

Voorspelling van de effectiviteit van elektroconvulsietherapie bij een depressieve stoornis met routinematig verzamelde data

I.M. DE VREEDE, H. BURGER, I.M. VAN VLIET

ACHTERGROND Er is weinig bekend over de mogelijkheid om de respons op elektroconvulsietherapie (ECT) te voorspellen bij patiënten met een depressieve stoornis.

DOEL Het creëren van een index voor het voorspellen van de respons op ECT bij de individuele patiënt.

METHODE Aan het onderzoek deden 53 patiënten met een depressieve stoornis die waren verwezen voor ECT mee. Een slechte respons werd gedefinieerd als een afname op de Hamilton Rating Scale for Depression met minder dan 50%. Met multivariabele logistische regressieanalyse werd een simpele index van onafhankelijke voorspellers geconstrueerd.

RESULTATEN In totaal hadden 31 patiënten (58%) een ongunstige respons. De index bestond uit 4 variabelen die een slechte respons voorspelden: een leeftijd jonger dan 65 jaar, een psychotische depressie, het refractair zijn voor antidepressiva en de aanwezigheid van een persoonlijkheidsstoornis. Het onderscheidende vermogen van de index was redelijk goed met een oppervlakte onder de ROC-curve van 0,76 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,63-0,89).

CONCLUSIE De respons op ECT zou voorspeld kunnen worden met een index van vier patiëntenkenmerken. Voor implementatie in de praktijk is echter bevestiging van de geldigheid van de index bij toekomstige patiënten vereist.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)8, 619-625]

TREFWOORDEN depressieve stoornis, elektroconvulsietherapie, voorspellers

Elektroconvulsietherapie (ECT) kan de eerste keuze zijn bij de behandeling van zeer ernstige depressies waarbij een snelle respons gewenst is (Coffey & Weiner 1990), of in het geval van een slechte tolerantie voor psychofarmaca vanwege de somatische comorbiditeit (Tew e.a. 1999), of bij de patiënt ECT in het verleden een positief effect had (Pande e.a. 1988). Veel patiënten met een depressie ondergaan ECT, maar het is nog steeds moeilijk te voorspellen welke patiënten de meeste kans hebben positief te reageren en welke niet, terwijl dit zowel voor de patiënt als voor de behandelaar van belang is.

In onderhavig onderzoek werd de gezamenlijke voorspellende waarde van verscheidene routinematig verzamelde patiëntenkenmerken in een groep van unipolaire depressieve patiënten onderzocht. Het doel was om een index te creëren die het mogelijk maakt voor de behandelaar het succes van de ECT-behandeling voor elke patiënt individueel te voorspellen.

METHODE

Patiëntselectie In het onderzoek werden opgenomen patiënten geïncludeerd die voldeden aan de criteria van een depressieve stoornis volgens de DSM-IV (American Psychiatric Association 1994), en die tussen 1996 en 1999 ECT-behandeling ondergingen. Alle patiënten waren ouder dan achttien jaar en werden behandeld op de afdeling psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum in Utrecht. Geëxcludeerd werden de patiënten met een depressieve episode in het kader van een bipolaire stoornis of een schizoaffectieve stoornis.

Gegevensverzameling Gegevens over mogelijke voorspellers werden retrospectief verzameld uit de patiëntendossiers. De volgende gegevens, routinematig vastgelegd ten tijde van het overwegen van ECT, werden voor elke patiënt dichotoom vastgelegd: leeftijd (< 65 jaar; ≥ 65 jaar), geslacht, psychotische depressie, eerdere depressieve episode, preëxistente persoonlijkheidsstoornis (elke persoonlijkheidsstoornis), comorbide as-I-stoornis, relevante somatische ziekten. Ook het aantal medicatietrials werd bepaald voor zover adequaat wat betreft dosering en duur volgens de richtlijnen van de American Psychiatric Association (American Psychiatric Association 2001). Bij drie of meer ondergane medicatietrials werd geclassificeerd als refractair voor medicatie. Preëxistente DSM-IV-persoonlijkheidsstoornissen en psychotische symptomatologie werden door middel van een klinisch interview, inclusief heteroanamnese, door een psychiater na toetsing aan de DSM-IV-criteria vastgelegd.

