo je učinkovitosti Biofeedback metode kao intervencije u liječenju depresivnih poremećaja; 6.3% (n=4) ispitivalo je učinkovitosti Biofeedback metode kao intervencije u liječenju simptoma shizofrenije; njih 6.3% (n=4) kao intervencije u liječenju autističnih poremećaja (ASD); njih 3.2% (n=2) disocijativnih poremećaja te 1.6% (n=1) ispitivalo je učinkovitosti Biofeedback metode kao intervencije u liječenju poremećaja hranjenja.

Broj bolesnika, trajanje i broj provedenih tretmana

Srednja vrijednost broja uključenih bolesnika po studiji iznosila je 33.3 (raspon 2-183); srednja vrijednost trajanja svakog tretmana po studiji bila je 27.4 min (raspon 12-60 min); srednja vrijednost broja tretmana po studiji bila je 15.6 (raspon 1-69).

Istovremeno farmakološko liječenje

U 9 studija (14.3%) nije spomenuta primjena lijekova; u njih 29 (46.0%) lijekovi nisu primijenjeni; u 25 (39.7%) studija bolesnici su dobivali lijekove tijekom biofeedback terapije.

Klinička učinkovitost

Kliničko poboljšanje odnosno statistički značajno smanjenje specifičnih simptoma uočeno je u 41 (65.0%) studija, dok je njih 10 ukazalo na kliničko poboljšanje koje nije statistički značajno.

Kvaliteta studija i terapija usporedbe

Kvaliteta uključenih studija nije bila visoke razine; 6 studija uspoređivalo je biofeedback liječenje prema uobičajenoj praksi kao što je npr. kognitivna bihevioralna terapija, sustavna desenzitizacija te farmakološko liječenje npr. diazepamom (2 studije).

Klinička učinkovitost prema Biofeedback metodama korištenim kao intervencija u kliničkim studijama

1. EEG biofeedback (*Neurofeedback*)

Od 20 studija i članaka koji su ispitivali kliničku učinkovitost EEG biofeedback (*Neurofeedback*) njih 14 (70.0%) imalo je kontrolnu skupinu /placebo (sham) biofeedback; skupinu bez liječenja ili na listi čekanja; druga klinička intervencija/; njih 7 (35%) bilo je randomizirano; njih 4 (20.0%) nerandomizirano, a za 9 (45.0%) randomizacija nije bila moguća.

Srednja vrijednost broja tretmana po studiji bila je 23.7 (raspon 5-69), trajanja 28.7 min (raspon 14.6-60 min) po tretmanu.

Pet studija koristilo je α regulaciju za opsesivno kompulzivne poremećaje i anksioznost; njih 4 uočilo je značajno poboljšanje simptoma.

Četiri studije proučavale su terapijski učinak α - θ regulacije za liječenje PTSP-a, depresije, disocijativnih poremećaja te uz regulaciju α -asimetrije, u liječenju depresije. Sve su ukazale na statistički značajno kliničko poboljšanje.

EEG biofeedback (*Neurofeedback*) bio je najmanje klinički učinkovit kod bolesnika s teškom depresijom (njih 41% nije odgovorilo na liječenje) za razliku od 7-14% bolesnika s manje teškom depresijom.

Dvije studije koristile su tzv. Slow cortical potential (SCP) biofeedback u bolesnika sa shizofrenijom i depresijom, bez kliničkog učinka.

qEEG učinkovito je smanjila simptome opsesivno-kompulzivnih poremećaja, te autističnih poremećaja.

Većina studija liječila je anksiozne poremećaje; njih 14 (70%) ukazalo je na statistički značajno poboljšanje simptoma.

2. EMG biofeedback

18 studija uključivalo je EMG biofeedback protokol; njih 12 (66.7%) bilo je randomizirano; dok je jedna (11.1%) bila nerandomizirana. Srednja vrijednost broja tretmana bila je 14.3 (raspon 6-48), trajanja 29.7 min (raspon 15-90 min).

15 studija ispitivalo je EMG biofeedback u liječenju anksioznih poremećaja, a preostale za liječenje anksioznosti u shizofrenih bolesnika.

Njih 11, 73.3% (od 15 studija), ukazalo je na značajno poboljšanje simptoma.

12 studija uključivalo je kontrolnu skupinu u kojoj je primijenjena progresivna relaksacija (5 studija), stres inokulacija (1 studija), meditacija (1 studija), hipnoza (1 studija), liječenje diazepamom (1 studija) te kontrolnu skupinu koja je uključivala bolesnike na listi čekanja ili zdrave dobrovoljce.

U cijelosti, njih 55.6% (n=10) ukazalo je na statistički značajno smanjenje simptoma.

3. Biofeedback metoda koja uključuje varijabilnost otkucaja srca i/ili disanja /engl. *Heart Rate Variability (HRV) and/or Respiration Biofeedback (HRV/RSA Biofeedback)*

10 studija uključilo je Biofeedback metodu koja uključuje varijabilnost otkucaja srca i/ili disanja u liječenju paničnih poremećaja (3 studije), depresije (2 studije), anksioznosti u perinatalnoj depresiji (1 studija), PTSP-a (2 studije), te miješani uzorak bolesnika s anksioznim poremećajima.

4 studije bile su randomizirane, prosječno bolesnici su primili 10.2 (raspon 1-28) tretmana, trajanja 25.8 min (raspon 10-80 min) po tretmanu.

5 (od 7) HRV/RSA ukazalo je na značajnu promjenu kliničkog indeksa. Respiracijski biofeedback nije ukazao na značajne promjene anksioznih poremećaja tijekom njegove primjene.

