

Skadevirkninger av elektrokonvulsiv behandling (ECT) for stemningslidelser

Notat fra Kunnskapssenteret

Oversikt over oversikter

Oktober 2007

 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Bakgrunn: Dette notatet gir en kort oppsummering av systematiske oversikter om skadevirkninger ved elektrokonvulsiv behandling (ECT) for mennesker med stemningslidelser. **Metode:** Systematiske litteratursøk i fem internasjonale vitenskapelige databaser identifiserte 327 referanser etter at vi hadde slettet dubletter. Av disse var det ni systematiske oversikter som stemte med inklusjonskriteriene. Etter å ha ekskludert tre oversikter med mangelfull metodisk kvalitet og tre overlappende oversikter, satt vi igjen med tre systematiske oversikter som ble inkludert i oppsummeringen. **Konklusjon:** De inkluderte oversiktene kunne ikke dokumentere langtidsskadevirkninger som økt dødelighet, nedsatt kognitiv fungering og generelle bivirkninger.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

www.kunnskapssenteret.no

ISBN: 978-82-8121-173-5

oktober 2007

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



Tittel Skadevirkninger av elektrokonvulsiv behandling (ECT) for stemningslidelser
Institusjon Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig John-Arne Røttingen, *direktør*
Forfattere Hege Kornør, *forsker*
Ingvild Kirkehei, *bibliotekar*
Bjørg Høie, *seksjonsleder*
ISBN 978-82-8121-173-5
Notat Oktober 2007
Prosjektnummer 431
Rapporttype Oversikt over oversikter
Antall sider 10
Oppdragsgiver Sosial- og helsedirektoratet
Sitering Kornør H, Kirkehei I, Høie B. Skadevirkninger ved elektrokonvulsiv behandling (ECT) for depresjon. Notat Oktober 2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2007.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, oktober 2007

INNHOOLD

FORORD	3
SAMMENDRAG	3
BAKGRUNN	3
METODE	4
Litteratursøk	4
Inklusjons- og eksklusjonskriterier	4
Kritisk vurdering	4
RESULTATER	5
Kunnskapsgrunnlaget	5
Dødelighet	6
Kognitiv fungering	6
Bivirkninger	8
DISKUSJON OG KONKLUSJON	8
REFERANSER	9

FORORD

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk 22.12.2006 en forespørsel fra avdelingsdirektør Ellinor Major, avdeling for psykisk helse i Sosial- og helsedirektoratet, om å utføre en kunnskapsoppsummering om virkninger og bivirkninger av elektrokonvulsiv behandling (electroconvulsive therapy, ECT). Grunnlaget for forespørselen var et oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) om å lage en utredning om denne typen behandling. Departementet var særlig interessert i eventuelle bivirkninger og skadevirkninger på kort og lang sikt.

Kunnskapssenteret valgte å svare på forespørselen med en kort oppsummering av systematiske oversikter. Vi valgte videre å avgrense oppsummeringen til å omfatte skadevirkninger av ECT for stemningslidelser. Bakgrunnen for disse valgene var at det er publisert en rekke systematiske oversikter om behandlingsmetoden, at ECT først og fremst brukes for stemningslidelser i Norge, og HODs særinteresse for skadevirkninger.

Prosjektgruppa har bestått av:

- Hege Kornør (prosjektleder)
- Bjørg Høie (prosjektmedarbeider)
- Ingvild Kirkehei (bibliotekar)

Asbjørn Steiro og Eva Pike har bidratt med intern fagfelleevaluering av notatet.

SAMMENDRAG

Hensikten med dette notatet var å gi en kort oppsummering av systematiske oversikter om skadevirkninger ved elektrokonvulsiv behandling (ECT) for mennesker med stemningslidelser.

Systematiske litteratursøk i fem internasjonale vitenskapelige databaser identifiserte 327 referanser etter at vi hadde slettet dubletter. Av disse var det ni systematiske oversikter som stemte med inklusjonskriteriene.

Etter å ha ekskludert tre oversikter med mangelfull metodisk kvalitet og tre overlappende oversikter, satt vi igjen med tre systematiske oversikter som ble inkludert i oppsummeringen.

