

# De Recall studie: Rivastigmine voor ECT-geïnduceerde cognitieve stoornissen bij depressie op late leeftijd: een multicenter dubbel blinde gerandomiseerde placebogecontroleerde crossover studie

Gepubliceerd: 09-03-2015 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het doel van het onderzoek is tweeledig: Ten eerste 1) willen wij onderzoeken of rivastigmine kan worden toegepast al de behandeling van het interictaal delier en ten tweede 2) willen wij meer inzicht verkrijgen in de determinanten van de...

|                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO             |
| <b>Status</b>               | Werving gestart             |
| <b>Type aandoening</b>      | Delirium (incl. verwarring) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek       |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47261

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Rivastigmine voor ECT-geïnduceerde cognitieve stoornissen

### Aandoening

- Delirium (incl. verwarring)

### Synoniemen aandoening

delier, Interictaal delier

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** VUmc

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Cognitieve stoornissen, delirium, Electroconvulsieve therapie, Rivastigmine

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

1. Score op Delirium Rating Scale (DRS 98) bepaald na 2x ECT met rivastigmine, vergeleken met DRS score na 2X ECT zonder rivastigmine en baseline scores
2. Scores op multi-pele cognitieve testen (MMSE, fluency en kloktekentest) bepaald na 2x ECT met rivastigmine, vergeleken met DRS score na 2X ECT zonder rivastigmine en baseline scores.

NB baseline scores: verkregen 48-24uur voor de eerste ECT sessie in de trial

### Secundaire uitkomstmaten

3. Effect van rivastigmine op verscheidene ECT paramaters (bloeddruk, hartslag, insult duur, post ictale suppressie index, prikeldrempel, spierrelaxatie, type anesthetica en dosis) gedurende ECT
4. Bijwerkingen
7. Cost Effectiveness

Ter onderscheiding verschillende typen ECT geïnduceerde cognitieve stoornissen:

- Profielen schetsen obv scores op reorientatietijd, Richmond Agitation

Sedation Scale (RASS), Confusion Assessment Methods (CAM)/Delirium Rating Scale (DRS-98), MMSE, Stroop Color Word Test, Rey Auditory Verbal Learning Test (=15-word learning test), fluency, kloktekentest, Kopelman Autobiographical Memory Interview, Visual Association Test (VAT) gedurende ECT

Ad 7: Hiertoe wordt de EQ-5D-5L afgenomen, zowel op baseline, voorafgaand aan de trial, en na afloop van de ECT behandeling.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Electroconvulsieve therapie (ECT) is de meest effectieve behandeling voor ernstige depressies. Helaas treedt een breed pallet aan cognitieve stoornissen met verschillende klinische presentatie en impact vaak op. Bijvoorbeeld, postictale agitatie (postictal agitation, PIA) presenteert zich met motorische onrust, paniekgevoelens en- gedrag direct na ECT en duurt 5 minuten tot 1 uur. Daarnaast zijn mildere cognitieve problemen beschreven zoals algehele desoriëntatie welke 1-2 na ECT verdwijnt en zowel antero-als reterograde amnesie welke enkele weken tot maanden duren en bijna altijd reversibel zijn. Tot slot is het interictaal delier beschreven, hetgeen separaat van de milde desorientatie kan bestaan en gekarakteriseerd wordt door ernstige verwardheid die enkele dagen tot weken kan duren. Deze laatste vorm treedt mn bij ouderen op en kan tot gevolg hebben dat de ECT gestaakt wordt zodat de ernstige depressie niet behandeld kan worden.

Studies hebben aangetoond dat rivastigmine zowel een positief effect kan hebben op het geheugen van personen met matig ernstige Alzheimerdementie, als een positief effect op het geheugen van patiënten met schizofrenie danwel met een ernstige depressieve, bipolaire of schizoaffectieve stoornis die met ECT behandeld worden. Dit heeft geleid tot de gedachte dat rivastigmine ook een potentieel voordelig effect kan hebben op die andere vorm van ECT geïnduceerde cognitieve stoornissen, namelijk het interictaal delier.