U cijelosti, RSA-HRV Biofeedback značajno poboljšava kliničke simptome u 70% studija (n=7); kvaliteta ovih studija bila je veća od ostalih studija.

4. Biofeedback baziran na otkucajima srca /engl. *Heart Rate Biofeedback*

4 studije istraživale su navedenu metodu u bolesnika s kroničnim anksioznim poremećajima, anksioznosti u bolničkih psihijatrijskih bolesnika, fobiji (2 studije su bile randomizirane). Srednja vrijednost broja tretmana po studiji bila je 6.3 (raspon 4-10), trajanja 76.3 min (raspon 25-120 min) po tretmanu. Tri studije imale su za cilj smanjiti otkucaje srca s uočenim značajnim poboljšanjem simptoma u dvije od tri studije.

Zbog nedovoljnog broja studija nije moguće donijeti zaključak o učinkovitosti.

5. Elektrodermalni Biofeedback (engl. *Electrodermal Biofeedback (EDA)*)

Provedene su samo tri studije, koje su ukazale da EDA može biti učinkovita za kliničke simptome ukoliko se istovremeno primijenjuje s drugim vrstama liječenja; potrebne su daljnje studije za donošenje zaključka o učinkovitosti.

6. Termalni Biofeedback /engl. *Thermal (Temperature) Biofeedback*/

Provedene su dvije studije, jedna randomizirana, a srednja vrijednost broja tretmana po studiji iznosila je 5.5 (raspon 1-10), trajanja 32.5 min (raspon 20-45 min) u liječenju anksioznosti i depresije, uz pozitivne i negativne rezultate.

7. Multimodalni Biofeedback /engl. *Multi-Modal Biofeedback Intervention*/

6 studija ispitivalo je Multimodalni Biofeedback; tri studije ispitivale su EEG Biofeedback + EMG Biofeedback u liječenju anksioznih poremećaja; dvije studije EMG Biofeedback + Thermal Biofeedback u liječenju anksioznih poremećaja, te jedna studija EEG Biofeedback + Respiration Biofeedback u liječenju depresije.

Njih 4 (66.7%) bilo je randomizirano, uz prosječnu primjenu 17.2 tretmana (raspon 8-35), trajanja 22.9 min (raspon 19.3-30). Sve studije navele su značajno smanjenje simptoma, ukazujući na veću vjerojatnost učinka od primjene samo jedne metode.

ADHD poremećaj

Sustavnim pregledom Liewa, kolovoz 2014., koji je obuhvatio pretraživanje literature do veljače 2013., od ukupno 112 pronađenih intervencijskih studija, samo je njih 26 odgovaralo kriterijima uključenja, a konačno je uključeno 20 studija od kojih su njih 8 bila randomizirana klinička ispitivanja (RCT). Procijenjena je kvaliteta studija kao i jačina dokaza svake pojedine studije. Iako su sve studije ukazale na značajno poboljšanje kognitivnih i bihevioralnih ishoda, uočene su značajne slabosti u metodologiji, poglavito nedostatak zaslijepljenosti, nedostatak randomizacije i malen uzorak. Iako su studije novijeg datuma djelomično prevladale metodološke nedostatke, značajni nedostaci ipak su bili prisutni.

Autori su zaključili kako je vidljivo da raste interes i broj studija i dokaza za Neurofeedback liječenje kao ne-farmakološke alternative liječenju bolesnika s ADHD-om, ali postojeća literatura ukazuje na mnoge metodološke slabosti zbog čega su potrebna daljnja istraživanja koja će donijeti i jače razine dokaza.

Vollebregt i sur. 2014. objavili su rezultate dvostruko slijepo randomizirane placebo kontrolirane studije i sustavnog pregleda. U dvostruko slijepu randomiziranu placebo kontroliranu studiju bilo je uključeno 41 dijete u dobi od 8-15 godina s ADHD-om, koji su randomizirani u skupinu liječenih EEG-Neurofeedback-om ili placebo-Neurofeedback tretmanima 2x tjedno, ukupno 30 tretmana. Djeca su bila stratificirana prema dobi, elektrofiziološkom statusu i lijekovima korištenim u liječenju. Praćene su mjere ishoda - promjene u neurokognitivnom izvođenju prije i nakon liječenja. Istraživači, učitelji, djeca i roditelji bili su zaslijepljeni za randomizacijski postupak i skupine, jedino su terapeuti koji su primijenjivali Neurofeedback znali u koje skupine su podijeljeni ispitanici. Nije bilo značajnog učinka liječenja niti na jednu neurokognitivnu varijablu, što je potvrdio i sustavni pregled dosadašnje literature.

Autori u zaključku navode kako RCT i sustavni pregled nisu dokazali klinički učinak Neurofeedback liječenja na neurokognitivne funkcije djece s ADHD poremećajem, vjerojatno zbog malog uzorka ispitanika i drugih ograničavajućih čimbenika.

Sonuga-Barke i sur., 2013., navode kako su potrebna daljnja istraživanja, randomizirana, dvostruko-slijepa ispitivanja s valjanim mjerama ishoda prije nego što se neurofeedback proglasi metodom liječenja ADHD poremećaja. Naime u sustavnom pregledu i meta analizi randomiziranih kontroliranih ispitivanja nefarmakoloških intervencija u djece s ADHD poremećajem uključujući studije koje su ispitivale učinkovitost Neurofeedback-a, rezultati nisu bili statistički značajni kada se koristila zaslijepljeno procijenjivanje simptoma (ES 0.29, $p=0.07$; CI= -0.02, 0.61).

