

Chapter 9

Nederlandse samenvatting

Centraal staat in dit proefschrift de 'efficacy', de doeltreffendheid van unilaterale electroconvulsietherapie (ECT) bij de depressieve stoornis. Het proefschrift is complementair aan het proefschrift van Esmée Verwijk dat primair naar de cognitieve effecten van ECT kijkt in de zelfde groep patiënten.

Depressie

Een depressie kenmerkt zich door de hoofdsymptomen van een sombere stemming en/of een vermindering van interesse of plezier in bijna alle activiteiten, met daarnaast een verminderde eetlust, slapeloosheid, geremdheid of motorische onrust, gebrek aan energie, schuldgevoel, concentratiestoornis of besluiteloosheid en terugkerende gedachten aan de dood of suïcidaliteit, waarbij minstens drie van deze andere symptomen aanwezig moeten zijn voor de diagnose en dat minstens twee weken het grootste deel van de dag. De klachten bezorgen de patiënt leed en leiden tot disfunctioneren op meerdere terreinen van het leven.

Een depressie overkomt veel mensen, men verwacht zelfs dat het in 2020 op de wereldranglijst de tweede plaats qua ziektelast zal innemen. Naast persoonlijk lijden betekent een depressie ook aanzienlijke zorgen en meer kans op ziekte voor familie en verzorgers.

Electroconvulsie therapie (ECT)

De therapeutische effecten van chemisch geïnduceerde epileptische aanvallen door Meduna in 1934 in Budapest, inspireerden Cerletti en zijn collega-assistent Bini in Rome tot het gebruik van stroom om een epileptische aanval op te wekken en in 1938 vond de eerste behandeling plaats. De behandelmethode voor psychiatrische ziektebeelden als ernstige psychosen en depressies verspreidde zich snel over de wereld, zodat in 1939 de eerste patiënten in Nederland werden behandeld.

ECT heeft door de jaren zijn ups en downs gekend, maar heeft zich door verbeterde behandeltechniek, maatregelen voor veiligheid en comfort en verbeterd anesthesie-management kunnen handhaven. Vanaf de zeventiger jaren neemt het gebruik van ECT weer toe, vooral doordat men toenemend de effectiviteit bij medicatieresistente depressies onderkent. Hoewel ECT in 1938 als behandeling voor non-affectieve psychosen werd ingevoerd, richtte men in 1939 al de aandacht op de grotere effectiviteit bij affectieve psychose, manie en depressies.

ECT wordt vandaag de dag gezien als een effectieve psychiatrische behandeling. De behandeling resulteert in snelle respons en remissiepercentages. Morbiditeit en mortaliteit zijn laag, zelfs bij somatisch gecompromitteerde patiënten, in alle

leeftijdsgroepen. In de praktijk wordt ECT toegepast bij patiënten met depressie met psychotische kenmerken, psychomotore remming, weigering van eten en drinken, suïcidaliteit, met katatone kenmerken, of farmacotherapieresistentie. Het aantal behandelingen voor niet-affectieve psychose zoals schizofrenie is de laatste decennia sterk afgenomen, met name in West-Europa, de VS, Australië en Nieuw-Zeeland. Hoewel absoluut gezien het aantal patiënten dat jaarlijks wereldwijd met ECT behandeld wordt rond de miljoen bedraagt, moet dit als laag beschouwd worden, gezien de geschatte behoefte. In Nederland worden jaarlijks ongeveer 700 patiënten met ECT behandeld.

Centrale studie in dit proefschrift

De studie die aan de basis ligt van deze proefschriften betreft een groep depressieve patiënten die we twee keer per week behandelden met rechts unilaterale (RUL) ECT. Daarbij vergeleken we de 'efficacy' en de cognitieve effecten van een hoge dosis (acht keer de stimulusdrempel) van de 'oude standaard' brief pulse (BP) pulsebreedte (1.0 ms) stimulatie met een hoge dosis (acht keer de stimulusdrempel) ultrabrief pulse (UBP) pulsebreedte (0.3-0.4 ms) stimulatie. De studie omvatte een gerandomiseerde fase van maximaal zes weken en een naturalistische follow up van zes maanden. In hoofdstuk 3 en 4 wordt de studie besproken.