In deze dubbelblinde, gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde crossover studie willen wij het effect van rivastigmine op het interictaal delier beschrijven bij patiënten die zijn opgenomen ivm een ernstige medicatie resistente depressie waarvoor ECT geïndiceerd is

Alle opgenomen patiënten geïndiceerd voor ECT zullen (na toestemming) worden

geïnculeerd in een cohort. Hieruit zullen de patienten die in aanmerking komen, worden geïnculeerd voor de trial.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van het onderzoek is tweeledig:

Ten eerste 1) willen wij onderzoeken of rivastigmine kan worden toegepast al de behandeling van het interictaal delier en  
ten tweede 2) willen wij meer inzicht verkrijgen in de determinanten van de verschillende ECT-geïnduceerde cognitieve stoornissen zoals eerder beschreven nl de postictale agitatie en de milde desorientatie, naast het interictaal delier.

De belangrijkste onderzoeksvragen zijn:

1. Beïnvloedt rivastigmine de ernst van het interictaal delier?
2. Wat zijn voorspellers van de prevalentie van het interictale delier?
3. Wat zijn voorspellers van de respons op rivastigmine?
4. Heeft rivastigmine een effect op verschillende ECT parameters zoals het insult, spierrelaxatie en vitale parameters?
5. Wat zijn de bijwerkingen van rivastigmine in deze populatie?
6. Welke determinanten hebben het interictaal delier, naast de postictale agitatie en milde desorientatie en verschillen deze van elkaar?
7. Wat is de 'Cost Effectiveness' van rivastigmine additie?

## **Onderzoeksopzet**

Het betreft een dubbelblinde, gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde crossover studie, ingebed in een grote cohortstudie van ECT-patienten.

Nadat door de behandelend arts zowel mondeling als schriftelijk uitleg is gegeven aan de patiënt en/of wettelijk vertegenwoordiger over de toedracht van het onderzoek, de voor- en nadelen en de tijdsinvestering, zal separaat om schriftelijke toestemming gevraagd worden voor

- ten eerste deelname aan het cohort
- ten tweede deelname aan de trial.

Indien toestemming verkregen wordt, zal patiënt worden geïnculeerd in het cohort alwaar patiënt behandeld zal worden volgens standard clinical care en waarbij extra gegevens verzameld zullen worden (zie beschrijving risico's en belasting) ECT vindt twee maal per week plaats.

Eenmaal per week zal patiënt worden beoordeeld op de aanwezigheid van een interictaal delier middels twee testen:

1. de CAM (Confusion Assessment Method) : een gevalideerde test om een delier te diagnosticeren middels de beoordeling en weging van 4 kenmerken van het delier, nl acuut optreden en wisselend beloop, concentratiestoornis,

ongeorganiseerd denken en een veranderd bewustzijnsniveau.  
2. 4 punten daling op de MMSE (Mini Mental State Examination)

Wanneer de diagnose interictaal delier is gesteld, wordt patiënt gerandomiseerd in arm A of arm B.

In arm A krijgt patiënt gedurende twee opeenvolgende ECT sessies gedurende 24 uur een rivastigminepleister opgeplakt (aangebracht de avond voor ECT en 24 uur daarna verwijderd). De twee opeenvolgende ECT sessies zal hij een placebopleister opgeplakt krijgen op dezelfde tijdstippen.

Arm B volgt de omgekeerde volgorde: de eerste twee ECT sessies krijgt hij een placebopleister opgeplakt en de twee opeenvolgende sessies een rivastigminepleister.

