



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The role of clinical pharmacology and pharmacogenetics in electroconvulsive therapy : from safety to efficacy

Mirzakhani, Hooman

Citation

Mirzakhani, H. (2016, January 14). *The role of clinical pharmacology and pharmacogenetics in electroconvulsive therapy : from safety to efficacy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/37228>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/37228>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/37228> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Mirzakhani, Hooman

Title: The role of clinical pharmacology and pharmacogenetics in electroconvulsive therapy : from safety to efficacy

Issue Date: 2016-01-14

SAMENVATTING

Elektroconvulsietherapie (ECT) is het opwekken van een epileptische aanval middels een korte pulsstroom onder algehele anesthesie om psychiatrische ziektebeelden te behandelen. Het wordt vooral toegepast bij de behandeling van resistente depressie, acute manie en schizofrene syndromen. ECT lijkt nog maar weinig op de omstreden therapie van vroeger en heeft zich ontwikkeld tot een algemeen geaccepteerde behandelmethode die naar schatting wereldwijd bij een miljoen patiënten per jaar wordt toegepast. In de laatste decennia hebben onderzoekers geprobeerd het werkingsmechanisme van ECT te ontrafelen teneinde de effectiviteit te vergroten en de bijwerkingen te minimaliseren. Hoewel dit onderzoek heeft geleid tot een significante verbetering van de veiligheid van de behandeling is een verdere verbetering van de veiligheid en werkzaamheid van ECT gewenst. Dit proefschrift beschrijft ons onderzoek naar het verbeteren van de veiligheid en effectiviteit van ECT door middel van optimale toepassing van ondersteunende geneesmiddelen en de mogelijke toepassing van farmacogenetica daarbij.

Hoofdstuk 1 bevat een algemene inleiding en beschrijft de huidige stand van zaken van elektroconvulsietherapie waarbij men met minimale energie, afgestemd op de conditie van de patient, een convulsie tracht te induceren. Dit hoofdstuk geeft tevens een overzicht van de veiligheid en werkzaamheid van ECT en beschrijft de indeling en aanpak van het in dit proefschrift beschreven onderzoek.

Hoofdstuk 2 beschrijft de resultaten van een systematisch literatuur onderzoek naar de toepassing van spierrelaxantia (neuromusculaire blokkers (NMBA)) bij ECT. Om de ECT procedure veilig te laten verlopen is een hypnoticum en een spierverslapper noodzakelijk. De optimale dosering van spierrelaxantia tijdens ECT vermindert spiercontracties maar geeft geen volledige verlamming. Een kleine residuele motorische activiteit is nuttig bij het vaststellen van het optreden van het motorisch insult. Dit hoofdstuk bevat een overzicht van de huidige NMBA's, hun toegepaste doses voor ECT en het mogelijke hiaat in de kennis voor een ideale NMBA tijdens ECT.

Hoofdstuk drie beschrijft de resultaten van een gerandomiseerd, geblindeerd cross-over onderzoek naar de optimale dosis van succinylcholine en rocuronium bij ECT. Succinylcholine of rocuronium werden toegediend gedurende 227 ECT sessies in 45 patiënten. De initiële dosis werd stapsgewijs met 10% verhoogd of verlaagd op basis van de beoordeling (wel/niet acceptabel) van de opgewekte spiercontracties door twee voor de behandeling geblindeerde psychiaters. De optimale dosis succinylcholine en rocuronium in 50% van de patiënten (OED50) was respectievelijk 0.85 mg.kg^{-1} (95% CI: 0.77-0.94) en $0,41 \text{ mg.kg}^{-1}$ (95%

CI: 0.36-0.46). Het 90ste percentiel van de optimale doses (OED90) bedroeg respectievelijk 1.06 mg.kg⁻¹ (95% CI: 1.0-1.27) en 0,57 mg.kg⁻¹ (95% CI: 0.51-0,62). De inter-individuele variatie van de OED50 was 1.24 maal groter voor succinylcholine dan voor rocuronium.

Hoofdstuk 4 beschrijft de resultaten van een vervolgonderzoek op het in hoofdstuk 3 beschreven onderzoek. In hoofdstuk 4 wordt de relatie tussen de farmacokinetiek en farmacodynamiek (PK-PD) van succinylcholine en rocuronium tijdens ECT onderzocht. In deze studie werden de gegevens over de eerste spierrespons (T1) en de bijbehorende doses succinylcholine en rocuronium van 31 patiënten die ECT ondergingen geanalyseerd met NONMEM. De PD parameterschattingen voor succinylcholine en rocuronium tijdens ECT bedroegen respectievelijk $ke_0=0.04 \text{ min}^{-1}$ (ZIE=0.004) en $ke_0=0.17 \text{ min}^{-1}$ (ZIE=0.19). De Ce50 schattingen voor deze twee NMBA bedroegen respectievelijk 0.7 ug/ml (SEE=0.06) en 1.6 (SEE=0.1). De Ce50 van neostigmine bleek 0,412 (ZIE=0.06). De gevonden schattingen voor de PK-PD parameters voor succinylcholine en rocuronium tijdens ECT zijn vergelijkbaar met eerdere schattingen van de PK-PD parameters voor deze twee NMBA. Mogelijk kan het snelle herstel van neuromusculaire blokkade bij ECT worden verklaard door de waargenomen hogere Ce50 voor rocuronium. Verder onderzoek hiernaar is wenselijk.