De inkluderte oversiktene kunne ikke dokumentere langtidsskadevirkninger som økt dødelighet, nedsatt kognitiv fungering og generelle bivirkninger.

BAKGRUNN

Stemnings- eller affektive lidelser omfatter tilstander hvor en persons stemningsleie er betydelig hevet (mani) eller senket (depresjon). Diagnosesystemet ICD-10 skiller mellom forskjellige typer stemningslidelser: manisk episode, bipolar affektiv lidelse, depressiv episode, tilbakevendende depressiv lidelse, vedvarende affektive lidelser, andre affektive lidelser og uspesifisert affektlidelse (1). Diagnosene kan ha forskjellig alvorlighetsgrad.

Livstidsforekomsten av depressive episoder er 20 % for kvinner og 10 % for menn (2). Rundt 5 % av befolkningen vil til enhver tid ha en depressiv lidelse. Det fins effektive medikamentelle, psykoterapeutiske og psykososiale tiltak for stemningslidelsene. Ved

alvorlige depressive tilstander hvor medikamentell behandling ikke hjelper anbefaler norske helsemyndigheter og klinikere elektrokonvulsiv behandling (electroconvulsive therapy, ECT) (2-4).

ECT går ut på å sende elektrisitet gjennom hjernen til en person som er under narkose og har fått muskelavslappende midler. Dette gir som regel kramper. Behandlingen gis 2-3 ganger per uke over flere uker. Elektrisiteten føres til hjernen ved hjelp av elektroder som plasseres på den ene (unilateral) eller begge (bilateral) sider av hodet.

Hensikten med denne oppsummeringen var å vurdere skadevirkninger ved bruk av ECT for stemningslidelser.

METODE

Litteratursøk

Vi brukte forskjellige varianter av "electroconvulsive therapy" og "electroshock" som søkeord i følgende databaser:

- MEDLINE
- EMBASE
- PsycINFO
- Cochrane Library
- Centre for Research and Dissemination (CRD) Databases

Søkestrategien hadde et filter for å kun identifisere systematiske oversikter. Søkedatoen var 13. juni 2007 for alle databaser.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Vi definerte en systematisk oversikt som en litteraturoversikt hvor forfatterne har søkt i minst én relevant database (f. eks. MEDLINE) og oppgir hvilke søkeord de brukte. Andre inklusjonskriterier var at de systematiske oversiktene undersøkte bi- eller skadevirkninger av kun ECT eller ECT kombinert med medikamenter hos voksne (18-65 år) med stemningslidelse som primærdiagnose. Vi ekskluderte oversikter på andre språk enn de skandinaviske, engelsk, fransk og italiensk. To forskere valgte ut oversikter for inklusjon uavhengig av hverandre. Ved uenigheter ble en tredje forsker trukket inn.

I tilfeller hvor to eller flere oversikter overlappet innholdsmessig valgte vi den metodisk beste og mest oppdaterte.

Kritisk vurdering

Vi brukte Kunnskapscenterets sjekklister for systematiske oversikter for å vurdere den metodiske kvaliteten (6). To forskere fylte ut en sjekklister for hver inkluderte oversikt uavhengig av hverandre. Ved uenighet ble en tredje forsker trukket inn. Vi brukte kategoriene høy, moderat og mangelfull om den metodiske kvaliteten.

Oversikter av mangelfull metodisk kvalitet ble ikke inkludert i kunnskapsoppsummeringen.

Vi planla å vurdere påliteligheten til effektestimaterne der hvor kvantitative oppsummeringer av resultater var rapportert. Instrumentet Grading the Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) skulle brukes til dette formålet. Vi brukte kategoriene høy, moderat, lav og svært lav om påliteligheten til effektestimaterne.