Na het afronden van de trial volgt deblinding en zal patient worden behandeld volgens individueel behandelplan.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Beide interventiegroepen ontvangen de standaard zorg zoals in het ziekenhuis zou gebeuren buiten studieverband. Alle deelnemende patiënten worden na tekenen van informed consent en het optreden van een interictaal delier gerandomiseerd om in een van de twee studie armen (A en B) terecht te komen. In arm A krijgt patiënt gedurende twee opeenvolgende ECT sessies gedurende 24 uur een rivastigminepleister opgeplakt (aangebracht de avond voor ECT en 24 uur daarna verwijderd). De twee opeenvolgende ECT sessies zal hij een placebopleister opgeplakt krijgen op dezelfde tijdstippen. In arm B wordt de omgekeerde volgorde gevolgd: eerst een placebopleister gedurende 2 ECT sessies en de 2 opeenvolgende sessies een rivastigminepleister.

### **Inschatting van belasting en risico**

Het risico van deelnemers wordt zeer laag ingeschat.

De dosering van de rivastigminepleister is de laagste die er bestaat en patiënten worden slechts 2 maal 24 uur blootgesteld aan het middel. Er zal streng gelet worden op bijwerkingen.

Er vindt een extra bloedafname (drie buisjes) en twee maal opvang ochtendurine plaats voor het gehele cohort. Vele verichte onderzoeken behoren tot de standaard care voor ECT patiënten.

Extra onderzoeken zijn afname van de apathieschaal, IPAQ, twee maal SPPB (Short Physical Performance Battery; loopsnelheid, een balanstest en sta-op test, enkele minuten durend) twee maal knijpkracht meting en eenmaal een EEG, allemaal noninvasief.

Er zal een aantal cognitieve testen worden afgenomen (zie primaire en secundaire uitkomsten) en tot maximaal 90 minuten na ECT zal de reorientatie tijd worden bepaald door het herhaaldelijk stellen van vijf vragen. Deze testen worden zowel binnen de trail als voor het gehele cohort bepaald. Ook wordt er 6 maal een vragenlijst voor bijwerkingen afgenomen.

## Contactpersonen

### Publiek

VUmc

Boelelaan 1118  
Amsterdam 1081 HZ  
NL

### Wetenschappelijk

VUmc

Boelelaan 1118  
Amsterdam 1081 HZ  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deel 1 (Cohort)

- Leeftijd: 55 jaar of ouder
- patient is opgenomen op de opnameafdeling van een van de deelnemende psychiatrische ziekenhuizen
- Patient voldoet aan Composite International Diagnostic Interview (CIDI) criteria van een ernstige depressieve episode, niet noodzakelijkerwijs in de context van alleen een ernstige depressieve stoornis

- Patient is geïndiceerd voor ECT.
- Patient of wettelijk vertegenwoordiger is in staat tot geven informed consent;Aanvullende inclusie criteria voor deelname trial
- Optreden van interictaal delier volgens de Confusion Assessment method (CAM) en/of 4 punten daling Mini Mental State Examination score (MMSE)

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Eerste deel (cohort):

- Patient voldoet niet aan inclusie criteria
- Aanwezigheid van comorbiditeit die geldt als contra indicatie voor ECT volgens de huidige Nederlandse ECT richtlijn
- Eerdere deelname aan de studie (bijvoorbeeld: bij relapse van de depressie, waarvoor opnieuw ECT gegeven dient te worden, kan de patiënt niet opnieuw geïnccludeerd worden).;Aanvullende exclusie criteria voor deelname trial
- Gelijktijdig gebruik van rivastigmine of een andere cholinesteraseremmer
- Bekende intolerantie voor rivastigmine of een andere cholinesteraseremmer.
- Bradycardie danwel AV geleidingsstoornis op baseline ECG (excl 1e graads AV blok)
- switch van uni (RUL) naar bilaterale (BL) electrodeplaatsing tijdens de trial

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Cross-over             |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blindering:      | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### **Deelname**

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 24-08-2017            |
| Aantal proefpersonen:   | 170                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Exelon                                           |
| Generieke naam: | Rivastgimine                                     |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 09-03-2015         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 28-09-2016         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 05-05-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 24-01-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

## In overige registers

| Register | ID                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2014-003385-24-NL |
| CCMO     | NL50824.029.15         |