Behandelmethode en uitkomstmaten Alle patiënten ontvingen ECT volgens de in Nederland gebruikte Richtlijn Elektroconvulsivetherapie van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (Van den Broek e.a. 2000). Het Thymatron-apparaat werd gebruikt voor de toediening van ECT, het automatisch monitoren van de duur van de motorisch insulten en het EEG. De gebruikte

anesthetica waren propofol en methohexital. De toegepaste stimulusdoseringmethode was de leeftijdsafhankelijke methode. De behandelingsfrequentie was 3 keer per week en alle patiënten kregen bitemporale ECT. De depressie werd gekwantificeerd met de 17-itemversie van de Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) (Hamilton 1967), met hogere scores voor een meer ernstige depressie. De HRSD werd wekelijks afgenomen. Volgens de Nederlandse richtlijnen is het voorgenomen aantal behandelingen tussen de 10 en de 20 met een insuldduur van 20 tot 60 seconden.

De ECT-behandeling werd beëindigd wanneer volgens het klinische oordeel de depressie was verdwenen en de HRSD-score ≥ 7 was of wanneer na 5 behandelingen geen enkele verbetering meer optrad of wanneer er na 10-15 keer geen of zeer weinig verbetering was. De HRSD-scores in de laatste week voor en de eerste week na de laatste ECT-behandeling werden verzameld uit de patiëntendossiers. Een slechte respons werd gedefinieerd als een afname van de HRSD van minder dan 50% ten opzichte van de waarde vóór de behandeling.

Data-analyse Het univariabele verband tussen de mogelijke voorspellers en een slechte respons op ECT werd gekwantificeerd door odds ratio's te berekenen als maat voor het relatieve risico met een 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI). Om onafhankelijke voorspellers te identificeren voor de index, werd een multivariabele logistische regressieanalyse uitgevoerd. Begonnen werd met een volledig model, dat wil zeggen met alle mogelijke voorspellers als onafhankelijke variabelen. Vervolgens werd het model gereduceerd met een gecombineerde *forward-backward*-selectiemethode. Variabelen werden in het model behouden als zij het model verbeterden volgens de log-likelihood-test met $p < 0,5$. Een relatief hoge *p*-waarde als selectie criterium voor inclusie van variabelen verdient de voorkeur bij het ontwikkelen van een predictiemodel op basis van kleine gegevensbestanden (Dales & Ury 1978; Steyerberg e.a. 1999). De mate waarin het model bij de data

past, werd bepaald met behulp van de *goodness-of-fit*-test van Hosmer & Lemeshow. De regressiecoëfficiënten en corresponderende odds ratio's werden gepresenteerd na correctie voor overschatting (Van Houwelingen & Le Cessie 1990). Voor praktische toepassing werd een voorspellende index geconstrueerd door de bèta-coëfficiënten van het uiteindelijke model met 10 te vermenigvuldigen en af te ronden op hele getallen. Om het onderscheidend vermogen van het model te bepalen werd een ROC-curveanalyse uitgevoerd. De oppervlakte onder de ROC-curve (*area under the curve*, AUC) is een maat voor het gemiddelde onderscheidend vermogen waarbij 0,5 helemaal geen onderscheidend vermogen (zoals het opgooien van een munt) aangeeft en 1,0 een perfect onderscheidend vermogen. Gewoonlijk wordt een waarde van 0,7-0,8 als redelijk beschouwd en een waarde > 0,8 als een goed onderscheidend vermogen (Weinstein & Fineberg 1980).

RESULTATEN

Er werden 53 patiënten in het onderzoek geïnccludeerd. Tabel 1 geeft de patiëntkenmerken van vóór de behandeling weer.

In de gehele groep werd een gemiddelde afname van de HRSD-score van 12 punten (95%-BI 9-15) tijdens de behandeling waargenomen. In totaal hadden 31 patiënten (58%) (95%-BI 44-72) een 'slechte respons' op ECT, met een gemiddelde afname van 5 punten (95%-BI 2-8). In tabel 2 wordt het univariabele verband tussen de voorspellers en een slechte respons op ECT weergegeven.