RESULTATER

Kunnskapsgrunlaget

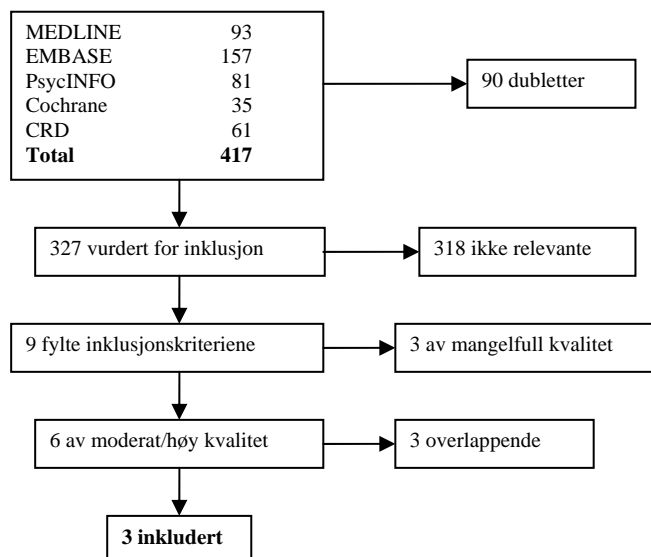
Søket etter systematiske oversikter ga 417 treff, 327 etter at dubletter var fjernet (figur 1). Vi gikk gjennom sammendragene til alle referansene og identifiserte ni oversikter som tilfredsstilte inklusjonskriteriene (5;7-14).

Etter kritisk vurdering av oversiktene viste det seg at tre var av mangelfull kvalitet (8;12;14). Disse tre kom derfor ikke med i kunnskapsoppsummeringen.

Fire systematiske oversikter hadde overlappende innhold: Greenhalgh og kollegers rapport fra 2005 (5), Aarre og kollegers oversiktsartikkel fra 2003 (7), Carney og kollegers oversiktsartikkel fra 2003 (9) og Janicak og kollegers oversiktsartikkel fra 1985 (10). Greenhalgh 2005 og Carney 2003 var av høy metodisk kvalitet, mens Aarre 2003 og Janicak 1985 var av moderat kvalitet. Valget sto altså mellom de to oversiktene av høy kvalitet. Selv om Greenhalgh 2005 var den nyeste utgivelsen, var de to oversiktene basert på de samme litteratursøkene og altså like oppdaterte. Etersom Greenhalgh-rapporten hadde de mest omfattende beskrivelsene og analysene valgte vi imidlertid å inkludere den.

Greenhalgh-rapporten var en "health technology assessment" (HTA) -rapport som omfattet studier av ECT sammenliknet med en rekke forskjellige kontrollbetingelser, som "narre-ECT"¹, medikamentell behandling og repetitiv transkraniell magnetisk stimulering (rTMS). Her var også sammenlikninger av forskjellige former for ECT: bilateral (tosidig) versus unilateral (ensidig), dominant hjernehalvdel versus ikke-dominant hjernehalvdel, bifrontal versus bitemporal, høy versus lav dose, osv. Rapporten omfattet både behandlingseffekter og skadevirkninger. I tillegg til studier av ECT for stemningslidelser inkluderte rapporten studier av populasjoner med schizofreni og katatoni. Av hensyn til avgrensningen av denne oppsummeringen så vi bort fra andre tilstander enn stemningslidelser og andre effekter enn skadevirkninger.

Figur1 Flytskjema over identifiserte referanser



Vi inkluderte også to systematiske oversikter som hadde et noe annet innhold enn Greenhalgh-rapporten. Walder og kolleger sammenliknet virkningene av propofol og methohexital som anestesimidler i forbindelse med ECT (13). O'Leary og kolleger

¹ Pasienten får alle komponentene i ECT-prosedyren, bortsett fra elektriske støt

sammenliknet suicidforekomster i tre behandlingsepoker: før-behandlingsepoken (1900-1939), ECT-epoken (1940-1959), legemiddelepoken (1960-) (11).

De tre inkluderte oversiktene (tabell 1) var tilbakeholdne med å rapportere hvor mange studier som rapporterte om skadevirkninger, antall deltakere i studier som rapporterte om skadevirkninger og antall deltakere i de forskjellige behandlingsbetingelsene. Effektestimater var heller ikke oppgitt. Derfor var det vanskelig å oppsummere resultatene med særlig nøyaktighet og umulig å vurdere resultatenes pålitelighet ved hjelp av GRADE.