Opbouw van het proefschrift

In hoofdstuk 2 bespreken we de literatuur die de efficacy van de 'oude standaard ECT' met BP-stimulatie vergeleken heeft met ECT met UBP-stimulatie. In hoofdstuk 3 beschrijven we het gerandomiseerde deel van onze ECT-studie die efficacy en cognitieve effecten van hoge dosis RUL BP ECT vergelijkt met hoge dosis RUL UBP ECT. In hoofdstuk 4 bespreken we de verschillen tussen de BP- en UBP-groep tijdens de naturalistische follow up in terugval en cognitieve effecten. In hoofdstuk 5 verdiepen we ons verder in de effectiviteit van ECT als we de subgroep van patiënten proberen te karakteriseren, die snel en volledig opknappen binnen vier ECT sessies. In hoofdstuk 6 en 7 richten we ons op patiënten van 60 jaar en ouder met een unipolaire depressie. Deelnemers aan een gerandomiseerde medicatiestudie tussen nortriptyline en venlafaxine worden daartoe vergeleken met deelnemers aan de ECT-studie uit hoofdstuk 3, overeenkomend qua leeftijd, ernst en type (unipolair) van depressie. In hoofdstuk 6 analyseren we de snelheid van de remissie van ECT versus antidepressiva en in hoofdstuk 7 kijken we naar de invloed van vasculaire risicofactoren op de efficacy van zowel ECT als medicatie.



Effectiviteit van BP versus UBP review (hoofdstuk 2)

Ondanks het feit dat UBP ECT toenemend gebruikt wordt in de dagelijkse ECT-praktijk, is het bewijs dat deze toename steunt zeer beperkt. We maakten een systematisch overzicht van alle literatuur tot april 2012 en vonden één hoog kwalitatieve prospectieve gerandomiseerde studie (Sackeim et al. 2008) en nog slechts één andere prospectieve niet-gerandomiseerde studie (Loo et al. 2008) over een rechtstreekse vergelijking van de response en remissie tussen RUL BP en RUL UBP ECT. Vele studies naar UBP RUL ECT toonden aan dat deze stimulustechniek effectief is voor de behandeling van depressies, maar dat neemt niet weg dat de vraag of deze techniek net zo effectief is als BP RUL ECT hiermee onbeantwoord blijft. We constateerden dan ook dat het toepassen van RUL UBP ECT als eerste keus bij de behandeling van depressie tot op heden niet gesteund wordt door voldoende bewijs.

RUL BP versus RUL UBP ECT: RCT en naturalistische Follow up (hoofdstuk 3 & 4)

In hoofdstuk 3 en 4 beschrijven we de eerder genoemde studie die gerandomiseerd op korte termijn en naturalistisch op langere termijn van zes maanden, de efficacy en cognitieve effecten van hoge dosis BP en UBP RUL ECT vergelijkt.

In tegenstelling tot onze hypothese was de belangrijkste bevinding dat, hoewel zowel BP RUL ECT als UBP RUL ECT zeer effectief waren tegen depressie, BP RUL ECT significant effectiever bleek (hoofdstuk 3). Dit resultaat kwam naar voren uit de intention-to-treat (ITT) analyse waar 50.0% in de BP-groep remissie bereikte, tegen 41.4% in de UBP-groep ($P=.039$), als ook uit de analyse van de completers waar 68.4% in de BP-groep tegen 49.0% in de UBP-groep remissie bereikte ($P=.019$). Een hogere leeftijd en kortere duur van de huidige depressieve episode hingen positief samen met remissie. De BP-groep had minder behandelsessies nodig om tot remissie te komen met een gemiddeld aantal van 7.1 sessies tegen 9.2 sessies voor de UBP-groep ($P=.008$). Met 2 sessies minder, wat overeenkomt met één week, bij het gebruik van BP RUL ECT was het verschil met UBP ook klinisch van betekenis. Het aantal behandelsessies hing alleen significant samen met de duur van de huidige depressieve episode in zowel de ITT- als completersgroep.

Onze resultaten toonden, eveneens anders dan verondersteld, geen verschil in stoornissen in het retrograde geheugen, niet voor autobiografische feiten en niet voor kennis uit het publieke domein.

In de follow up, drie en zes maanden na remissie, werden geen statisch significante verschillen tussen RUL BP en RUL UBP ECT gezien in terugvalpercentages (hoofdstuk 4). Van de 50 patiënten die in remissie kwamen tijdens de gerandomiseerde index

ECT, werden er 44 (24 BP; 20 UBP) gemonitord in de follow up. Bij de meting na drie maanden was 25% van de BP-groep en 25% van de UBP-groep teruggevallen voor drie maanden; bij de meting na zes maanden was 43.5% van de BP en 35% van de UBP groep teruggevallen. Ook vonden we geen cognitieve verschillen tijdens de zes maanden follow up.