De verbanden tussen een slechte respons en een leeftijd jonger dan 65 jaar en een persoonlijkheidsstoornis waren statistisch significant (bij $\alpha = 0,05$). De multivariabele analyses identificeerden 4 onafhankelijke voorspellers van een slechte respons: leeftijd jonger dan 65 jaar, de aanwezigheid van een psychotische depressie, het refractair zijn voor antidepressiva en de

TABEL 1 Kenmerken van de patiënten (N = 53) met een depressieve stoornis die elektroconvulsie therapie ondergingen

Kenmerk	
Gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	59 (16)
Leeftijd < 65 jaar (n (%))	24 (45)
Mannelijk geslacht (n (%))	14 (26)
Gemiddelde HRSD-score (SD)	28 (7)
Psychotische depressie (n (%))	25 (47)
Herhalende depressieve episoden (n (%))	42 (79)
Medicatie-resistentie (n (%))	38 (72)
	n (%)
Comorbiditeit	
Psychiatrisch	15 (28)
Somatisch	33 (62)
Persoonlijkheidsstoornis	
Uitgesteld	13 (25)
Borderline	6 (11)
NAO	5 (9)
Gemengd	1 (2)
Elke persoonlijkheidsstoornis	25 (47)

HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression

SD = standaarddeviatie

NAO = Niet anders omschreven

In totaal ondergingen 53 patiënten die aan de DSM-IV-criteria voor een depressieve stoornis voldeden, elektroconvulsie therapiebehandeling. Deze tabel toont de basismeting, dat wil zeggen de kenmerken van de geïnccludeerde patiënten vóór de behandeling.

TABEL 2 Univariabel verband tussen de voorspellers van een slechte respons op elektroconvulsietherapie bij 53 patiënten met een depressieve stoornis (waarden zijn aantallen (percentages) tenzij anders aangegeven)

Predictor	Slechte respons (n = 31) n (%)	Geen slechte respons (n = 22) n (%)	Odds ratio (95%-bi)
Leeftijd < 65 jaar	18 (58)	6 (27)	3,7 (1,1-12)
Vrouwelijk geslacht	25 (81)	14 (64)	2,4 (0,7-8,3)
Psychotische depressie	17 (57)	8 (36)	2,3 (0,7-7,1)
Herhalende depressieve episoden	24 (77)	18 (82)	0,8 (0,2-3,0)
Medicatie-resistentie	25 (81)	13 (59)	2,9 (0,8-9,9)
Comorbiditeit			
– psychiatrisch	11 (36)	4 (18)	2,5 (0,7-9,2)
– somatisch	19 (61)	14 (64)	0,9 (0,3-2,8)
– persoonlijkheidsstoornissen	19 (61)	6 (27)	4,2 (1,3-13,8)

BI = betrouwbaarheidsinterval

aanwezigheid van een persoonlijkheidsstoornis. De Hosmer & Lemeshow test voor goodness-of-fit was niet significant ($p = 0,56$) wat betekent dat het model past bij de data. Met een AUC van 0,76 (95%-BI 0,63-0,89) is het onderscheidende vermogen van dit model redelijk. De onafhankelijke voorspellers worden vermeld in tabel 3, samen met de corresponderende regressiecoëfficiënten en indexpunten die elk het relatieve gewicht van betreffende voorspeller representeren.

De totale score van de index wordt berekend door de afzonderlijke scores van de voorspellers op te tellen. De relatie tussen de totale score en de waarschijnlijkheid van een slechte respons staat in tabel 4.

DISCUSSIE

Eerder onderzoek naar het voorspellen van de respons op ECT (Hobson Index (1953), Mendels Index (1965) en Newcastle Scale (1965)) liet een beperkte precisie van de verschillende indices zien (Abrams 1997). Het doel van het huidige onderzoek was een index te ontwikkelen die het mogelijk maakt de individuele kans op een ongunstige ECT-behandeling te berekenen. De voorspellers in deze index waren leeftijd (< 65), psychotische depressie, het refractair zijn voor medicatie en de aanwezigheid van comorbide persoonlijkheidsstoornis(sen).

Beperkingen van dit onderzoek waren het ge-

TABEL 3 Onafhankelijke voorspellers van een slechte respons op elektroconvulsietherapie bij 52 patiënten

Predictor	Odds ratio (95%-BI)	Coëfficiënt	Indexpunten
Leeftijd < 65 jaar	1,43 (0,66-10,6)	0,36	4
Psychotische depressie	1,54 (0,85-12,0)	0,43	4
Medicatie-resistentie	1,57 (0,82-13,8)	0,45	5
Persoonlijkheidsstoornissen	1,40 (0,64-10,0)	0,34	3

n = 52: 1 patiënt had geen gegevens over de aanwezigheid van psychotische symptomen
BI = betrouwbaarheidsinterval

TABEL 4 Slechte respons op elektroconvulsietherapie bij 52 patiënten met een depressieve stoornis per categorie van scores van de voorspellingsregel (een hogere score duidt op een slechtere respons)