Protokol Cochrane sustavnog pregleda Clarkea i sur. objavljen je 2011. godine, ali Cochrane sustavni pregled još nije završen. Cilj sustavnog pregleda je utvrditi kliničku učinkovitost EEG neurofeedback-a u djece s ADHD poremećajem.

4.2. Intervencijske studije, uključujući randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)

Depresivni poremećaji

Nova studija Peetersa i sur., 2014. objavljena nakon sustavnog pregleda Schoenberga i Davida (2014.) istraživala je utjecaj Neurofeedback liječenja u bolesnika s teškim depresivnim poremećajem. U studiju je uključeno 9 bolesnika koji su zadovoljili DSM-IV kriterije teškog depresivnog poremećaja, a liječeni su s 30 Neurofeedback tretmana tijekom 10 tjedana. Bolesnicima nije bila dozvoljena primjena antidepresiva 6 tjedana prije i tijekom intervencije. Terapijski odgovor zabilježen je kod jednog bolesnika, a remisija je uočena u 4 bolesnika. Bolji učinak uočen je kod žena. Uz klinički odgovor zabilježeno je značajno smanjenje asimetrije alfa-aktivnosti.

Autori su zaključili kako je potrebno provesti daljnja randomizirana kontrolirana ispitivanja s tzv. "sham" kontrolnom skupinom i zaslijepljenošću za objektivnu procjenu učinkovitosti Neurofeedback metode u liječenju depresije, kao i optimalno trajanje tretmana.

ADHD poremećaj

Multicentrično paralelno randomizirano kontrolirano ispitivanje Binka i sur., 2014., provedeno u razdoblju prosinac 2009. do srpanj 2012. uključilo je muške adolescente s ADHD poremećajem koji su stratificirani prema dobi (srednja vrijednost dobi 16.1 g, raspon 12-24) te randomizirani u dvije skupine: liječenih kombinacijom Neurofeedback-a i uobičajenim liječenjem ($n=45$) te skupinu liječenu uobičajenom skrbi ($n=26$). Neurofeedback intervencija sastojala se od približno 37 tretmana kroz razdoblje od 25 tjedana (theta/senzoro-motorni ritam vježba na vertex). Primarni neurokognitivni ishodi uključivali su parametre izvedbe (D2 Test of Attention, Digit Span backward, Stroop Color-Word Test, Tower of London), prije i nakon intervencije. U obje skupine došlo je do

poboljšanja neurokognitivnih ishoda, ali nije dokazana dodatna vrijednost Neurofeedback-a u usporedbi s uobičajenim liječenjem. Autori su zaključili kako nema dokaza za primjenu Neurofeedback metode za poboljšanje neurokognitivnih izvedbi kao dodatnu intervenciju uobičajenoj praksi u adolescenata s ADHD poremećajem.

Steiner i sur., 2014., proveli su randomizirano kontrolirano ispitivanje uključivši 104 djece s ADHD-om; djeca su randomizirana u skupinu s Neurofeedback terapijom, skupinu liječenu kognitivnim treningom i kontrolnu skupinu, uz praćenje 6 mjeseci nakon provedenog liječenja. Provedeno je 40 tretmana u školi, na djeci od 7-11 godina s ADHD-om. Djeca liječenja Neurofeedbackom terapijom imala su značajno bolje rezultate šest mjeseci nakon provedenog liječenja /Conners 3-P (Inattention effect size [ES] = 0.34, Executive Functioning ES = 0.25, Hyperactivity/Impulsivity ES = 0.23, BRIEF subscales-the Global Executive Composite (ES = 0.31)/ u usporedbi s djecom u preostale dvije skupine. Djeca u skupini Neurofeedback liječenja zahtijevala su istu dozu lijeka, dok su djeca u preostale dvije skupine zahtijevala značajno povećanje doze lijeka (9 mg [P = .002] i 13 mg [P < .001]. Autori su zaključili kako je Neurofeedback terapija obećavajuće liječenje djece s ADHD poremećajem.

Prvo randomizirano kontrolirano ispitivanje (Meisel i sur., 2013.) koje je uključilo 23 djece s ADHD poremećajem (11 dječaka i 12 djevojčica, u dobi 7-14 godina) imalo je za cilj utvrditi učinkovitost Neurofeedback liječenja u usporedbi sa standardnim farmakološkim liječenjem, uz praćenje tijekom 6 mjeseci. Djeca u skupinama liječena su s 40 theta/beta tretmana ili metilfenidatom. Očevi, majke i učitelji ispunili su bihevioralnu ljestvicu prije, nakon provedenog liječenja te dva i šest mjeseci nakon završetka liječenja. U obje skupine značajno smanjenje ADHD funkcionalnog poremećaja zabilježeno je sa strane roditelja, a u primarnim ADHD simptomima sa strane roditelja i učitelja. Značajno poboljšanje akademskih izvedbi zabilježeno je samo u skupini liječenoj Neurofeedback-om.

Arnold i sur. 2013., utvrdili su kako je moguće provesti veliki dvostruko-slijepi randomizirani kontrolirani pokus i kako je isti neophodan kako bi se utvrdila specifičnost NF učinkovitosti. Proveli su dvostruko slijepi, uz sham kontrolnu skupinu, uključivši 39 djece u dobi 6-12 godina s ADHD poremećajem. Njih 34 (87%) završilo je svih 40 tretmana. Kod 24 tretmana njih 38% izabralo je tretmane 2x tjedno, a njih 62% 3x tjedno. Roditelji su uočili veliko poboljšanje nakon tretmana u odnosu na stanje prije liječenja, ali u obje skupine, NF nije imao veći učinak od sham kontrole skupine.