Hoofdstuk 5 beschrijft een literatuuronderzoek naar de toepassing van farmacogenetica in de behandeling met ECT en de daarbij toegepaste geneesmiddelen om effectiviteit en veiligheid van de behandeling te verbeteren. Dit hoofdstuk beschrijft ook hoe farmacogenetisch onderzoek kan leiden tot nieuwe inzichten in de moleculaire en biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan psychiatrische ziekten en daardoor mogelijk kan leiden tot nieuwe behandelstrategieën.

Het literatuuronderzoek laat zien dat de veilige toepassing van ECT mede mogelijk is gemaakt door de toepassing van farmacogenetica bij het gebruik van anesthetica.

Genen zoals *CACNA2D1*, *CACNA1S*, *BCHE* en *RYR1* worden in verband gebracht met veilige toepassing van anesthesie bij ECT. Uit de literatuur blijkt dat transcripties van de genen *BDNF*, *COMT*, *DDR2*, *DDR3*, *CREB*, *VEGF*, *COX-2*, *TrkB* en *NMDA receptor* een belangrijke rol zouden kunnen spelen bij reactie op ECT behandeling.

Hoofdstuk 6 beschrijft de resultaten van een onderzoek naar de mogelijk accumulatie van afwijkende CYP2D6 genotypen en afgeleide fenotypen (UM, IM, en PM) bij depressieve patiënten geïndiceerd voor ECT. Hiervoor werden gegevens verzameld van 76 Nederlandse blanke patiënten met unipolaire of bipolaire behandeling resistente depressie die ECT ondergingen en waren gegentotypeerd voor CYP2D6 met de Amplichip® CYP450 Test. Deze werden vergeleken met 208 controle patiënten met een enkele episode van unipolaire of

bipolaire depressie. Er bestond geen verschil in prevalentie van CYP2D6 fenotypen (PM, IM, EM en UM) tussen ECT en controle patiënten (5.3%, 38.7%, 56.0% en 0.0% tegenover 6.4%, 51.0%, 42.6% en 0.0%, respectievelijk). Het type depressie (OR = 0.33, $p = 0.018$) en de leeftijd (OR = 1.55 voor een verhoging van 10-jaar, $p < 0.001$), maar niet het CYP2D6 fenotype of de activiteitsscore bleken geassocieerd met de respons op antidepressiva. Op basis van de deze resultaten werd geconcludeerd dat preventieve genotypering voor CYP2D6 momenteel geen rol lijkt te hebben in de behandeling van therapieresistente depressieve patiënten geïndiceerd voor ECT.

Hoofdstuk 7 beschrijft een casus van langdurige hypotensie na toediening van propofol in een patient die tevens behandeld werd met rifampicine. Patiënt-controleonderzoek onder 75 patienten bevestigde dat het risico op langdurige hypotensie met een factor van bijna drie toenam indien propofol in plaats van thiopental werd gebruikt bij patienten die tevens rifampicine kregen. De toegepaste dosis van fenylefrine bleek niet normaal verdeeld en significant hoger in de propofol-rifampicine groep vergeleken met de controles ($p = 0.039$). Deze studie laat zien dat het belangrijk is alert te zijn op niet eerder beschreven geneesmiddelinteracties.

Hoofdstuk 8 beschrijft een prospectief observationeel onderzoek naar het mogelijk vertragende effect van hemodynamische klinische factoren op het ontslag van de post anesthesie care unit (PACU). In totaal werden 232 opeenvolgende patienten onderzocht op *Postoperative Hemodynamic Adverse Severe Events* (PHASE, gelijktijdige ernstige bradycardie en hypotensie). Vijftien patienten vertoonden ernstige hypotensie en twaalf patienten vertoonden ernstige bradycardie, resulterend in tien patienten met PHASE (5%). PHASE trad gemiddeld 307 ± 82 min na spinale anesthesie op met een gemiddeld niveau van spinale anesthesie L1 op het moment van PHASE. Toepassing van spinale anesthesie in de laterale positie (PHASE: 80%, geen PHASE: 34%, $p = 0.030$) en morfine dosis (20 ± 12 mg versus 9 ± 8 mg, respectievelijk $p = 0.011$) waren geassocieerd met het optreden van PHASE. Er werd geconcludeerd dat het optreden van PHASE tijdens het herstel van spinale anesthesie geassocieerd is met een verlenging van 60-minuten van de mediane verblijfsduur op de PACU.

Tot slot worden in **hoofdstuk 9** de resultaten van het uitgevoerde onderzoek bediscussieerd en toekomstperspectieven voor de toepassing van klinische farmacologie en farmacogenetica bij de behandeling met ECT geschetst.