Score	Slechte respons	
	n	n (%)
≤ 5	18	6 (33%)
6-10	13	7 (54%)
< 10	21	17 (81%)
Totaal	52	31 (58%)

n = 52: 1 patiënt had geen gegevens over de aanwezigheid van psychotische symptomen

bruik van retrospectief dossieronderzoek, een relatief kleine onderzoekspopulatie en het meten van uitsluitend het kortetermijneffect. Het responspercentage van 42 is lager dan in gecontroleerde klinische trials (Dombrovski e.a. 2005; Petrides e.a. 2001; Sackheim e.a. 2000) of zelfs ongecontroleerde trials (Van den Broek e.a. 2004), maar dit kan worden verklaard door een mogelijk negatieve selectiebias van de patiënten in het huidige onderzoek en een verschil in de definitie van remissie.

In Nederland is ECT-behandeling de laatste stap in het depressieprotocol (in ieder geval ten tijde van het uitvoeren van dit onderzoek). Het gevolg is dat het merendeel van de patiënten die is verwezen voor ECT-behandeling, tot een groep behoort voor wie de depressie moeilijk te behandelen blijkt. In dit onderzoek betrof het een derdelijnspatiëntenpopulatie met een hogere mate van therapieresistentie en comorbiditeit en een langere duur van de indexepisode (maanden tot jaren) dan in de meeste klinische trials. Ondanks een hoger niveau van lichamelijke ziekten en cognitieve beperkingen, tolereren zelfs de oudste patiënten met een ernstige depressie ECT op eenzelfde manier als de jongere patiënten en laten zij een gelijkwaardig of beter effect zien (Tew e.a. 1999). Prudic e.a. (1996) vonden dat medicatieresistente patiënten slechter reageerden. Kindler e.a. (1991) vonden niet dat medicatieresistentie een slechtere uitkomst voorspelde, maar zij suggereerden dat de lengte van de indexepisode meer relevant is. In tegenstelling tot de conclusies van een recente meta-analyse en ander onderzoek daarna dat de aanwezigheid van een waanachtige of psychotische depressie een nuttige klinische voorspeller is van een gunstige respons (Birkenhäger e.a. 2003), vonden wij in ons onderzoek dat de aanwezigheid van psychotische symptomen een negatieve voorspeller was. Behalve de negatieve selectiebias en de aanwezigheid van psychotische symptomen in verband met de comorbiditeit van cluster-B-persoonlijkhedenstoornissen en dus niet primair in het kader van de depressie, hebben wij geen goede verklaring voor deze bevinding. In hun recent gepubliceerde onderzoek vonden Dombrovski e.a.

(2005) dat de aanwezigheid van psychotische depressie geen statistisch significante voorspeller was van respons op ECT. De resultaten van het effect van comorbide persoonlijkheidsstoornissen op de effectiviteit van ECT zijn in de meeste eerdere onderzoeken in overeenstemming met onze bevindingen (Sareen e.a. 2000). Geconcludeerd kan worden dat comorbiditeit met een persoonlijkheidsstoornis (waarschijnlijk in het bijzonder een borderline persoonlijkheidsstoornis) een slechtere uitkomst voorspelt.

We besluiten met een citaat van Richard Abrams: 'Het feit is dat gunstige en ongunstige kenmerken niet onafhankelijk bestaan van de zieke patiënten maar dat zij van nature de neiging hebben samen te groeperen in depressieve syndromen, ongelukkigerwijze vaak met substantiële overlap' (Abrams 1997).

CONCLUSIE

ECT kan een grote impact hebben op patiënten. Daarom is het van belang om de patiënt accuraat te kunnen informeren over de kansen op succes. De respons op ECT kan voorspeld worden door een index te gebruiken die onafhankelijke voorspellende informatie uit vier patiëntkenmerken combineert. De resultaten van het hier beschreven onderzoek kunnen, wanneer zij zijn bekrachtigd in een bevestigend onderzoek, consequenties hebben voor de praktijk. Clinici kunnen dan het beperkte aantal beschikbare ECT-behandelingen bij voorkeur toewijzen aan patiënten van wie verwacht wordt dat ze succesvol reageren op de behandeling.

NOOT

1 Dit artikel is een bewerking van: Vreede, I.M. de, Burger, H., & van Vliet, I.M. (2005). Prediction of response to ECT with routinely collected data in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 86, 323-327; en wordt met toestemming van Elsevier gepubliceerd.