Randomizirano dvostruko slijepo placebo kontrolirano ispitivanje van Dongen-Boomsma i sur. 2013., provedeno je u Nizozemskoj u razdoblju od kolovoza 2008. do srpnja 2012. kako bi se utvrdila učinkovitost Neurofeedback liječenja u djece s ADHD poremećajem.

41 dijete u dobi 8-15 godina s ADHD poremećajem randomizirano je u dvije skupine: jednu liječenu EEG neurofeedback-om (n=22) i drugu liječenu placebo neurofeedback-om (n=19) kroz 30 tretmana, 2x tjedno. Ukupni ADHD simptomi poboljšali su se u obje skupine, ali nije bilo značajnog

učinka liječenja, naime EEG neurofeedback nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju ADHD poremećaja. Nisu uočeni klinički značajni štetni događaji.

S obzirom na potrebu dodatnih terapijskih opcija u liječenju ADHD poremećaja potrebno je provesti dvostruko slijepi RCT sa sham-kontrolnom skupinom kako bi se utvrdili specifični od nespecifičnih učinaka. Stoga su autori okupili stručnjake kliničare, metodološke stručnjake i statističare kako bi se ustvrdio najbolji ustroj multicentričnog istraživanja. 180 djece u četiri centra u dobi 7-10 godina s jasno postavljenom dijagnozom ADHD poremećaja bit će randomizirano u skupinu liječenu Neurofeedback-om s ciljem smanjenja theta-beta omjera u odnosu na skupinu s lažnim prividnim /engl. sham/ Neurofeedback -om, koristeći EEG s postavljenim artefaktima održat će ispitanike i osoblje zaslijepljenim za intervenciju. Praćenje ispitanika bit će do dvije godine (Kerson i sur. 2013.).

Randomizirano kontrolirano ispitivanje Bakhshayesha i sur. 2011., s ciljem usporedbe dvije Biofeedback metode /EEG neurofeedback (NF) s ciljem smanjenja theta/beta omjera i EMG biofeedback (BF) s ciljem mišićne relaksacije/ u liječenju djece s ADHD poremećajem uključilo je njih 35 (26 dječaka i 9 djevojčica u dobi 6-14 godina). Provedeno je 30 tretmana u obje skupine (njih 18 na NF i njih 17 na EMG BF). Provedena su psihofiziološka mjerenja, biheioralne ljestice ispunjene sa strane roditelja i učitelja, kao i psihometrijska mjerenja. Obje metode pokazale su učinak na smanjenje theta/beta omjera te mišićnu relaksaciju, a roditelji su uočili značajno smanjenje primarnih ADHD simptoma i poboljšanje pažnje u skupini liječenih neurofeedback-om. Neurofeedback je poboljšao vremena reakcije psihometrijskih mjerenja.

Gevensleben i sur. 2009. istraživali su kliničku učinkovitost Neurofeedback liječenja u djece s ADHD poremećajem u usporedbi s kompjutorskim treningom vještina pažnje provodeći randomizirano kontrolirano ispitivanje u kojem je bilo uključeno 102 djece u dobi od 8-12 godina. U skupinama provedeno je 36 NF tretmana ili kompjutorskih treninga vještina pažnje u dva bloka trajanja približno četiri tjedna. NF liječenje sastojalo se od jednog bloka theta/beta vježbanja i jednog bloka vježbi sporih kortikalnih potencijala. Dokazana je superiornost NF liječenja u usporedbi s kompjutorskim treningom vještina pažnje. Autori su zaključili kako su potrebna daljnja istraživanja koja bi utvrdila specifičnosti učinaka i optimizirala korist NF kao liječenja ADHD poremećaja.

Neželjeni događaji

Neželjeni događaji su rijetki. Mogu se javiti osjećaj slabosti, nemira, osjećaj agitacije ili razdražljivosti. Ponekad se javljaju jer tretman traje predugo, a mnogi od njih nestaju u kratkom vremenu nakon prestanka tretmana. Neželjeni događaji mogu biti i ozbiljni /glavobolja, poteškoće uspavljivanja, epi napadi, anksioznost, depresija, tremor, spazam mišića, vizualni poremećaji, pojačana osjetljivost na svjetlo/

<http://www.aapb.org/i4a/pages/index.cfm?pageID=3339/>,

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/detail.cfm?mdrfoi_id=3770966.

Kvaliteta života

Nisu pronađene studije koje su istraživale utjecaj Biofeedback ili Neurofeedback metode na kvalitetu života bolesnika liječenih zbog različitih psihijatrijskih poremećaja.

4.3. Studije u tijeku

Navedene su studije u tijeku koje koriste Biofeedback metode ili Neurofeedback u liječenju različitih psihijatrijskih poremećaja, a nalaze se u javno dostupnom američkom registru ClinicalTrials.gov, <http://pubsinfo.clinicaltrial.gov/> te ISRCTN Registru, <http://www.isrctn.com/>.

Neurofeedback u liječenju *PTSP-a i depresivnih poremećaja*

ClinicalTrials.gov Register (na dan 28.11.2014.)

<u>Early EEG-NF Intervention for the Prevention of PTSD</u> NCT01729780
<u>Using Real-Time Functional Brain Imaging to Enhance Recovery From TBI</u> NCT01908647
<u>fMRI Based EEG Neurofeedback as a Method of Enhancing Emotional Resilience Among Soldiers</u> NCT02020265
<u>Effect of Amygdala Neurofeedback on Depressive Symptoms and Processing Biases</u> NCT02079610
<u>Blame Rebalance fMRI Feedback Proof-of-concept</u> NCT019920490
<u>Neuroimaging Predictors of Antidepressant Treatment Outcome</u> NCT02000726

Neurofeedback u liječenju *ADHD poremećaja*

ClinicalTrials.gov Registrar (na dan 28.11.2014.)