Dødelighet

Greenhalgh 2005

Greenhalgh og kolleger gikk gjennom 25 randomiserte kontrollerte studier (RCTer) som sammenliknet ECT med "narre-ECT", medikamentell behandling eller sykehusinnleggelse. De 25 RCTene inkluderte til sammen 1539 personer med depresjon. Av disse døde 4 personer. To av de døde hadde fått ECT, én hadde kun vært innlagt, og én hadde fått medikamentell behandling.

I én studie som vurderte effekten av ECT to eller tre ganger per uke døde én av 30 deltakere. Hvilken behandlingsintensitet den døde hadde hatt gikk ikke fram av rapporten.

14 RCTer undersøkte effekter av forskjellige ECT varianter: elektrodeplassing, stimulustype, stimulusvarighet, antall behandlinger og sykepleieromsorg etter behandling. Av de til sammen 491 personene som inngikk i disse undersøkelsene døde ingen.

I to av tre kohortstudier var dødeligheten betydelig lavere blant pasienter som hadde fått ECT enn blant pasienter som hadde fått annen behandling. I den ene av disse studiene var tre års dødelighet 2,2 % i den ECT-behandlede gruppa, 2,8 % blant personer som fikk medikamentell behandling og 11,4 % i gruppa som verken fikk ECT eller medikamentell behandling. I den tredje kohortstudien var det ingen forskjell i dødelighet.

Fire av fem observasjonsstudier fant ingen forskjell mellom ECT-behandlede pasienter og andre pasienter i dødelighet som skyldtes selvmord. I én liten kasus-kontrollstudie begikk åtte ECT-pasienter selvmord og fire i kontrollgruppa.

O'Leary 2001

Oversikten til O'Leary og kolleger inkluderte 10 studier fra før-behandlingsepoken (1900-1939), 8 fra ECT-epoken (1940-1959) og 26 fra legemiddelperioden (1960-). Antall døde av selvmord per 1000 personår var 6,3 i før-behandlingsepoken, 5,7 i ECT-epoken og 3,3 legemiddelepoken.

Walder 2001

Dødelighet var ikke rapportert blant skadevirkningene i denne oversikten.

Kognitiv fungering

Greenhalgh 2005

Generell kognitiv fungering

Ingen av studiene i rapporten sammenliknet ECT og "narre-ECT" med generell kognitiv fungering som utfall.

Tre studier viste dårligere generell kognitiv fungering med bilateral enn med unilateral ECT inntil sju dager etter behandlingsslutt. To av disse studiene fant ingen forskjeller mellom bilateral og unilateral ECT ved 2-3 måneders oppfølging.

Én studie viste dårligere kognitiv fungering etter bitemporal enn etter bifrontal ECT. En annen studie fant ingen forskjeller mellom bitemporal og bifrontal ECT i viktige kognitive utfall, verken etter 7 dager eller etter 3 måneder.

To studier fant ingen statistisk signifikante forskjeller (ved behandlingsslutt) i kognitiv fungering mellom ECT tre ganger per uke og mindre hyppig behandling. Én studie rapporterte om større funksjonssvekkelser blant pasienter som fikk ECT tre ganger per uke enn blant dem som fikk to ganger per uke, ved behandlingsslutt. Etter en måned var det ingen forskjeller mellom gruppene.

Én studie fant ingen forskjeller i kognitiv fungering ved behandlingsslutt mellom høye og lave ECT-doser, mens én observerte dårligere fungering ved høye doser enn ved lave.

Én studie observerte ingen forskjeller på et nevrologisk testbatteri mellom puls- og sinusbølge-ECT ved behandlingsslutt.

Hukommelse

Én studie fant mer svekket anterograd hukommelse (evnen til å overføre minner fra korttids- til langtidshukommelsen) ved behandlingsslutt blant pasienter som hadde fått ECT enn blant pasienter som hadde fått "narre-ECT". Etter 6 måneder var det ingen forskjeller mellom gruppene.