LITERATUUR

- Abrams, R. (1997). Prediction of response to electroconvulsive therapy. In R. Abrams, *Electroconvulsive Therapy* (3de druk) (pp. 41-46). New York: Oxford University Press.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4de versie). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association. (2001). *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging* (2de druk). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Birkenhäger, T.K., Pluijms, E.M., & Lucius, S.A. (2003). ECT response in delusional versus non-delusional depressed inpatients. *Journal of Affective Disorders*, 74, 191-195.
- Broek, W.W. van den, Huyser, J., Koster, A.M., e.a. (2000). *Richtlijn Elektroconvulsietherapie*. Amsterdam: Boom.
- Broek, W.W. van den, de Lely, A., Mulder, P.G., e.a. (2004). Effect of antidepressant medication resistance on short-term response to electroconvulsive therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 400-403.
- Coffey, C.E., & Weiner, R.D. (1990). Electroconvulsive therapy: an update. *Hospital & Community Psychiatry*, 41, 515-521.
- Dales, L.G., & Ury, H.K. (1978). An improper use of statistical significance testing in studying covariables. *International Journal of Epidemiology*, 7, 373-375.
- Dombrowski, A.Y., Mulsant, B.H., Haskett, R.F., e.a. (2005). Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1043-1049.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *The British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6, 278-296.
- Houwelingen, J.C. van, & Le Cessie, S. (1990). Predictive value of statistical models. *Statistics in Medicine*, 9, 1303-1325.
- Kindler, S., Shapira, B., Hadjez, J., e.a. (1991). Factors Influencing Response to Bilateral Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Convulsive Therapy*, 7, 245-254.
- Pande, A.C., Krugler, T., Haskett, R.F., e.a. (1988). Predictors of response to electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 24, 91-93.
- Petrides, G., Fink, M., Husain, M.M., e.a. (2001). ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *The Journal of ECT*, 17, 244-253.
- Prudic, J., Haskett, R.F., Mulsant, B., e.a. (1996). Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *The American Journal of Psychiatry*, 153, 985-992.
- Sackeim, H.A., Prudic, J., Devanand, D.P., e.a. (2000). A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Archives of General Psychiatry*, 57, 425-434.
- Sareen, J., Enns, M.W., & Guertin, J.E. (2000). The impact of clinically diagnosed personality disorders on acute and one-year outcomes of electroconvulsive therapy. *The Journal of ECT*, 16, 43-51.
- Steyerberg, E.W., Eijkemans, M.J., & Habbema, J.D. (1999). Stepwise selection in small data sets: a simulation study of bias in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 52, 935-942.
- Tew, J.D., Jr., Mulsant, B.H., Haskett, R.F., e.a. (1999). Acute efficacy of ECT in the treatment of major depression in the old-old. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 1865-1870.
- Weinstein, M.C., & Fineberg, H.V. (1980). *Clinical decision analysis*. Philadelphia: WB Saunders.

AUTEURS

I.M. DE VREEDE is arts in opleiding tot psychiater en werkzaam bij de Reinier van Arkel groep.

H. BURGER is epidemioloog en werkzaam bij de discipline Epidemiologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen.

I.M. VAN VLIET is psychiater en werkzaam bij de afdeling Psychiatrie van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Correspondentieadres: dr. I.M. van Vliet, Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Psychiatrie B1-P, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

E-mail: i.m.van_vliet@lumc.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-5-2006.

SUMMARY

Prediction of response to ECT with routinely collected data in major depression

BACKGROUND Little is known about the possibility to predict response to electroconvulsive therapy (ECT) in patients with major depression.

AIM To create an index for the prediction of response to ECT in an individual patient.

METHOD Fifty-three depressive patients referred for ECT were included. Poor response was defined as a decrease in Hamilton Rating Depression Scale less than 50%. With multivariable analyses a simple index of independent predictors was constructed.

RESULTS Thirty-one patients (58%) showed poor response. The index comprised age < 65 years, psychotic depression, refractory to antidepressant medication, and personality disorder. It discriminated poor response patients reasonably well with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.76 (95% confidence interval 0.63-0.89).

CONCLUSION Response to ECT may be predicted using an index with four patient characteristics. Before implementation, however, validation of the index in future patients is mandatory.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)8, 619-625]

KEY WORDS major depression, ECT, predictors of response