<u>Efficacy of Neurofeedback Training in Adults With ADHD</u> NCT01883765
<u>Double-Blind 2-Site Randomized Clinical Trial of Neurofeedback for ADHD</u> NCT02251743
<u>Near Infrared Spectroscopy Neurofeedback Training for ADHD</u> NCT02205268
<u>An Evaluation of Neurofeedback Efficacy in Adults With ADHD</u> NCT01852357
<u>Neurofeedback Study ADHD</u> NCT01879644
<u>Neurofeedback and Working Memory Training for Children and Adolescents With ADHD</u> NCT01841151

U ISRCTN Registru ne nalaze se studije u tijeku.

5. Troškovi i ekonomske analize

5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina. U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis, BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

*Analiza troška i učinkovitosti (engl. *Cost-effectiveness analysis, CEA*)*

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje *CEA* odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}$$

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (*ICER*) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim *ICER*-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA korisiti tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje v označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom.

U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

5.2. Sažetak publikacija CUA ili CEA analiza

Studije s potpunim ekonomskim analizama /analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA)/ Biofeedback i Neurofeedback metoda u liječenju psihijatrijskih poremećaja nisu objavljene.

5.3. Hrvatska

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Provode se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti.

Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi

nepostojanja stručnjaka za iste. Radi nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih.

U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Troškovi Biofeedback i Neurofeedback liječenja u privatnim ustanovama u Hrvatskoj i inozemstvu, primjeri

Primjer cjenika usluge private prakse, Hrvatska

Cjenik usluge Biofeedback

- Inicijalna procjena 450,00 Kn
- Inicijalna procjena uz izradu kvantitativnog nalaza EEG-a (QEEG) s konzultacijom stručnog suradnika (spec. neurologa, neuropsihijatra) 650,00Kn
- Biofeedback tretman (djece) 250,00 Kn
- Biofeedback tretman (odraslih) 300,00 Kn
- Biofeedback tretman + psihološko savjetovanje (90 min) 400,00 Kn

Primjer cjenika usluge Neurofeedback liječenja u inozemstvu, USA

- Inicijalna procjena: \$450
- Pojedinačni tretman \$75
- Ponovna procjena: \$200
- 10 tretmana: \$700
- 20 tretmana: \$ 1,200

6. Organizacijski, legalni i etički aspekti (6, 29-36)

6.1. Organizacijski aspekti

6.1.1. Podaci o liječenju psihijatrijskih poremećaja Biofeedback i Neurofeedback metodama u Hrvatskoj

Podatci stručnih društava

Hrvatsko društvo za psihofarmakoterapiju i biologijsku psihijatriju u svom dopisu HZZO-u od 27. kolovoza 2012. sa zamolbom za uvođenje nove šifre tretmana psihijatrijskih pacijenata – neurofeedback i biofeedback metoda navodi podatke o primjeni na Klinici za psihijatriju, KBC Zagreb.

Od listopada 2009. navedene metode počele su se eksperimentalno primijenjivati u liječenju određenih poremećaja i/ili specifičnih simptoma poremećaja kod psihijatrijskih bolesnika gore navedene klinike. Do srpnja 2012. godine 64 bolesnika prošlo je Neurofeedback tretman u rasponu 1-54 tretmana, a 32 bolesnika Biofeedback tretman u rasponu 1-12 tretmanskih susreta. Bolesnici su bili zadovoljni postignutim napretkom (samoprocjenski upitnici) uz poboljšanje fizioloških pokazatelja. Nekoliko radova izloženo je na međunarodnim i nacionalnim konferencijama. U prikazu slučaja bolesnika s PTSP-om cilj tretmana (njih oko 40) bio je jačanje sinhroniziranog vala frekvencije 12-15 Hz na senzomotornom području korteksa mozga, uz inhibiciju beta aktivnosti iznad 20 Hz. Navedene vrijednosti vežu se uz sposobnost koncentracije, tj. stvaranja jasnog i fleksibilnog fokusa, te inhibiciju psihomotornog nemira.

Tretmane provode educirani psiholozi (VSS) na Klinici za psihijatriju koji su završili jednogodišnju edukaciju Bio/Neurofeedback tretmana. Prosječno trajanje jednog Bio/Neurofeedback tretmana je 45 minuta. U svrhu postizanja određenog specifičnog cilja Neurofeedback trening mora trajati određen broj tretmana, najčešće 20-40, a za Biofeedback 5-15 tretmana. Najbolji učinak treninga se postiže ako su tretmani raspoređeni 2-5 puta tjedno, a maksimalni razmak je jedan tjedan kako se ne bi izgubili učinci treninga.

Za provođenje treninga potreban je educirani psiholog/liječnik koji zna prezentirati i objasniti signal, objasniti isti u odnosu na psihofiziologiju i simptome, znati psihoeducirati bolesnika i posjedovati skup vještina za promjenu ponašanja bolesnika što se stječe edukacijom iz Neurofeedback tretmana, ali i ostalih psihoterapijskih škola.

Predloženi cjenik Bio/Neurofeedback treninga treba sadržavati osim potrošnog materijala i razinu educiranosti i stručnosti samog terapeuta. Primjer cjenika nije u prilogu dostavljenog dopisa HZZO-a.

6.1.2. Preporuke međunarodnih profesionalnih stručnih društava

Američka akademija, The American Academy of Pediatrics, objavila je kliničke smjernice za liječenje ADHD poremećaja u djece i adolescenata, gdje navode da, iako se EEG biofeedback koristi u liječenju, nije službeno odobren od U.S. Food and Drug Administration i zahtijeva daljnja istraživanja.