Tre studier som sammenliknet ECT og legemidler hadde sprikende resultater: én oppga kun resultater innenfor gruppene, én rapporterte om ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene, og en rapporterte om flere ECT-pasienter med hukommelsesproblemer enn legemiddelpasienter. Lengste oppfølgingstid var 6 måneder.

Inntil sju dager etter gjennomført ECT-program viste fire studier at svekket retrograd hukommelse (evnen til å gjenkalle minner fra langtidshukommelsen) forekom oftere med bilateral enn med unilateral ECT. Fem studier viste mer anterograd amnesi (hukommelsestap) ved bilateral ECT, to studier viste ingen forskjell mellom bilateral og unilateral ECT, og én studie viste bedre anterograd hukommelse hos personer som hadde fått bilateral ECT. Én studie rapporterte om mer subjektiv hukommelsessvekkelse med bilateral ECT, mens en annen ikke fant noen forskjell mellom gruppene.

Ved langtidsoppfølging (>6 måneder) fant to studier ingen forskjeller mellom bilateral og unilateral ECT i anterograd hukommelse og verbal hukommelse. Én studie fant mer svekket personlig hukommelse blant personer som hadde fått bilateral ECT.

Tre studier viste at personer som fikk unilateral ECT på sin dominante hjernehalvdel hadde svakere anterograd hukommelse enn de som fikk ECT på sin ikke-dominante hjernehalvdel i dagene etter behandlingsslutt.

To studier rapporterte at pasienter som fikk ECT tre ganger per uke hadde dårligere personlig hukommelse ved behandlingsslutt enn pasienter som fikk ECT to ganger per uke. Etter en måned var det ingen forskjell mellom gruppene.

Én studie viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom ECT tre ganger og en gang per uke i anterograd hukommelse ved behandlingsslutt, mens en annen studie viste dårligere hukommelse blant pasienter som fikk ECT tre ganger per uke enn blant den som fikk to ganger per uke. Ved 1 måneds oppfølging var det ingen forskjeller mellom gruppene.

Av fem studier som sammenliknet høye og lave ECT-doser var det ingen som fant gruppeforskjeller i retrograd amnesi ved behandlingsslutt. To studier fant heller ingen forskjeller i anterograd amnesi, mens to studier fant dårligere testresultater ved høye doser.

To studier fant ingen forskjeller i retrograd hukommelse ved behandlingsslutt mellom puls- og sinusbølge-ECT. En studie fant heller ingen forskjeller i anterograd hukommelse, mens én rapporterte om dårligere anterograd hukommelse blant pasienter som fikk sinusbølge-ECT. Etter 6 måneder var det ingen forskjeller mellom gruppene.

Bivirkninger

Greenhalgh 2005

Én liten studie fant ingen forskjeller i bivirkninger mellom pasienter som fikk ECT og dem som fikk repetitiv transkranieell magnetisk stimulering (rTMS).

Én studie som sammenliknet ECT og imipramin med ECT og paroksetin fant kun små forskjeller mellom gruppene: etter 2-3 måneder hadde ECT/paroksetin-gruppa økt drømmefrekvens, mens ECT/imipramin-gruppa i større grad klaget over forstoppelse.

Én studie som sammenliknet ECT og et antidepressivt legemiddel med kun ECT fant heller ingen store forskjeller i bivirkninger: flere i ECT/antidepressiva-gruppa hadde antikolinerge virkninger (ubehagelige nevrologiske symptomer).

Walder 2001

Fjorten studier rapporterte om pusteproblemer både hos pasienter som fikk propofol og methohexital som anestesimiddel ved ECT, og fem studier rapporterte om hjerte-kar-problemer.

DISKUSJON OG KONKLUSJON

Oversiktene viste ingen forskjell i dødelighet mellom pasienter som fikk ECT og pasienter som fikk annen eller ingen behandling. Det var en tendens til svekket kognitiv fungering dagene etter behandlingsslutt hos personer som fikk ECT sammenliknet med "narre-ECT". Tendensen var den samme for bilateral versus unilateral ECT, høy versus lav dose og høy versus lav behandlingshyppighet. Ved oppfølging etter 2-3 måneder eller mer var det få eller ingen forskjeller mellom behandlingsgruppene i kognitiv fungering. Ingen av oversiktene rapporterte om betydelige bivirkninger i forbindelse med ECT.