Vroeg volledig herstel van depressie met ECT (hoofdstuk 5)

Psychiaters die in de praktijk ECT uitvoeren, weten uit ervaring dat sommige patiënten uitzonderlijk goed opknappen na slechts enkele behandelsessies. Met deze observatie als uitgangspunt zagen we dit in onze studie bevestigd met een vroeg volledig klinisch herstel bij 14% (12/87) van de patiënten. Om tot deze groep gerekend te worden moest een patiënt a) een score van 1 uit 7 (=normaal, geheel niet depressief) op de Clinical Global Impressions (CGI) schaal behalen in de eerste twee weken (≤ 4 ECT's) en b) voldoen aan de onafhankelijke remissiecriteria. De patiënten met dit vroeg volledig herstel hadden voorafgaand aan de ECT een klinisch herkenbaar depressieprofiel met een gemiddeld hogere leeftijd, meer psychotische kenmerken, een kortere depressieve episode en een dysexecutief profiel met cognitieve traagheid in vergelijking met de laat, in week 5 of 6, volledig herstelde patiënten en vergeleken met de niet-herstelden. Vroeg volledig herstel was niet gekoppeld aan geslacht, opleidingsniveau, ernst van de depressie bij aanvang (MADRS), bipolariteit, behandelresistentie (ATHF) en vroeg/laat in het leven doorgemaakte eerste depressie.

Snelheid van remissie: ECT versus medicatie (hoofdstuk 6)

In deze studie toonden we dat de subgroep van opgenomen patiënten van 60 jaar en ouder, met een ernstige unipolaire depressie bijna een week sneller remissie bereikten met ECT dan wanneer ze met antidepressiva werden behandeld. Gemiddeld bereikte men remissie met ECT in 3.1 weken en met medicatie in 4.0 weken. Survival analyse liet dit voordeel ook zien, zowel op basis van MADRS- als HRSD-scores. De uiteindelijke remissiepercentages, die 63.8% na zes weken in de ECT-groep en 33.3% na twaalf weken in de medicatiegroep bedroegen, onderstrepen zoveel te meer het superieure effect van ECT vergeleken met medicatie. Een depressie verlaagt in deze leeftijdsgroep weliswaar de algemene kwaliteit van leven, maar moet, door de afgenomen mobiliteit, een verminderde intake van vocht en voeding en een hogere incidentie van dodelijk aflopende suïcidepogingen dan op jongere leeftijd, in feite als een levensbedreigende ziekte worden beschouwd. Daarom is een eerdere remissie van een ernstige depressie bij een oudere patiënt van cruciaal belang.



Vasculaire risico factoren (VRF) en de invloed op remissie: ECT versus medicatie
(hoofdstuk 7)

Over het geheel genomen komt uit de literatuur de suggestie naar voren dat ECT, vergeleken met medicatie, specifiek effectiever zou zijn bij de behandeling van depressieve patiënten met vasculaire belasting. We zagen dat echter, in weerwil van onze hypothese en de algemene gedachte, in ons onderzoek niet bevestigd. Onze data leken zelfs aan te geven dat de effectiviteit van ECT verminderde bij de aanwezigheid van vasculaire risicofactoren, terwijl het resultaat van medicamenteuze behandeling vrijwel onveranderd bleef. De remissiepercentages waren 58% in de ECT-groep met ≥ 1 VRF en 32% in de medicatiegroep met ≥ 1 VRF ($p=0.011$). Als we patiënten zonder VRF en patiënten met ≥ 1 VRF vergeleken, daalden de remissiepercentages van 80% naar 58% voor ECT en van 38% naar 32% voor medicatie, al was dat niet significant ($p=0.707$).

Daarom moeten we concluderen dat de klinische indruk dat ECT meer effect zou hebben bij depressies met vasculaire risicofactoren, vooral het gevolg lijkt van de grote effectiviteit van ECT op zich, en niet van een extra positief effect bij depressies met vasculaire belasting.

Samenvattende conclusies

- Een hoge dosis BP RUL ECT heeft meer efficacy dan een hoge dosis UBP RUL ECT binnen 12 sessies en resulteert in een klinisch belangrijk snellere remissie. We vonden geen voordeel van UBP op het gebied van cognitieve prestaties.
- Oudere patiënten met een psychotische depressie en cognitief profiel gekenmerkt door traagheid hebben een grote kans om binnen 4 ECT-sessies volledig klinisch herstel te bereiken, met een gunstige prognose voor de zes maanden daarna. De karakteristieken van deze vroeg volledig herstellende patiënten lijken te passen bij een klinisch herkenbaar depressief subtype.
- Met het oog op de aanzienlijk snellere remissie in vergelijking met medicatie verdient ECT een prominentere plaats in de behandeling van oudere patiënten met een ernstige depressie.
- De grotere effectiviteit van ECT bij depressies vergeleken met medicatie leek los te staan van de aanwezigheid van vasculaire risicofactoren.