The Institute for Clinical Systems Improvement, 2012., u revidiranom izdanju kliničkih smjernica za liječenje ADHD poremećaja djece i adolescenata ne preporučuje Neurofeedback liječenje u ADHD poremećaju.

The National Institute for Health and Care Excellence, 2013., objavljuje kliničke smjernice o liječenju autizma; Neurofeedback se ne preporuča kao metoda liječenja.

The American Psychological Association (APA) pruža opće informacije o Biofeedback liječenju (uključujući Neurofeedback) na svojim internet stranicama, <http://www.apaonline.org> (APA Online): "Biofeedback helps treat some illness, may boost performance, helps people relax, and is even used to help children with Attention Deficit-Hyperactivity Disorder."

Stručno društvo, the Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback ocjenjuje Neurofeedback kao učinkovitu metodu liječenja ADHD poremećaja ("Level 4 on a scale of 1-5, with 5 being the best").

Nisu pronađene informacije o Neurofeedback liječenju američkih stručnih društava, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry i the American Psychiatric Association.

6.2. Legalni i etički aspekti

U literaturi se opisuje nekoliko etičkih pitanja vezanih uz primjenu Biofeedback i Neurofeedback metoda kao što su sigurnost i učinkovitost medicinskih proizvoda; važnost adekvatne edukacije u primjeni istih; mogućnosti nastanka neželjenih događaja, pogotovo ukoliko se preporuča trening kod kuće, kao i provedba kvantitativne EEG analize prije i nakon provedenog tretmana.

Uz nedostatne dokaze kliničke učinkovitosti, moguće neželjene događaje (iako su navedeni rijetki, kao glavobolja, poteškoće uspjavanja, epi napadi, anksioznost, depresija) kao i na visoke toškove tretmana postoji i mogućnost primjene Biofeedback i Neurofeedback metoda sa strane nedovoljno educiranih djelatnika.

7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije (37-38)

CADTH 2014.

Nastavno na procjenu kliničke učinkovitosti i sigurnosti Biofeedback i Neurofeedback liječenja kod bolesnika s posttraumatskim stresnim poremećajem (PTSP), generaliziranim anksioznim poremećajem i depresivnim poremećajem temeljenu na sustavnom pregledu iz 2012. godine, novi sustavni pregled upotpunjen je novim studijama, ali kao i kod prethodnog dokazi kliničke učinkovitosti i sigurnosti ili nisu pronađeni ili ne predstavljaju dokaze visoke razine.

Također nisu pronađene kliničke smjernice temeljene na dokazima o primjeni biofeedback i neurofeedback liječenja kod bolesnika s posttraumatskim stresnim poremećajem (PTSP), generaliziranim anksioznim poremećajem i depresivnim poremećajem.

I dalje su nužna randomizirana kontrolirana ispitivanja s odgovarajućom veličinom uzorka, usporednim aktivnim liječenjem koji bi potvrdili potencijalnu kliničku učinkovitost i sigurnost i omogućili razvoj kliničkih smjernica u svezi primjene nefarmakoloških i neinvazivnih metoda liječenja bolesnika s posttraumatskim stresnim poremećajem (PTSP), generaliziranim anksioznim poremećajem i depresivnim poremećajem.

BlueCross BlueShield of North Carolina 2014.,

<https://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/biofeedback.pdf>

Temeljem literaturnog pregleda Biofeedback se smatra metodom u istraživanju kod psihijatrijskih poremećaja, kao ADHD poremećaja, anksioznih poremećaja i autizma, te se donosi odluka o neplaćanju troškova za Neurofeedback liječenje u navedenim psihijatrijskim poremećajima.

PREMERA BlueCross 2014, https://www.premera.com/medicalpolicies/cmi_119262.htm.

Neurofeedback metoda liječenja smatra se i dalje metodom u istraživanju; potrebna su daljnja dvostruko slijepa, randomizirana kontrolirana ispitivanja, uz primjenu tzv. sham neurofeedback u kontrolnoj skupini, s dugotrajnim praćenjem kako bi se utvrdila klinička učinkovitost i sigurnost u liječenju djece s ADHD poremećajem (samog Neurofeedback-a ili u kombinaciji s ostalim metodama liječenja).

Group Health 2012.

Zaključeno je kako su nedostatni dokazi o kliničkoj učinkovitosti Neurofeedback terapije u liječenju ADHD poremećaja.

Potrebna su daljnja dobro dizajnirana randomizirana kontrolirana ispitivanja, dvostruko slijepa uz primjenu tzv. sham neurofeedback u kontrolnoj skupini, s dugotrajnim praćenjem kako bi se utvrdila klinička učinkovitost i sigurnost u liječenju ADHD poremećaja.

8. Zaključak i preporuke

Literaturni podatci o kliničkoj učinkovitosti Biofeedback i Neurofeedback metoda u liječenju psihijatrijskih poremećaja i dalje su su proturječni.

U najnovijem sustavnom pregledu objavljenom 2014. o primjeni Biofeedback metoda u liječenju psihijatrijskih poremećaja (bez ADHD poremećaja), koji je uključio 63 studije, njih 68% ispitalo je učinkovitost u liječenju anksioznih poremećaja (uključujući generalizirani anksiozni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, opsesivno kompulzivni poremećaj, fobiju, panične poremećaje), a EEG biofeedback (Neurofeedback) kao metoda istraživana je u njih 32%. 14% studija ispitalo je učinkovitosti Biofeedback metode u liječenju depresivnih poremećaja; preostale studije ispitalo su učinkovitosti u liječenju simptoma shizofrenije (6%); autističnih poremećaja (ASD, 6%); disocijativnih poremećaja (3%) te poremećaja hranjenja (2%). Primjena EEG biofeedback (Neurofeedback) metode u liječenju anksioznih poremećaja u 70% studija dovela je do značajnog poboljšanja simptoma, a EMG biofeedback metode u 73% studija.