Av de tre inkluderte oversiktene hadde en høy kvalitet og to middels kvalitet. Dataene og analysene i oversiktene var ikke detaljerte nok til at det var mulig å gjøre GRADE-vurderinger av påliteligheten til resultatene. Selv om en systematisk oversikt har høy metodisk kvalitet kan den godt inkludere enkeltstudier med validitetsproblemer som gir usikre effektestimater.

De inkluderte oversiktene var ikke oppdaterte. Ingen av de inkluderte studiene i Greenhalgh og kollegers omfattende HTA-rapport var publisert etter 2000. Studier publisert i perioden 2001-2007 er altså ikke rapportert i dette notatet, og hvis slike studier finnes kan de tenkes å ha betydning for resultatene.

Med forbehold om validitetsproblemer og ny kunnskap fra senere års publikasjoner gir oversiktene inntrykk av at ECT ikke er forbundet med alvorlige og langvarige skadeeffekter.

REFERANSER

- (1) World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, Clinical Description and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
- (2) Aarre TF. Depresjoner. In: Vilberg A, editor. Norsk legemiddelhåndbok. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, 2007.
- (3) Den norske lægeforening. Alvorlige stemningslidelser. Gjennombruddsprosjekt psykiatri II. 2004. Oslo, Den norske lægeforening.
- (4) Staten helsetilsyn. Stemningslidelser - kliniske retningslinjer for utredning og behandling. 3-2000. 2000. Oslo, Statens helsetilsyn.
- (5) Greenhalgh J, Knight C, Hind D, Beverley C, Walters S. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: Systematic reviews and economic modelling studies. Health Technology Assessment 9[9]. 2005. Winchester, NHS R&D HTA Programme.
- (6) Bjørndal A. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2006.
- (7) Aarre TF, Dahl AA, Johansen JB, Kjonniksen I, Neckelmann D. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: A review of the evidence. Nordic Journal of Psychiatry 2003; 57(3):227-232.
- (8) Auriacombe M, Tignol J. Electroconvulsive therapy and benzodiazepines: Review of the literature. Encephale 1991; 17(6):537-541.
- (9) Carney S, Cowen P, Geddes J, Goodwin G, Rogers R, Dearness K et al. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003; 361(9360):799-808.
- (10) Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, Ericksen S, Chang S, Gallagher P. Efficacy of Ect - A Meta-Analysis. American Journal of Psychiatry 1985; 142(3):297-302.
- (11) O'Leary D, Paykel E, Todd C, Vardulaki K. Suicide in primary affective disorders revisited: A systematic review by treatment era. Journal of Clinical Psychiatry 2001; 62(10):804-811.
- (12) Patra KK, Coffey CE. Implications of herbal alternative medicine for electroconvulsive therapy. Journal of Ect 2004; 20(3):186-194.
- (13) Walder B, Seeck M, Tramer MR. Propofol versus methohexital for electroconvulsive therapy: A meta-analysis. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 2001; 13(2):93-98.
- (14) Wijeratne C, Halliday GS, Lyndon RW. The present status of electroconvulsive therapy: a systematic review. Medical Journal of Australia 1999; 171(5):250-254.

Tabell 1. Inkluderte oversikter

Oversikt	Studier/design	Sammenlikninger	Skadevirkninger
Greenhalgh 2005	? RCT 3 kohort 2 kasus-kontroll	"Narre-ECT" Kun innleggelse Medikamenter Unilateral/bilateral Elektrodeplassing (dominant/ikke-dominant hjernehalvdel) 1/2/3 ganger per uke Høy/lav stimulusdose Puls/sinusbølger	Dødelighet Kognitiv fungering Bivirkninger
O'Leary 2001	44 kohort	Før-behandlingsepoken (1900-1939) Legemiddelepoken (1960-)	Selvmord
Walder 2001	17 RCT	Propofol/methohexital (anestesimidler)	Pusteproblemer Hjerte- karproblemer