Zbog velike heterogenosti uključenih studija nije bilo moguće učiniti meta-analizu, a autori naglašavaju potreban oprez prije donošenja konačnih dokaza kliničke učinkovitosti, bez obzira što je 65% studija ukazalo na statistički značajno poboljšanje kliničkih parametara. Nedostatci i razina kvalitete uključenih istraživanja kao što su mali broj uključenih bolesnika, podatak da ¼ studija nije imala kontrolnu skupinu; postojanje različitih neurofeedback protokola za specifične psihijatrijske poremećaje; nedostatak standardizacije unutar biofeedback studija za psihijatrijske poremećaje; nedostatan metodološki prikaz u članku, nedostatan prikaz rezultata te podatci kako niti jedna studija nije zadovoljila najveću kvalitetu istraživanja, jasno ukazuju na potrebu daljnjih istraživanja. Samo 1/2 uključenih studija imale su dokaze umjerene razine, a preostale niske razine. I dalje su nužna randomizirana kontrolirana ispitivanja s odgovarajućom veličinom uzorka, usporednim aktivnim liječenjem koji bi potvrdili potencijalnu kliničku učinkovitost i sigurnost i omogućili razvoj kliničkih smjernica u svezi primjene nefarmakoloških i neinvazivnih metoda liječenja bolesnika s posttraumatskim stresnim poremećajem (PTSP), generaliziranim anksioznim poremećajem i depresivnim poremećajem.

Prikazi slučajeva i studije bez kontrolne skupine ukazuju na kliničku učinkovitost EEG neurofeedback-a u liječenju djece s ADHD poremećajem. Nasuprot njima, istraživanja koja donose najviše razine dokaza, kao što su randomizirane dvostruko slijepe placebo-kontrolirane studije i sustavni pregledi s meta-analizama nisu dokazali njihovu kliničku učinkovitost.

Neurofeedback metoda liječenja smatra se i dalje metodom u istraživanju; potrebna su daljnja dvostruko slijepa, randomizirana kontrolirana ispitivanja, uz primjenu tzv. sham neurofeedback u kontrolnoj skupini, s dugotrajnim praćenjem kako bi se utvrdila klinička učinkovitost i sigurnost u liječenju djece s ADHD poremećajem (samog Neurofeedback-a ili u kombinaciji s ostalim metodama liječenja).

Neželjeni događaji opisuju se rijetko. Mogu se javiti osjećaj slabosti, nemira, osjećaj agitacije ili razdražljivosti, a većina ih nestaje u kratkom vremenu nakon prestanka tretmana. Opisani su i

ozbiljni neželjeni događaji (glavobolja, poteškoće uspavlivanja, epi napadi, anksioznost, depresija, tremor, spazam mišića, vizualni poremećaji, pojačana osjetljivost na svjetlo).

Studije s potpunim ekonomskim analizama /analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA)/ Biofeedback i Neurofeedback metoda u liječenju psihijatrijskih poremećaja nisu objavljene, a nedostaju i podatci o kvaliteti života.

Biofeedback i Neurofeedback metode u liječenju psihijatrijskih poremećaja i dalje se smatraju metodama u istraživanju.

9. Literatura

1. Begić D, ur. Psihopatologija, drugo, dopunjeno i obnovljeno izdanje. Medicinska naklada. Zagreb, 2014.
2. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Psychiatric Disorders and Psychiatric Medications. Harrison's manual of medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 1315-32.
3. Micromedex Drugdex Database. Truven Health Analytics Inc., 2014.
4. Francetic I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada, Zagreb 2010.
5. Yucha C, Montgomery D. Evidence-based practice in biofeedback and neurofeedback. Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback 2008.
6. Hammond DC. What is Neurofeedback: An Update, Journal of Neurotherapy: Investigations in Neuromodulation, Neurofeedback and Applied Neuroscience. 2011;15:305-36.
7. Gevensleben H, Moll GH, Rothenberger A, Heinrich H. The usage of neurofeedback in children with ADHD: the method and its evaluation. Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr. 2011;60(8):666-76.
8. Gevensleben H, Rothenberger A, Moll GH, Heinrich H. Neurofeedback in children with ADHD: validation and challenges. Expert Rev Neurother. 2012;12(4):447-60.
9. Arns M, Heinrich H, Strehl U. Evaluation of neurofeedback in ADHD: The long and winding road. Biol Psychol. 2014;95:108-15.
10. van Boxtel GJ, Gruzelier JH. Neurofeedback: Introduction to the special issue. Biol Psychol. 2014;95:1-3.
11. Vollebregt MA, van Dongen-Boomsma M, Slaats-Willemse D, Buitelaar JK. What future research should bring to help resolving the debate about the efficacy of EEG-neurofeedback in children with ADHD. Front Hum Neurosci. 2014;15:321.
12. Holtman M, PNiewski B, Wachtlin D, Woerz S, Strehl U. Neurofeedback in children with attention-deficit-hyperactivity disorder (ADHD)- a controlled multicenter study of a non-pharmacological treatment approach. BMC Pediatrics. 2014;14:202.
13. Schoenberg PL, David AS. Biofeedback for psychiatric disorders: a systematic review. Applied Psychophysiology and Biofeedback. 2014; 39(2): 109-35.
14. Liew A. EEG biofeedback therapy for ADHD: a systematic review. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2014;85(8): e3.
15. Vollebregt MA, van Dongen-Boomsma M, Buitelaar JK, Slaats-Willemse D. Does EEG-neurofeedback improve neurocognitive functioning in children with attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review and a double-blind placebo-controlled study. J Child Psychol Psychiatry. 2014;55(5):460-72.
16. Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M et al. Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments. Am J Psychiatry. 2013;170:275-89.

17. Clarke CS, Bannon F, Skokauskas N. EEG neurofeedback for inattention in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD009207.
18. Peeters F, Oehlen M, Ronner J, van Os J, Lousberg R. Neurofeedback as a Treatment for Major Depressive Disorder – A Pilot Study. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e91837.
19. Bink M, van Nieuwenhuizen C, Popma A, Bongers IL, van Boxtel GJ. Neurocognitive effects of neurofeedback in adolescents with ADHD: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):535-42.
20. Steiner NJ, Frenette EC, Rene KM, Brennan RT, Perrin EC. In-School Neurofeedback Training for ADHD: Sustained Improvements From a Randomized Control Trial. *Pediatrics*. 2014, 133(3):483-92.
21. Steiner NJ, Frenette EC, Rene KM, Brennan RT, Perrin EC. Neurofeedback and cognitive attention training for children with attention-deficit hyperactivity disorder in schools. *J Dev Behav Pediatr*. 2014;35(1):18-27.
22. Meisel V, Servera M, Garcia-Banda G, Cardo E, Moreno I. Reprint of "Neurofeedback and standard pharmacological intervention in ADHD: A randomized controlled trial with six-month follow-up" *Biol Psychol*. 2013; Sep 18. pii: S0301-0511(13)00200-7.
23. Arnold LE, Lofthouse N, Hersch S, Pan X, Hurt E, Bates B, Kassouf K, Moone S, Grantier C. EEG neurofeedback for ADHD: double-blind sham-controlled randomized pilot feasibility trial. *J Atten Disord*. 2013;17(5):410-9.
24. van Dongen-Boomsma M, Vollebregt MA, Slaats-Willemse D, Buitelaar JK. A randomized placebo-controlled trial of electroencephalographic (EEG) neurofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(8):821-7.
25. Kerson C; Collaborative Neurofeedback Group. A proposed multisite double-blind randomized clinical trial of neurofeedback for ADHD: need, rationale, and strategy. *J Atten Disord*. 2013;17(5):420-36.
26. Bakhshayesh AR, Hänsch S, Wyschkon A, Rezai MJ, Esser G. Neurofeedback in ADHD: a single-blind randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(9):481-91.
27. Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, Vogel C, Schlamp D, Kratz O, Studer P, Rothenberger A, Moll GH, Heinrich H. Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009;50(7):780-9.
28. Hammond DC (2011) What is Neurofeedback: An Update, *Journal of Neurotherapy: Investigations in Neuromodulation, Neurofeedback and Applied Neuroscience*. 2011;15:305-36.
28. van Est, Rinie et al., From Bio to NBIC convergence – From Medical Practice to Daily Life. Report written for the Council of Europe, Committee on Bioethics, The Hague, Rathenau Instituut, 2014. Available online at:
http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/12_emerging%20technologies/Rapport%20from%20Bio%20to%20NBIC_web.pdf
29. Čima A, Čuržik D, Jakovljević M. EKSPERIMENTALNA PRIMJENA BIOFEEDBACK I NEUROFEEDBACK METODE U TRETMANU PTSP-a - PRIKAZ SLUČAJA. 2. HRVATSKI KONGRES O PREVENCIJI I REHABILITACIJI U PSIHIJATRIJI s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, Hrvatska, 09-11. 02. 2012.

30. Hammond DC, Bodenhamer-Davis G, Gerald Gluck G et al. Standards of Practice for Neurofeedback and Neurotherapy: A Position Paper of the International Society for Neurofeedback & Research. 2011; 15:1, 54-64. Available online at: <http://www.informaworld.com/smpp/content~db=all?content=10.1080/10874208.2010.545760>. Pristup u kolovozu 2014.
31. American Academy of Pediatrics. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. 2011. Available online at: <http://pediatrics.aappublications.org/content/128/5/1007.full?sid=93df74e5-83ff-42b5-9cf3-1c90fae277d7#sec-35>. Pristup u kolovozu 2014.
32. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Guideline: diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in primary care for school age children and adolescents. 2012. Available online at: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=36812&search=neurofeedback>. Pristup u kolovozu 2014.
33. National Institute for Health and Clinical Excellence. Autism: the management and support of children and young people on the autism spectrum (cg 170). 2013. Available online at: <http://publications.nice.org.uk/autism-cg170/recommendations>. Pristup u kolovozu 2014.
34. American Psychology Association. Getting in touch with your inner brainwaves through biofeedback. 2003. Available online at: <http://www.apa.org/research/action/biofeedback.aspx>. Pristup u kolovozu 2014.
35. Association for Applied Psychophysiology & Biofeedback. Home page. Available online at: http://www.aapb.org/files/public/Monastra_White_Paper.pdf. Pristup u kolovozu 2014.
36. Stockdale S, Hoffman DA. Question: Have you seen any negative effects associated with EEG neurofeedback? Journal of Neurofeedback. 2001;4:62-3.
37. CADTH. Neurofeedback and biofeedback for post-traumatic stress disorder, generalized anxiety disorder, and depression: a review of the clinical evidence and guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2012.
38. CADTH. Neurofeedback and Biofeedback for Mood and Anxiety Disorders: a Review of the Clinical Evidence and Guidelines- and Update. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2014.